

# Sarcoma epitelioides de diafragma metastásico

José Manuel Ruiz-Morales,\* Rita Dorantes-Heredia,\*\* Gerardo Akram Darwich-Del Moral,\*  
Ileana Mac Kinney-Novelo,\* Dan Green-Renner\*

### RESUMEN

**Antecedentes.** Los sarcomas de partes blandas son relativamente infrecuentes en comparación con otras neoplasias; representan menos de 1% de todos los tumores malignos. Suelen aparecer en cualquier lugar del organismo, aunque la mayor parte afecta los músculos de extremidades, pared torácica, mediastino y retroperitoneo. Aparecen a cualquier edad, aunque predominan en pacientes ancianos. Su presentación en diafragma es rara, sólo reportada en casos aislados. Se presenta el caso de un paciente con sarcoma epitelioides primario de diafragma y metastásico a pulmón. **Caso clínico.** Hombre de 48 años de edad, sin antecedentes de importancia que inició su padecimiento a finales del 2010 con tos y fiebre no asociado a etiología infecciosa. Por tomografía computarizada de tórax se documentó lesión de 10 x 8 cm en hemidiafragma derecho. Se realizó biopsia de la lesión diafragmática compatible con sarcoma epitelioides, marcadores de inmunohistoquímica positivos para vimentina y S-100. No recibió adyuvancia y se dio seguimiento. A la progresión recibió ifosfamida y adriamicina durante seis ciclos. Posteriormente recibió tres ciclos con dacarbazina. En tomografía computarizada de tórax de seguimiento tuvo datos de progresión por lo que recibió gemcitabina y docetaxel, con poca tolerancia al tratamiento. Se cambió a pazopanib por seis meses. Por nueva progresión se decidió nuevo esquema de quimioterapia a base de gemcitabina, docetaxel y bevacizumab dosis fraccionadas. Al momento de este reporte el paciente se mantenía con enfermedad estable posterior a cuatro ciclos de tratamiento. **Conclusión.** El sarcoma epitelioides de diafragma metastásico es una neoplasia rara con mal pronóstico a corto plazo.

**Palabras clave.** Quimioterapia. Histiocitoma. Fusiforme. Pazopanib.

### ABSTRACT

**Background.** Soft tissue sarcomas are relatively rare compared to other cancers, accounting for less than 1% of all malignancies. They can appear anywhere on the body, although most affect the extremities muscles, chest wall, mediastinum and retroperitoneum. They appear at any age, but predominantly in elderly patients. The diaphragm primary presentation is rare, reported only in isolated cases. We report the case of a patient with primary diaphragm epithelioid sarcoma metastatic to lungs. **Clinical case.** Forty-eight years old man with no previous medical history with important antecedents. In late 2010 with cough and fever not associated with infectious etiology. By thorax computerized tomography, it was documented a 10 x 8 cm right hemidiaphragm mass. Biopsy was consistent with epithelioid sarcoma, with immunohistochemical markers positive for vimentin and S-100. He not received adjuvant treatment, but follow up. With metastatic progression, palliative chemotherapy with ifosfamide and Adriamycin was started for 6 cycles. To progression, he received three cycles with Dacarbazine. In follow-up, chest computerized tomography showed progression, so he received gemcitabine and docetaxel, with little tolerance to treatment. It was changed to pazopanib for six months. Because new progression, it was decided a new chemotherapy regimen with gemcitabine, docetaxel and bevacizumab at fractionated doses. Currently, the patient remains with stable disease after four cycles of treatment. **Conclusion.** Metastatic diaphragm epithelioid sarcoma is a rare neoplasm with poor prognosis in short term.

**Key words.** Chemotherapy. Histiocytoma. Fusiform. Pazopanib.

### CASO PROBLEMA

Hombre de 48 años de edad con hermano finado por adenocarcinoma de páncreas metastásico a los 58 años y hermana con colangiocarcinoma metastásico, viva y en

tratamiento con quimioterapia paliativa a los 58 años de edad. Antecedente de tabaquismo durante 25 años (IT 7.5). Úvulo y rinoseptoplastia en 2000. Inició su padecimiento en enero 2010 con tos y fiebre de etiología desconocida. Posteriormente, por placa de tórax y tomo-

\* Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", \*\* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Médica Sur.

#### Correspondencia:

Dr. José Manuel Ruiz-Morales

Medicina Interna y Residente de segundo año de Oncología Médica.

Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur.

Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra, C.P. 14050

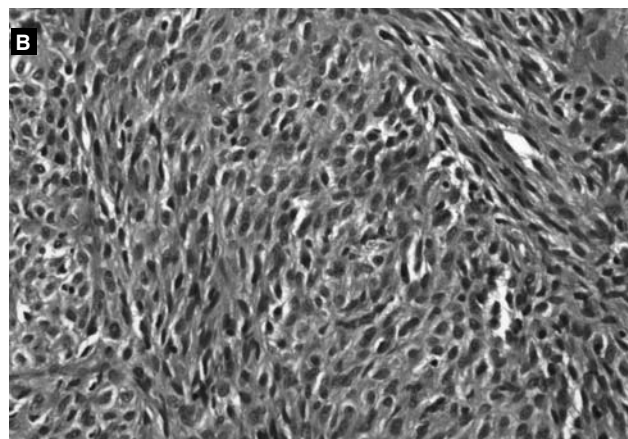
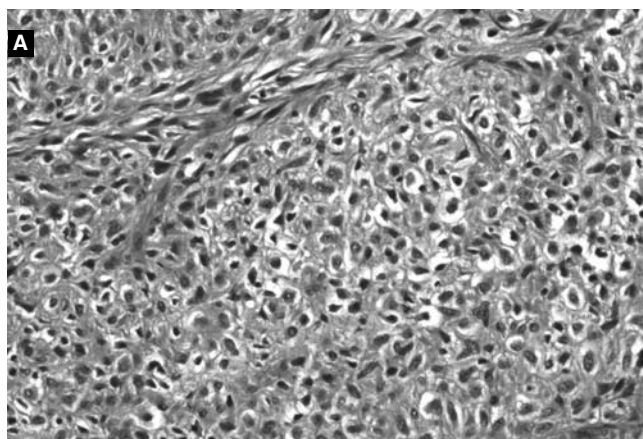
Tel.: (55) 5424-7282. Correo electrónico: ruiz82@gmail.com

grafía se documentó tumor en hemidiafragma derecho de 10 x 8 cm, resección de hemidiafragma en febrero 2010 y colocación de malla. El reporte de anatomía patológica fue de sarcoma epitelioide (Figura 1). No recibió adyuvancia manteniéndose en vigilancia durante un año. En abril 2011 se sometió a resección de dos nódulos pulmonares izquierdos recurrentes. En junio 2011 presentó recurrencia de la enfermedad, por lo que inició con quimioterapia a base de adriamicina + ifosfamida por seis ciclos. PET-CT con progresión de la enfermedad por aumento en el número de nódulos pulmonares. Segunda línea con dacarbazina con posterior progresión a nivel hepático. Tercera línea de tratamiento con gemcitabina + docetaxel por tres ciclos con pobre tolerancia al tratamiento. En febrero 2012 inició con pazopanib con progresión de la enfermedad. Posteriormente fue valorado en el Centro Oncológico donde se reinició quimioterapia con docetaxel + gemcitabina y se agregó bevacizumab cada dos semanas, todo el esquema de forma fraccionada. Recibió cuatro ciclos de tratamiento, con enfermedad estable, por lo que se inició vigilancia (Figura 2). Al momento de este reporte el paciente llevaba seis meses sin tratamiento y sin datos de progresión de la enfermedad.

## EVALUACIÓN DEL CASO PROBLEMA

1. ¿Qué porcentaje de todas las neoplasias malignas en adultos representan los sarcomas de tejidos blandos?

- a) 1%.
- b) 2%.
- c) 3%.
- d) 4%.



**Figura 1.** Tinción en H&E. **A.** Neoplasia mesenquimatosa maligna de aspecto epitelioide. **B.** En otros campos, la neoplasia tiene un patrón de crecimiento en fascículos formados por células fusiformes de núcleos hiper cromáticos ovoides.

- Respuesta: 1%.

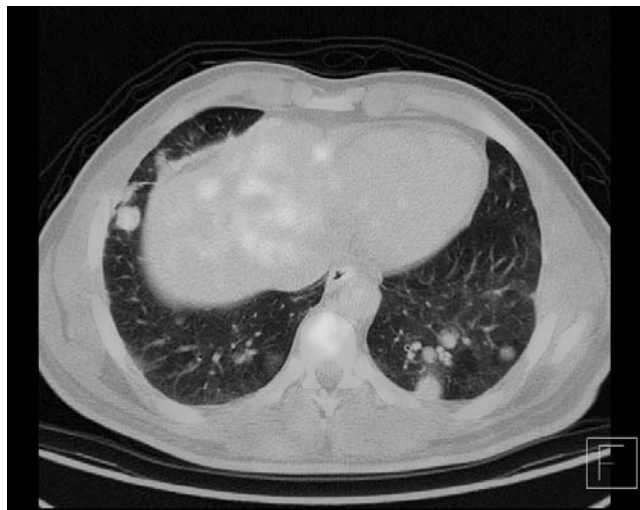
Los sarcomas conforman aproximadamente 1% de todas las neoplasias malignas del adulto y 15% en la población pediátrica. En Estados Unidos, en 2012, la incidencia de sarcomas de tejidos blandos fue de 11,280 casos, con una tasa de mortalidad aproximada de 3,900 casos por año, incluidos niños y adultos.<sup>1</sup>

2. ¿Cuántas variedades histológicas se han descrito de los sarcomas de tejidos blandos?

- a) 30.
- b) 40.
- c) 50.
- d) 60.

- Respuesta: 50 variedades.

Los subtipos más comunes de sarcomas de tejidos blandos (STB) en adultos son el sarcoma pleomórfico (también conocido como histiocitoma fibroso maligno), tumores del estroma gastrointestinal, liposarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma sinovial y tumores malignos de vaina de nervio periférico.<sup>2</sup> El rhabdomiomasarcoma es el STB más común en niños y poco común en adultos. La distribución de los sitios anatómicos es: extremidades (60%), tronco (19%), retroperitoneo (15%) y cabeza-cuello (9%). Los STB comúnmente metastatizan a pulmones; los tumores que se originan en la cavidad abdominal lo hacen a hígado y peritoneo.<sup>3</sup>



**Figura 2.** PET-CT con 18 FDG. Se aprecia malla en hemidiafragma derecho, cubriendo defecto posterior a resección quirúrgica. Existen nódulos pulmonares hipercaptantes en ambos pulmones, depósitos secundarios del sarcoma.

3. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia adyuvante posterior a la resección quirúrgica de STB localmente avanzados en extremidades?

- a) Prolongan la supervivencia libre de enfermedad.
- b) Prolongan la supervivencia global.
- c) Prolongan la tasa de respuesta objetiva.
- d) Todas las anteriores.

- Respuesta: prolongan la supervivencia libre de enfermedad.

El grupo de metaanálisis en sarcomas (SMAC) realizó un metaanálisis de 14 estudios aleatorizados (1,568 pacientes) que comparó la quimioterapia adyuvante contra sólo observación y algunos casos con radioterapia posterior a la resección quirúrgica de sarcomas.<sup>4</sup> Los resultados del metaanálisis mostraron que la quimioterapia basada en doxorubicina prolonga el tiempo de recurrencia local y a distancia, y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes adultos con enfermedad localizada y resecable de extremidades. El beneficio de supervivencia global no fue significativo, aunque mostró una tendencia favoreciendo la quimioterapia adyuvante.

4. ¿Cuál de los siguientes es un esquema aceptado de quimioterapia paliativa en un paciente con sarcoma de tejido blando metastásico?

- a) Combinaciones basadas en antraciclinas.
- b) Dacarbazina.
- c) Ifosfamida.
- d) Todas las anteriores.

- Respuesta: todas las anteriores.

Los tratamientos más usados en pacientes con STB metastásicos son desde monodroga (dacarbazina, doxorubicina, epirrubicina o ifosfamida<sup>5</sup>) o las combinaciones basadas en antraciclinas (doxorubicina o epirrubicina con ifosfamida y/o dacarbazina<sup>6</sup>). Otros agentes que también han sido evaluados son gemcitabina, docetaxel, vinorelbina, doxorubicina liposomal pegilada y temozolomida.<sup>7</sup>

5. ¿Cuál es el mecanismo de acción del inhibidor de tirosinocinasa, pazopanib?

- a) Inhibe el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR).
- b) Inhibe el cromosoma Filadelfia.
- c) Inhibe el ligando de la proteína de muerte programada - 1 (L-PD1).
- d) Provoca inestabilidad micro satélite.

- Respuesta: inhibe el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR).

Pazopanib es una segunda línea de tratamiento para los pacientes con STB. Este medicamento que se administra de forma oral demostró en un estudio fase III (estudio PALETTE) con dosis de 800 mg al día vs. placebo en 369 pacientes con diferentes tipos de STB que progresaron a una primera línea de quimioterapia, una mejoría en la supervivencia global (mediana de 4.6 vs. 1.6 meses) y un beneficio en todos los subtipos histológicos. No hubo diferencia en supervivencia global (12.5 vs. 10.7 meses, HR 0.86 IC95% 0.67-1.1). La mejor tasa de respuesta fue de tipo parcial 6 vs. 0%, respectivamente, y enfermedad estable en 67 vs. 38%.<sup>8</sup>

## ABREVIATURAS

- **PET-CT:** positron emission tomography-computed tomography.
- **SMAC:** sarcoma meta-analysis collaboration.
- **STB:** sarcomas de tejidos blandos.
- **VEGFR:** receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
2. Coindre J, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 91: 1914-26.
3. Pisters PWT, Weiss M, Maki R. Soft-Tissue Sarcomas en: Haller DG, Wagman LD, Camphausen C, Hoskins WJ (eds.). *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach Medical, Surgical, & Radiation Oncology* (ed. 14): UBM Medica LLC; 2011.
4. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997; 350: 1647-54.
5. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1477-83.
6. Bramwell VHC, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
7. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-31.
8. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9829): 1879-86.