

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



"EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUIMICA Y
HIBRIDACIÓN POR FLUORESCENCIA IN SITU EN EL DIAGNOSTICO DE
SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR.
JOSE ELEUTERIO GONZALEZ".
TITULO DE LA TESIS"

Por

DRA. HERSILIA AIDE HERNANDEZ ZAMONSETT

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

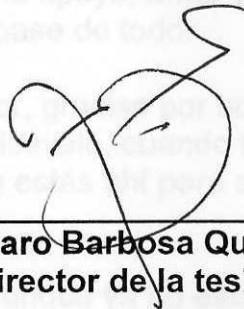
DRA. HERSÍLIA AIDE HERNANDEZ ZAMONSETT

0

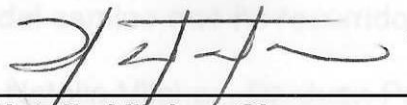
FEBRERO, 2018.

"EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUIMICA Y HIBRIDACIÓN POR FLUORESCENCIA IN SITU EN EL DIAGNOSTICO DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ".

Aprobación de la tesis:



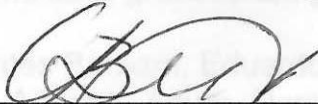
Dr. Álvaro Barbosa Quintana
Director de la tesis



Dra. Natalia Vilches Cisneros
Coordinador de Enseñanza



Dr. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dra. Oralia Barbosa Quintana
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Definitivamente el llegar hasta este punto jamás lo habría logrado sola, estoy llena de agradecimiento, tanto que es difícil poderlo poner en palabras, antes que nada gracias a Dios, porque ha puesto en mi vida y mi camino retos y oportunidades que son más de lo que hubiera imaginado.

A mis padres Hersilia y Jorge, mis hermanos Jorge, Diego y Emiliano por siempre estar, por brindarme su apoyo, amor y comprensión de manera incondicional, ustedes son la base de todo.

A mi compañero de vida Héctor, gracias por acompañarme no solo en los éxitos, sino también en cada desvelo, cuando me encontraba triste y sentía que ya no podía más, siempre estás ahí para apoyarme y ayudarme a levantarme.

A mis abuelos Andy y Chuy, aunque ya no están físicamente, me han acompañado en cada parte del camino que he recorrido.

A todos mis profesores Dra. Natalia Vílchez, Dr. Juan Pablo Flores, Dr. Marco Ponce, Dr. Luis Ángel Ceceñas, Dr., Álvaro Barbosa, Dra. Gabriela Sofía Gómez, Dra. Raquel Garza, y en especial a a Dra. Oralía Barbaza por todo el apoyo y las enseñanzas, tanto académicas como de vida.

A Elizabeth, Eirali, Lucia y Melissa, que fueron la mejor compañía para recorrer este camino, por dejarme compartir con ustedes esta experiencia, por ser sinceras y justas; me llevo grandes amigas en mi corazón.

A mis compañeros residentes Bárbara, Eduardo, Karla, Melissa, Abelardo, Eric, Luis Carlos, Rodolfo, Adriana, Arturo, Daniel, Mauricio e Itzel, gracias por su amistad y confianza.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN.	9
Capítulo 11	
2. INTRODUCCIÓN.	11
Capítulo 111	
3. HIPÓTESIS.	29
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	30
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	31
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	34
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	41
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	42

Capítulo IX

10.BIBLIOGRAFÍA..... 43

Capítulo X

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 45

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Casos Revisados	34
2.Diagnóstico previo y prueba de FISH realizada.....	35
3.Casos con cambio en el diagnostico.....	37
4.Casos con cambio en el diagnostico	37
5 Casos en los que no se llegó a un diagnostico final...	38
6 Inmunohistoquímica de casos no concluyentes.....	38
7. Marcadores de inmunohistoquímica de casos no concluyentes.....	40

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Patrones histológicos.....	15

LISTA DE ABREVIATURAS

FISH: Hibridación por Fluorescencia In situ.

IHQ: Inmunohistoquímica

HyE: Hematoxilina y Eosina

CAPITULO 1

1.-RESUMEN

Hersilia Aide Hernandez Zamosett
Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina

Fecha de gradación: Febrero 2018

Título Final de tesis: Evaluación de la utilidad de estudios de inmunohistoquímica e hibridación por fluorescencia in situ en el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos en el hospital universitario "Dr. José Eleuterio González".

Número de páginas: 45

Requisito para obtener el grado de especialista en Anatomía Patológica.

Área de estudio: Anatomía Patológica.

Propósito y medio de estudio: Los tumores de tejidos blandos son un grupo heterogéneo de neoplasias mesénquimales originados de los tejidos de soporte extra esqueléticos. La biopsia es indispensable para determinar malignidad, el grado histológico y el tipo específico de sarcoma, debido a la importancia de un diagnóstico certero y al traslape morfológico e inmunohistoquímico de diversos tipos de sarcomas se puede dificultar su diagnóstico. Hay tumores que muestran re-arreglos, translocaciones o amplificaciones génicas específicas en los cuales el FISH puede ser de gran ayuda diagnóstica. Actualmente en Latinoamérica no existen reportes que confirmen la utilidad de estos estudios auxiliares en el diagnóstico de los tumores de tejidos blandos. Se seleccionaron 86 casos de la base de datos del servicio de Anatomía Patológica de esta institución, y se revisó su diagnóstico únicamente utilizando las técnicas de HyE e Inmunohistoquímica y el diagnóstico final tras haber realizado pruebas de FISH así como su correlación. Contribuciones y conclusiones: El uso de técnicas auxiliares de diagnóstico como la inmunohistoquímica y pruebas moleculares como el FISH aumentan la precisión diagnóstica de manera importante tanto en neoplasias bien a pobremente

diferenciadas. Es fundamental dirigir el panel diagnóstico de inmunohistoquímica de acuerdo al patrón arquitectural, además de analizar costo beneficio IHQ- FISH, en lesiones bien diferenciadas. En el contexto de lesiones pobremente diferenciadas, es importante considerar realizar pruebas para translocaciones específicas o genes de fusión para aumentar la eficacia diagnóstica.

Evaluación de la utilidad de estudios de inmunohistoquímica e hibridación por fluorescencia in situ en el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos en el hospital universitario "Dr. José Eleuterio González".

CAPITULO II

2.- INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La incidencia de los tumores de tejidos blandos benignos en relación a los malignos tienen un margen cerca de 100/1 y anualmente oscila en 300 por cada 1000 personas, los sarcomas comparados con otros tipos de neoplasias son raros, constituyendo del 1-2%, apareciendo en cualquier grupo de edad siendo más comunes en edad avanzada 15% y un 40% de 55 años a más, 15% de los casos se presentan en niños y adolescentes.¹

Los tumores de tejidos blandos se pueden originar del tejido fibroso, tejido adiposo, músculo esquelético, nervios periféricos, así como en los vasos sanguíneos y linfáticos y se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, la mayoría de ellos se desarrolla en los brazos o las piernas, aunque también se pueden encontrar en el tronco, la cabeza y el área del cuello, los órganos internos y en la región retroperitoneal; Una décima parte de los pacientes suelen tener metástasis al momento del diagnóstico, siendo el sitio de metástasis más frecuente pulmón.²

La etiología de estos tumores es incierta, se han relacionado factores genéticos, ambientales y se han reportado casos en los cuales se han originado de tejido cicatrizal, sitios de fractura y cercanos a implantes quirúrgico, sin embargo la gran mayoría se originan de Novo.³

La OMS los clasifica en tumores benignos y malignos y se han propuesto dos sistemas de clasificación principales para los sarcomas son la AJC American Joint Committee, y el sistema de Enneking.

CLASIFICACION DE LA OMS DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS¹

TUMORES

ADIPOCIT/COS

Benignos

Lipoma
Lipomatosis
Lipomatosis nervio de
Lipoblastoma/
Lipoblastomatosis
Angiolipoma

Miolipoma
Lipoma condroide
Angiomiolipoma
extrarrenal
Mielolipoma
extraadrenal Lipoma
de células
fusiformes/
pleomorfo
Hibernoma

Intermedios

Tumor lipomatoso
atípico/liposarcoma
bien diferenciado

Malignos Liposarcoma

desdiferenciado
Liposarcoma
mixoide
Liposarcoma de
células redondas
Liposarcoma
pleomorfo

Liposarcoma de
tipos mixtos
Liposarcoma no
especificado

TUMORES

FIBROBLASTICOS/

MIOFIBROBLAS

TICOS

Benignos

Fascitis nodular
Fascitis proliferativa
Miositis proliferativa
Miositis osificante
Fascitis isquémica
Elastofibroma
Hamartoma fibroso
de la infancia
Miofibroma/
miofibromatosis
Fibromatosis coli
Fibromatosis
hialina juvenil
Fibromatosis de
cuerpos de
inclusión
Fibroma de vaina
tendinosa
fibroblastoma
desmoplásico
Miofibroblastoma de
tipo mamario
Fibroma
aponeurótico
calcificante

Angiomiofibroblastoma

Angiofibroma
celular

Fibroma de tipo
nucal

Fibroma de
Gardner

Tumor fibroso
calcificante

Angiofibroma de
células

gigantes! intermedios

Fibromatosis

superficial
(palmar/plantar)

Fibromatosis tipo de
desmoide

Lipofibromatosis

Intermedios

Tumor fibroso
solitario, hemangiopericitoma.

Tumor
miofibroblástico

inflamatorio

Sarcoma
miofibroblástico de
bajogrado

Sarcoma
miofibroblástico
mixoinflamatorio

Fibrosarcoma infantil

Malignos

Fibrosarcoma del adulto

Mixofibrosarcoma

Sarcoma fibromixoide de bajo grado

Tumor hialinizante decélulasfusiformes

Fibrosarcoma epitelioidesclerosante

TUMORES FIBROHISTIOCITICOS

S

Benignos

Tumor de células gigantes de vainatendinosa

Tumor de células gigantes de tipo

Difuso

Histiocitoma fibroso benigno profundo

Intermedios

Tumor fibrohistiocitico plexiforme

Tumor de células gigantes de partesblandas

Malignos

- Histiocitoma fibroso maligno

- pleomorfico/Sarcoma pleomórficoindiferenciado

- Histiocitoma fibroso maligno decélulas gigantes/Sarcomapleomórfico indiferenciado concélulas gigantes

Histiocitoma fibroso maligno

Sarcoma pleomórficoindiferenciado con inflamaciónprominente

TUMORES DE MUSCULO LISO

Angioleiomioma

Leiomioma profundo

Leiomioma genital

Leiomiosarcoma (excluyendo piel)

TUMORES PERICITICOS (PERIVASCULARES)

Tumor glómico (y variantes)

Tumor glómico maligno

Miopericitoma

TUMORES DE MUSCULO ESQUELETICO

Benignos

Rabdomioma

- o Adulto
- o Fetal
- o Genital

Maligno

Rabdomiosarcoma embrionario

Rabdomiosarcoma alveolar

Rabdomiosarcoma pleomórfico

TUMORES VASCULARES

Benignos

Hemangiomas de tejidosubcutáneo/tejido blando profundo:

Capilar

Cavernoso

Arteriovenoso

Venoso

1 intramuscular

Sinovial

Hemangioma epitelioides

Angiomatosis

Linfangioma

Intermedios (localmente agresivos)

*Hemangioendotelio ma
kaposiforme Intermedios
(raramente metastatizante)
Hemangioendotelio ma
retiforme Angioendotelio ma
intralinfático papilar
Hemangioendotelio ma
compuesto Sarcoma de
Kaposi*

Malignos

*Hemangioendotelio
ma epitelioides
Angiosarcoma de
tejidos blandos*

TUMORES CONDRÓSEOS

-ÓSEOS

*Condroma de
partes blandas
Condrosarcoma
mesenquimal
Osteosarcoma
extraesquelético*

TUMORES DE

DIFERENCIACIÓN

INCIERTA Benignos

*Mixoma
intramuscular*

*(incluye variante
celular)
Mixoma yuxta-
articular
Angiomixoma
profundo (agresivo)
Tumor angiectático
hialinizante pleomórfico
Timoma
hamartomatoso
ectópico*

Intermedios

(raramente metastatizantes)

*Histiocitoma fibroso
angiomatoides Tumor
fibromixoides
osificante
Tumor mixto/mioepitelio-
paracordoma*

Malignos

*Sarcoma sinovial
Sarcoma epitelioides
Sarcoma alveolar de
partes blandas
Sarcoma de células
claras de
partes blandas
Condrosarcoma
mixoides extraesquelético
(de tipo
"cordoides")*

*PNET/Tumor de
Ewing extraesquelético
Tumor
desmoplásico de
células redondas
Tumor rabdoide
extrarrenal
Mesenquimoma
maligno
Neoplasias con
diferenciación
de célula epitelioides
perivascular (PEComas)
Tumor
mielomelanocítico
de células claras
Sarcoma de la
íntima.*

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL SARCOMA DEL CENTRO NACIONAL DE CANCER DE LA FEDERACIÓN FRANCESA. ⁴

Diferenciación tumoral

Puntaje 1: los sarcomas son muy parecidos al tejido mesenquimal adulto normal.

Puntaje 2: sarcomas donde la tipificación histológica es verdadera.

Puntaje 3: los sarcomas embrionarios, sarcomas indiferenciados y sarcomas de tipo dudoso.

Recuento de mitosis

El recuento se hace en 400 X en 10 campos sucesivos. Este conteo se toma para establecer la puntuación.

Puntaje 1: 0 a 1 mitosis por 10 campos.

Puntaje 2: 10 a 19 mitosis por 10 campos.

Puntaje 3: más de 20 mitosis en 10 campos.

Necrosis tumoral

Puntaje 0: no hay necrosis en los frotis examinados

Puntaje 1 : menos del 50% de necrosis tumoral en toda la superficie del tumor examinado

Puntaje 2: necrosis tumoral en más de mitad de la superficie del tumor examinado.

El sistema de tres grados se establece de la siguiente manera:

Grado 1: se define como el total de 2 o 3 con la suma de las puntuaciones obtenidas por cada uno de los tres criterios histológicos.

Grado 2: representa un total de 4 a 5;

Grado 3: representa un total de 6,7 u 8.

Tumores Adipocíticos:

Representan el grupo más grande de tumores mesenquimales, debido a la gran prevalencia de lipomas y angiolipomas, los Liposarcomas representan el tipo más

común de sarcoma de tejidos blandos, sus principales subtipos histológicos (bien diferenciado, mixoide y pleomorfo) son enfermedades enteramente distintas con diferentes morfologías, genética e historia natural. La mayoría de las neoplasias adipocíticas muestran distintas aberraciones cario típicas que pueden ser de mucha ayuda en el diagnóstico.¹

Tumores Fibroblásticos / miofibroblásticos.

Representan un gran grupo de tumores mesenquimales. Muchas lesiones en esta categoría contienen células con características fibroblásticas y miofibroblásticas que pueden representar variantes funcionales o de un solo tipo celular. La proporción relativa de estos tipos celulares varía no solo entre casos individuales sino que también dentro de la misma lesión a lo largo del tiempo.

Tumores fibrohistiocíticos

Como sugiere el nombre de esta categoría, estas neoplasias se componen de células que tienen morfología fibrohistiocítica. Sin embargo, la microscopía electrónica y la inmunohistoquímica han establecido firmemente que las células que comprenden estos tumores no son, de hecho, histiocitos, sino más bien células mesenquimales primitivas, fibroblastos y miofibroblastos.

Tumores de músculo liso

Los tumores con diferenciación de músculo liso se pueden categorizar para fines prácticos según el compartimiento anatómico donde ocurren: piel, subcutis, genitales externos, tejidos blandos profundos (incluyendo cavidad abdominal, pelvis y retro peritoneo) y localizaciones viscerales (incluyendo tumores uterinos). Las células constituyentes tienen propiedades morfológicas e inmunohistoquímicas comunes, pero muchos de estos tumores forman subgrupos clinicopatológicos distintos porque el comportamiento clínico y los criterios de malignidad se relacionan principalmente con la ubicación.

Tumores perivasculares o periciticos.

Los tumores en esta categoría muestran evidencia de diferenciación de células miocárdicas / contráctiles peri vasculares. Morfológicamente, tienen una tendencia a crecer en un patrón peri vascular circunferencial

Tumores de musculo esquelético.

Los tumores malignos que presentan diferenciación de musculo esquelético son muy poco comunes, pero aun así son de suma importancia ya que representan el subconjunto más frecuente de sarcomas de tejidos blandos en infantes y niños.

Tumores vasculares

Los tumores vasculares incluyen una amplia variedad de lesiones que van desde la telangiectasia relativamente benigna hasta el hemangiopericitoma y el angiosarcoma claramente malignos. En general, los tumores benignos incluyen canales vasculares alineados con células endoteliales, mientras que los tumores vasculares malignos generalmente no tienen canales vasculares identificables. Además de los dos extremos, una serie de lesiones vasculares varían a lo largo del continuo de benigno a neoplásico.⁵

Tumores condrooseos

En la clasificación actual únicamente el osteosarcoma extraoseo y el condroma de tejidos blandos caben bajo esta clasificación. En contraste con su contraparte ósea son tumores raros que se originan principalmente en adultos y se originan frecuentemente en sitios de radiación previa. El pronóstico es mucho peor, en parte a la respuesta a la quimioterapia.⁶

Tumores de diferenciación incierta

En el pasado, los tumores en esta categoría a menudo fueron etiquetados como de 'incierto histogénesis'. Sin embargo, un concepto histogenético para las neoplasias mesenquimales ya no se considera sostenible porque hay poca o ninguna evidencia de que la mayoría de los tumores de tejidos blandos surgen de sus homólogos celulares normales. En cambio, ahora pensamos en términos de línea de

diferenciación que, a su vez, está determinada por patrones de expresión génica. Para la mayoría de los tumores en esta categoría, no tenemos una idea clara de la línea de diferenciación (o la contraparte celular normal) que estas lesiones están recapitulando.

Debido a la importancia de un diagnóstico certero la biopsia es necesaria para determinar malignidad, el grado histológico y el tipo específico de sarcoma.

En su estudio microscópico pueden presentar diversos y diferentes patrones histológicos, que en muchas de las ocasiones pueden incluso traslapar su morfología en diferentes tumores, representando un reto para el patólogo; sin embargo es de vital importancia realizar una adecuada correlación de la clínica del paciente, con los estudios de imagen, y los hallazgos histopatológicos ya que es indispensable una correcta clasificación del tumor para establecer el pronóstico y tratamiento.⁷

Tradicionalmente, la clasificación de los tumores de tejidos blandos se ha basado principalmente en la evaluación histológica de las secciones teñidas con hematoxilina y eosina, suplementado con tinciones histoquímicas e inmunohistoquímicas.

Histológicamente, muchos sarcomas pueden ser clasificados de forma inicial de acuerdo a su morfología celular y sus patrones histológicos, como tumores compuestos por células fusiformes, células epitelioides, células polimórficas o células pequeñas redondas y azules. Aunque la mayoría de los sarcomas forman sólo un tipo de tejido, algunos pueden mostrar una diferenciación no mesenquimal (por ejemplo, epitelial o melanocítica).

Los avances en los estudios cito genéticos y el advenimiento de la genética molecular han provocado un cambio abrupto en nuestra comprensión de la

patogénesis de los tumores de tejidos blandos además de dar luz a nuevas opciones terapéuticas.

Genéticamente, los sarcomas pueden dividirse en cuatro categorías:

- Tumores con translocaciones recíprocas y cariotipos simples
- Tumores con amplificaciones características
- Tumores con mutaciones conductoras específicas
- Tumores con cariotipos complejos asociados a inestabilidad cromosómica.³⁸

Sarcomas de translocación

Se observa en aproximadamente el 20% de los sarcomas como una translocación cromosómica recíproca, en la que trozos de dos cromosomas se intercambian creando cromosomas quiméricos o derivados.

Existen más de 15 diferentes sarcomas de translocación reconocidos que incluyen el sarcoma de Ewing, el sarcoma sinovial, el liposarcoma mixoide y el condrosarcoma mixoide Extra esquelético.

El gen de fusión quimérico formado, dependiendo de los genes específicos implicados, puede influir en una serie de procesos celulares tales como proliferación, apoptosis, diferenciación, propagación y migración, actuando como un factor de transcripción o liderando una estimulación autocrina o paracrina no regulada de una proteína receptora.

Tumores con amplificaciones citogenéticas específicas

Los tumores lipomatosos atípicos/ liposarcoma bien diferenciado y los liposarcomas dediferenciados procedentes de estos tumores de grado inferior muestran amplificación de regiones del cromosoma 12.17 que contienen genes para el homólogo de doble minuto 2 de ratón (MDM2), un antagonista de la actividad supresora tumoral de p53 y la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) que es una proteína implicada en la progresión del ciclo celular.

La amplificación de MDM2 se puede demostrar por FISH o inmunohistoquímica. MDM2 en particular se cree que es importante en la formación de tumores y la progresión.

La clasificación de los tumores de tejidos blandos por parte de la OMS reconoce que los liposarcomas bien diferenciados no tienen potencial metastásico y han sido reclasificados como tumores intermedios agresivos locales. La terminología preferida para una lesión superficial que no muestra potencial metastásico es el tumor lipomatoso atípico. En contraste, los tumores en el retroperitoneo o mediastino todavía se clasifican como liposarcomas bien diferenciados, lo que refleja una mayor probabilidad de resección quirúrgica incompleta, recurrencia local y progresión a tumores desdiferenciados de grado superior con mortalidad significativa. Estos son clínicamente y genéticamente diferentes del liposarcoma mixoide y liposarcoma pleomórfico.

El liposarcoma mixoide es un sarcoma de translocación en el que existe una translocación recíproca t (12; 16) (q13; p11) con fusión de los genes FUS y CHOP / DDIT3 mientras que los liposarcomas pleomórficos son tumores cariotípicamente complejos.

Tumores con mutaciones específicas

Se observan mutaciones o deleciones específicas de transformación en algunos tumores de tejidos blandos, incluyendo GIST, fibromatosis de tipo desmoide y sarcoma epitelióide.

Los GIST, uno de los tumores de tejidos blandos más comunes del tracto gastrointestinal, se caracterizan por la activación de mutaciones en el gen KIT o, menos frecuentemente, en el gen PDGFRA. Las mutaciones en ambos genes producen una 'activación' que conduce a la señalización no controlada del receptor. Las mutaciones en KIT dan como resultado la dimerización de e-Kit / CD 117 (el producto de KIT) en ausencia de su ligando fisiológico scf (factor de células madre) que induce activación constitutiva. De forma similar, las mutaciones en el gen PDGFRA dan como resultado una señalización no controlada a través del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas de tipo- α .

La fibromatosis de tipo desmoide se caracteriza por una proliferación fibroblástica clonal con crecimiento infiltrativo y comportamiento agresivo local si es incompleta. Biológicamente tienen actividad anormal de b-catenina que se indica inmunohistoquímicamente por tinción nuclear en lugar de citoplasma para la proteína. En la fibromatosis esporádica de tipo desmoide esto surge como resultado de mutaciones somáticas en el exón 3 de CTNNB1, el gen que codifica la b-catenina. Estos estabilizan y activan la proteína b-catenina.

Por el contrario, los tumores que se producen en el fondo de la poliposis adenomatosa familiar demuestran una mutación de la línea germinal inactiva en el gen APC que resulta en la degradación ineficaz y la inactivación de la b-catenina activada

Tumores con cariotipos complejos

Este es el grupo más grande y representa alrededor del 50% de los sarcomas de tejidos blandos. Generalmente son tumores de alto grado, a menudo son poco diferenciados e incluyen la mayoría de leiomiomas, angiosarcomas, rabdomiosarcomas pleomórficos, liposarcomas pleomórficos, células fusiformes y sarcomas indiferenciados. Los cariotipos de estos tumores no son consistentes entre o dentro de diferentes grupos morfológicos y demuestran numerosas ganancias cromosómicas, pérdidas y amplificaciones.⁸

En los últimos años, el advenimiento de pruebas moleculares como la Hibridación por Fluorescencia in Situ (FISH) ha arrojado gran cantidad de nueva información; permitiendo la detección de diversas anomalías moleculares en los tumores de tejidos blandos.

Estudios auxiliares

Inmunohistoquímica

El uso de anticuerpos específicos para detectar proteínas intracelulares en secciones de tejido provee valiosa información complementaria para la mayoría de los sarcomas, pero tiene limitaciones.

No existe ningún marcador de inmunohistoquímica que sea totalmente específico para ningún tumor, y los hallazgos positivos deben tomarse en el contexto del panel de anticuerpos total y de la morfología tumoral.

Por ejemplo, el CD99, originalmente pensado para ser específico para el sarcoma de Ewing, se expresa en grados variables en varios tumores, incluidos los del diagnóstico diferencial de Ewing, como el sarcoma sinovial poco diferenciado y el tumor fibroso solitario. El CD117 (KIT), positivo en más del 95% de los GIST, también se expresa en otros tumores, como el angiosarcoma, el sarcoma de Kaposi, los tumores de células germinales y la mastocitosis. Algunos sarcomas no muestran expresión antigénica detectable, lo que puede presentar dificultad diagnóstica en sarcomas de bajo grado morfológicamente parecidos a lesiones benignas y reactivas o incluso estroma.⁹

Los marcadores de inmunohistoquímica usados con mayor frecuencia en la evaluación de los tumores de tejidos blandos se enlistan a continuación:

Vimentina: filamento intermedio del tejido mesenquimal, puede confirmar el origen mesenquimal de la lesión sin embargo posee muy baja especificidad."?

- *Oesmina*: filamento intermedio que se encuentra cerca de la línea Z de la sarcomera, presente en musculo cardiaco, liso y estriado, expresión variable

en tumores benignos y malignos con diferenciación de músculo liso y músculo esquelético, así como en tumores miofibroblásticos.^{11,12}

- *Citoqueratinas:Familia* de proteínas estructurales intracitoplásmicas insolubles en agua que son las proteínas dominantes de filamento intermedio de células epiteliales y formadoras de pelo; También presentes en los tumores epiteliales.¹³

⁰ *Proteína acida fibrilar glial:* filamento intermedio de astrocitos, se expresa en tumores de la vaina nerviosa periférica y tumores mioepiteliales.¹⁴

- *Actina:* proteína citoplasmática filamentosa que forma parte del cito esqueleto y participan en la motilidad y la contracción muscular.¹⁵

- *Actina de músculo liso:* se expresa en los tumores de músculo liso,miofibroblasticos/mioepiteliales, y pericítico/glómicos. Negativa en los tumores del músculo esquelético.¹⁶

- *H-caldesmán:* diferenciación de músculo liso, generalmente negativa en músculo esquelético y tumores miofibroblásticos.¹⁷

- *Miogenina (MYF-4) y Myo01 (MYF 3)* son factores de transcripción específicos de músculo esquelético. Confirman un diagnóstico de rabdiosarcoma, así como la presencia de diferenciación heteróloga rabdomioblastica en otro tipo de tumores¹⁸

Hibridación por fluorescencia In Situ (FISH)

FISH es una técnica extremadamente útil en el diagnóstico de neoplasias de tejidos blandos con translocaciones cromosómicas recurrentes y amplificaciones génicas. FISH ofrece varias ventajas sobre el análisis citogenético convencional, no requiere

tejido fresco y puede realizarse en una variedad de tipos de muestras, también se puede realizar en muestras pequeñas, tales como biopsias con aguja fina.

Para el proceso de hibridación se utilizan sondas complementarias marcadas con fluorocromos, las cuales se aparean con regiones específicas del ADN y permiten analizar aquellas zonas más comúnmente alteradas en un tumor específico. La utilización más frecuente en sarcomas de partes blandas es el FISH con sondas "locus específicas" para estudiar determinadas translocaciones con dos estrategias básicas:

a) Separación: separación de dos sondas marcadas con distintos fluorocromos que normalmente flanquean la zona de translocación ("break-apart") con la generación de dos puntos fluorescentes separados en vez de uno solo unido, donde el color fusionado es normal y la separación de señales indica translocación.

b) Fusión: la translocación genera la fusión por contigüidad de dos genes que en estado salvaje están separados. Se usan dos sondas marcadas con distintos fluorocromos, cada una complementaria a cada uno de los genes involucrados en la translocación. De esta forma habrá unión de los dos colores; que puede visualizarse como dos puntos contiguos o un punto de un color resultante de la fusión de los dos colores utilizados; Cuando haya translocación o dos puntos separados cuando los cromosomas no muestren alteraciones.

Una aplicación común de FISH es en el diagnóstico diferencial de tumores lipomatosos bien diferenciados, donde una sonda dirigida contra el locus MDM2 se utiliza para detectar la presencia o ausencia de amplificación en la región 12q13-15 observada en el tumor lipomatoso atípico/ liposarcoma bien diferenciado.

Para las translocaciones, existen sondas comerciales de doble color que pueden evaluar genes implicados en la gran mayoría de las translocaciones que se

encuentran comúnmente en la práctica clínica, incluyendo EWSR1, FUS, SYT, DDIT3, ALK y FOXO1A15.

La identificación de translocaciones es particularmente útil para tumores con translocaciones variantes, donde 1 compañero de translocación está presente en la mayoría de los casos pero el segundo compañero de translocación varía. Los ejemplos incluyen sarcoma de Ewing o PNET y sarcoma sinovial, donde las sondas de separación dirigidas contra EWSR1 y SYT serían positivas en casi todos los casos. Esta estrategia evita la necesidad de desarrollar numerosas sondas dirigidas contra todos los socios de fusión, pero tiene la desventaja de no identificar a la pareja específica en un caso individual.

Una limitación de las sondas FISH se produce en casos en los cuales 2 tumores que se encuentren dentro del diagnóstico diferencial se caracterizan por translocaciones que implican el mismo gen, por ejemplo, el sarcoma de Ewing o PNET y el tumor de células redondas pequeñas desmoplásticas ya que todos poseen todos los reordenamientos EWSR1 y tienen características morfológicas superpuestas. En tales casos, la aplicación de una técnica más específica como la RT-PCR puede ser necesaria para llegar al diagnóstico correcto.

Definición del problema

El diagnóstico de los tumores de tejidos blandos puede representar un reto diagnóstico para el patólogo debido a la poca frecuencia y gran heterogeneidad de este grupo de tumores, por lo cual es necesario en muchas de las ocasiones apoyarse en el uso de estudios auxiliares como lo es el uso de marcadores de inmunohistoquímica para descifrar su inmunofenotipo, hay ocasiones en las que aún con el uso de la IHQ no se puede llegar a un diagnóstico final, el advenimiento de nuevas pruebas moleculares como el FISH, para la detección de amplificaciones, translocaciones y mutaciones ha dado luz verde para llegar a un diagnóstico final en estos casos.

Antecedentes

América latina

En el año 2004, García Tamayo evaluó 430 casos que incluyeron tumores benignos, pseudosarcomas y sarcomas, que previamente fueron clasificados con el uso de inmunohistoquímica y hace énfasis en la posibilidad futura del uso de técnicas moleculares en el futuro para examinar alteraciones cromosómicas que puedan señalar variaciones en el pronóstico y tratamiento de esta neoplasia.

En el año 2005, Cruz y Navarro, reconocen que basar el diagnóstico únicamente en el patrón histológico del HyE, puede ser limitado. Además realizaron una comparación de los diagnósticos realizados únicamente con los cortes histológicos teñidos con HyE y los diagnósticos realizados complementándose con técnicas de IHC, donde únicamente hubo concordancia en el 58% de los casos de sarcomas fusocelulares, 33% de los leiomiomas, 59% de los sarcomas pleomórficos,

México

En el año 2004 Flores-Vázquez, reportó la experiencia del Hospital General de México con los tumores de tejidos blandos, revisaron los pacientes atendidos entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre del 2003 y clasificaron los casos de acuerdo a diagnóstico, sexo, edad, y tratamiento sin hacer énfasis en las características histopatológicas o de inmunohistoquímica.

Justificación

En una búsqueda intencionada en la literatura nacional y de américa latina no hay ningún trabajo que evalué los resultados obtenidos de la clasificación de tumores de tejidos blandos usando tinciones de inmunohistoquímica y que compare el resultado con los resultados obtenidos con la técnica de FISH.

El diagnóstico preciso de los tumores de tejidos blandos tiene fundamental importancia terapéutica y pronóstica ya que no es infrecuente la superposición morfológica entre entidades, por lo cual el uso de estudios auxiliares como lo son la inmunohistoquímica y la hibridación por fluorescencia in situ es de fundamental importancia para llegar a un diagnóstico preciso y establecer el pronóstico del paciente.

CAPITULO 111

Hipótesis

Los paneles de inmunohistoquímica realizados en tumores de tejidos blandos y el uso de sondas de FISHSS18, FKHR, EWRS1, DDIT3, **MDM2** para la búsqueda de re-arreglos o amplificación de los genes implicados en lesiones de tejidos blandos, son de utilidad para la clasificación en el diagnóstico final en sarcomas de tejidos blandos.

Hipótesis Nula

Los paneles de inmunohistoquímica realizados en tumores de tejidos blandos y el uso de sondas de hibridación por fluorescencia in situ como SS18, FKHR, EWRS1, DDIT3, **MDM2** para la búsqueda de re arreglos o amplificación de los genes implicados en lesiones de tejidos blandos, no son de utilidad para la clasificación final en el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos.

CAPITULO IV

Objetivo general

Evaluar la correlación de estudios de inmunohistoquímica e hibridación por fluorescencia in situ (FISH) en la clasificación del diagnóstico final en los sarcomas de tejidos blandos revisados en el servicio de Anatomía Patológica y Cito patología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Objetivos Secundarios

Correlacionar patrón y grado histológico de los sarcomas de tejidos blandos con su inmunofenotipo y resultado de prueba de FISH.

CAPITULO V

Materiales y métodos:

A) **Diseño metodológico del estudio:** (Marque a cuáles pertenece la investigación)

Observacional	X	Experimental	
Transversal	X	Longitudinal	
Comparativo	X	Descriptivo	
Prospectivo		Retrospectivo	X
No ciego		Ciego	

Observaciones:

8.-Tipo de estudio:

Encuesta o cohorte transversal	X
Casos y controles	
Cohortes	
Ensayo clínico controlado	
Estudio de prueba diagnóstica	

C) Población de Estudio:

La población de estudio son todos los casos de sarcoma de tejidos blandos que se encuentren en la base de datos de nuestro servicio, ya sea pacientes de nuestro hospital o casos que hayan sido enviados para su revisión; en los cuales se haya realizado biopsia o resección completa de tumor y se haya realizado en los mismos prueba de FISH.

D) Descripción de la metodología de estudio (según los objetivos particulares):

La búsqueda de pacientes se llevara a cabo mediante el sistema Tesi electrónica (Pathox) como criterios de búsqueda se utilizaron: Casos de pacientes con diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos en los cuales se haya realizado prueba de FISH con las sondas EWSR1, FKHR, MDM2, DDIT3, SS18 durante un periodo del 1 de Enero de 2010 a en 30 de mayo de 2017.

Diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información;

Criterios de Inclusión

- Tumores de tejidos blandos en los cuales se haya realizado prueba de FISH en tejido obtenido mediante biopsia o resección completa.
- Disponibilidad de reporte histopatológico y/o de inmunohistoquímica, resultado de prueba de FISH.

Criterios de Exclusión

- Tumores de tejidos blandos, en las cuales no se haya realizado prueba de FISH
- Casos en los que no se cuente con reporte histopatológico, de inmunohistoquímica, o resultado de prueba de FISH.

Procesamiento

- Elaboración de base de datos en excel especificando edad, sexo, diagnostico, panel de marcadores de inmunohistoquímica realizados con positividad o negatividad de los mismos, y sonda de FISH utilizada, así como diagnostico por FISH.

- Búsqueda y recolección de laminillas de cortes histológicos teñidos con HyE de cada uno de los casos.
- Reevaluar los cortes histológicos y determinar en cada uno de los casos con los que se cuente el material, patrón histológico y grado de diferenciación y agregarlos a la base de datos previamente realizada.
- Analizar los paneles de inmunohistoquímica previamente realizados y reportados en el diagnóstico.
- Correlacionar patrón histológico con panel de inmunohistoquímica realizado
- Correlacionar panel de inmunohistoquímica con resultado final
- Determinar el número de casos en los que el diagnóstico final con el uso de inmunohistoquímica correlaciono con el resultado de FISH
- Determinar los casos en los cuales el diagnóstico final cambio con el resultado de FISH

Calculo del tamaño de la muestra

La muestra será por conveniencia, pareada, total, incluyendo todos los casos de sarcomas de tejidos blandos en lo que se haya realizado prueba de FISH.

Análisis estadístico

Los resultados se reportaran en tablas y se clasificaran los casos en base a cambio en el diagnóstico, confirmación de diagnóstico o no contribución de diagnóstico de la prueba de FISH.

CAPITULO VI

Resultados

En total se evaluaron 86 casos de tumores de tejido blandos en los cuales se realizó prueba de FISH utilizando las sondas 8S18, FKHR, **MDM2**, DDIT3 y EWSR1; con una confirmación diagnóstica general de 77.9% con respecto al diagnóstico histológico utilizando las técnica de hematoxilina y eosina y marcadores de inmunohistoquímica; obteniendo los siguientes resultados, los cuales se resumen de manera general en la tabla 1.

En el caso de los tumores de tejido blandos en los cuales se realizó prueba de FISH utilizando la sonda 8S18 se recolecto un total de 16 casos, los cuales tenían una media de edad de 37.47 años, con 9 pruebas positivas (56.25%) en los cuales se confirmó el diagnostico de sarcoma sinovial y 7 pruebas negativas (43.75%).

En total hubo 5 casos en los que se cambió el diagnóstico previo a la realización de la prueba de FISH (tabla 2); en 4 de los casos la prueba fue positiva por lo cual el diagnostico final fue sarcoma sinovial, en únicamente 1 de los casos el diagnóstico previo a la realización de la prueba era sarcoma sinovial, siendo la prueba negativa y finalmente se diagnosticó como tumor neuroectodermico primitivo, todas las neoplasias evaluadas con esta prueba mostraron grado 3 de diferenciación con un patrón histológico fusa celular y de células pequeñas.

PRUEBA	NUMERO DE CASOS	EDAD	H/M	PRUEBAS POSITIVAS	PRUEBAS NEGATIVAS	CAMBIO DIAGNOSTICO	CONFIRMO DIAGNOSTICO
8S18	16	37.47	12/5	9 (56.25%)	7 (43.75%)	5 (31.25%)	11 (68.75%)
FKHR	13	15.9	6/7	3 (23%)	10 (77%)	0	4 (30.76%)
MDM2	19	53.52	11/8	10 (52.63 %)	9 (47.36%)	1 (5.2%)	18 (94.7%)
DDIT3	18	46.11	5/7	5 (27.77%)	13 (72.2%)	0	18(100%)
EWSR1	20	24	13/10	10 (50%)	10(50%)	0	15 (75%)

TABLA 1

TABLA 2

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	DDIT3	MDM2	EWSR1	FKHR	SS18
LESION ADIPOSA MIXOIDE	0/1	0/1			
LIPOMA ATIPICO		0/2			
LIPOSARCOMA BIEN DIFERENCIADO	0/2	4/4			
LIPOSARCOMA PLEOMORFICO		0/1			
LIPOSARCOMA DESDIFERENCIADO	0/4	5/5			
LIPOSARCOMA MIXOIDE	5/5	0/1			
LEIOMIOSARCOMA RESIDUAL	0/1	0/1			
CONDROSARCOMA MIXOIDE			0/1		
EWING/TNEP			7/11		0/1
MIXOMA		0/1			
SARCOMA ALVEOLAR				0/1	
SARCOMA EPITELIODE	0/1	0/1			
SARCOMA MIXOIDE	0/1	0/1			
SARCOMA SINOVIAl					9/9
TUMOR DESMOPLASICO DE CELULAS REDONDAS				0/1	
CONDROSARCOMA MESENQUIMATOSO			0/2		
SCHWANOMA	0/1	0/1			
RABDOMIOSARCOMA				1/3	
RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR			0/1	2/6	
RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO				0/2	
RABDOMIOSARCOMA PLEOMORFICO	0/1				
SARCOMA NO CLASIF			0/1		0/4
SARCOMA PLEOMORFICO	0/1				0/2

TOTAL	18	19	16	13	16
-------	----	----	----	----	----

Se revisaron 13 casos en los cuales se empleó la sonda FKHR para la mutación 13q14 la cual es diagnóstica de rhabdomyosarcoma, la media de edad de los pacientes en los cuales se empleó esta sonda fue de 15.9 años, siendo 6 hombres y 7 mujeres, el 23 % de las pruebas resultaron positivas y el 77% de las pruebas fueron negativas, esto confirmó el diagnóstico previo de rhabdomyosarcoma alveolar en 3 casos (Tabla 2).

En el caso de los tumores de tejido blandos en los cuales se realizó prueba de FISH utilizando la sonda MDM2 se recolectó un total de 19 casos, los cuales tenían una media de edad de 53.52 años, con 10 pruebas positivas (52.63%) en los cuales se confirmó el diagnóstico de liposarcoma atípico/ desdiferenciado y 9 pruebas negativas (47.36%). Únicamente se cambió el diagnóstico previo de

Sarcoma pleomórfico en 1 caso, en el cual la prueba resultó positiva, y finalmente se diagnosticó como liposarcoma desdiferenciado (Tabla 3); en los 18 (94.72%) casos restantes se confirmó el diagnóstico previo. Las neoplasias evaluadas con esta prueba mostraron grado 3 de diferenciación con un patrón histológico fusocelular y de células pequeñas.

En 18 de los casos recolectados se utilizó la sonda DDIT3 la cual es específica para el re-arreglo 12q 13 el cual es diagnóstico para liposarcoma mixoide/ liposarcoma de células redondas, el cual se encontraba en el diagnóstico diferencial de los casos por histología. En total se confirmó el diagnóstico previo en el 100% de los casos, con 5 pruebas positivas (27.77%) y 13 pruebas negativas (73.2%), el promedio de edad de estos pacientes es de 46.11 años.

Por último se revisaron 20 casos en los cuales se utilizó la sonda EWSR1, de estos casos el promedio de edad fue de 24 años, con una confirmación diagnóstica previa en 15 casos (75%).

o

Se reportó un cambio en el diagnóstico previamente dado en 6 casos los cuales representan el 6.9% de los casos revisados (tabla 3) en estos tumores se utilizaron las sondas para SS18 y MDM2, en general las neoplasias mostraron un patrón histológico fusocelular, de células pequeñas y pleomorfo, todas con un grado 3 de diferenciación.

	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO PREVIO	DIAGNOSTICO FINAL	PRUEBA FISH	RESULTADO FISH	NUMERO DE MARCADORES IHQ	PATRON HISTOLOGICO	GRADO DIFERENCIACION
1	M	28	SARCOMA FUSOCELULAR DE GRADO ALTO, NO CLASIFICABLE	SARCOMA SINOVIAL	SS18	POSITIVO	12	FUSOCELULAR	3
2	M	49	SARCOMA SINOVIAL	PNET	SS18	NEGATIVO	8	CELULAS PEQUEÑAS	3
3	M	28	PNET	SARCOMA SINOVIAL	SS18	POSITIVO	3	CELULAS REDONDAS	3
4	M	57	SARCOMA FUSOCELULAR DE ALTO GRADO	SARCOMA SINOVIAL MONOFASICO	SS18	POSITIVO	2	FUSOCELULAR	3
5	M	19	SARCOMA DE CELULAS PEQUEÑAS	SARCOMA SINOVIAL	SS18	POSITIVO	3	CELULAS PEQUEÑAS	3

Tabla 3

	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO PREVIO	DIAGNOSTICO FINAL	PRUEBA FISH	RESULTADO FISH	NUMERO DE MARCADORES IHQ	PATRON HISTOLOGICO	GRADO DIFERENCIACION
1	M	66	SARCOMA PLEOMORFICO	LIPOSARCOMA DESDIFERENCIADO	POSITIVO	MDM2	0	PLEOMORFICO	3

Tabla 4

En 2 de los 86 casos revisados no se pudo llegar a un diagnóstico final (tabla 5); tratándose de neoplasias poco diferenciadas, con grado histológico 3 y patrón pleomorfo y fusocelular , el primer caso se trata de un paciente masculino de 19 años con diagnóstico histológico de neoplasia maligna poco diferenciada con un inmunofenotipo no concluyente (tabla 6) en el cual resultado negativo la prueba de

FISH para SS18, el segundo caso se trata de un paciente femenino de 50 años con un diagnóstico histológico de neoplasia fusocelular maligna no clasificable, en el cual se realizaron marcadores de inmunohistoquímica (CD99,S100,PanCK,TLE-1,EWSR1,CD34,HMBE-45,AML,DESMINA) los cuales resultaron negativos.

	SEXO	EDAD	PRUEBA FISH	RESULTADO FISH	DIAGNOSTICO	NUMERO DE MARCADORES USADOS	PATRON HISTOLOGICO	GRADO HISTOLOGICO
1	M	19	SS18	NEGATIVO	NEOPLASIA MALIGNA POCO DIFERENCIADA CON INMUNOFENOTIPO NO CONCLUYENTE.	8	PLEOMORFICO	3
2	F	50	EWSR1	NEGATIVO	NEOPLASIA FUSOCELULAR MALIGNA NO CLASIFICABLE	9	FUSOCELULAR	3

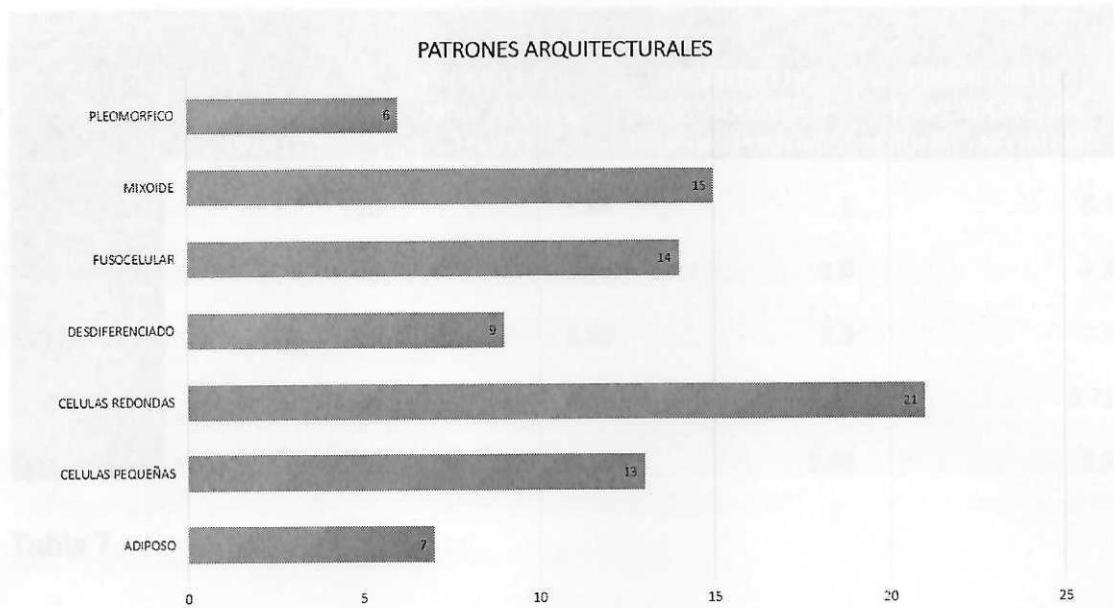
Tabla 5

Grafica 1

	CD99	CD45	CD20	S100	VIMENTINA	PANCK	TLE-1	CD30	EWSR1	CD34	HMBE45	AML	DESMINA
NEOPLASIA MALIGNA POCO DIFERENCIADA CON INMUNOFENOTIPO NO CONCLUYENTE.	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
NEOPLASIA FUSOCELULAR MALIGNA NO CLASIFICABLE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 6

En general los patrones histológicos predominantes fueron de células redondas, mixoide y fusocelular, los cuales se muestran en la grafica1.



Grafica 1

Las neoplasias en las que se realizó el menor número de marcadores de inmunohistoquímica son en las que se utilizó la sonda DDIT3 con un promedio de 2.88 de marcadores usados, las neoplasias en las que se utilizó un mayor número de marcadores de inmunohistoquímica son en las que se utilizó la sonda EWSR1 con un promedio de 5.85 marcadores usados. (Tabla 7)

	NUMERO DE PRUEBAS	PROMEDIO DE MARCADORES USADOS	PROMEDIO DE MARCADORES EN PRUEBAS POSITIVAS	PROMEDIO DE MARCADORES EN PRUEBAS NEGATIVAS
EWSR-1	20	5.85	5	6.9
DDIT3	18	2.88	1.6	2.8
MDM2	19	2.89	2.9	2.8
SS18	16	4.87	4.22	5.71
FKHR	13	6	6.66	5.9

Tabla 7

El porcentaje de casos positivos para las pruebas EWSR1, DDIT3, MDM2 concuerda con lo reportado en la literatura mundial, con una precisión del 100%, sin embargo los porcentajes de casos en los cuales la sospecha diagnóstica inicial por histología e inmunohistoquímica para las pruebas EWSR-1 y FKHR es menor al reportado en la literatura.

Esta discordancia podría deberse a la mayor cantidad de genes y translocaciones que pueden encontrarse alterados en estas patologías, por lo tanto un resultado negativo de FISH en estos casos no necesariamente descartan el diagnóstico, sin embargo un resultado positivo si lo confirma, este factor a considerar en estos casos son las características del tejido así como tiempo de fijación y el procesamiento del tejido.

CAPITULO VII

Discusión

La hibridación por fluorescencia in situ es en la actualidad la herramienta diagnóstica más fiable en cuanto al diagnóstico de sarcomas con mutaciones o rearrreglos específicos.

La evaluación correcta del patrón arquitectural en los cortes por HyE es indispensable para orientar el panel de inmunohistoquímica así como decidir si es necesario la realización de estudios moleculares.

El porcentaje de casos positivos para las pruebas SS18, DDIT3, MDM2 concuerda con lo reportado en la literatura mundial, con una correlación del 100%, sin embargo los porcentajes de casos en los cuales la sospecha diagnóstica inicial por histología e inmunohistoquímica para las pruebas EWSR-1 y FKHR es menor al reportado en la literatura.

Esta discordancia podría deberse a la mayor cantidad de genes y translocaciones que pueden encontrarse alterados en estas patologías, por lo tanto un resultado negativo de FISH en estos casos no necesariamente descartan el diagnóstico, sin embargo un resultado positivo si lo confirma, otro factor a considerar en estos casos son las características del tejido así como tiempo de fijación y el procesamiento del tejido.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

El uso de técnicas auxiliares de diagnóstico como la inmunohistoquímica y pruebas moleculares como la hibridación fluorescente in situ aumentan la precisión diagnóstica de manera importante tanto en neoplasias bien a pobremente diferenciadas.

Es de fundamental importancia para el patólogo el dirigir el panel diagnóstico de inmunohistoquímica a realizar de manera inicial en una neoplasia de acuerdo a las características del patrón arquitectural observado, así como la correlación con los datos clínicos del paciente y sus estudios de imagen para poder aumentar la precisión diagnóstica.

Otra cuestión a considerar en el caso de neoplasias bien diferenciadas, es importante el analizar costo beneficio en la realización de pruebas de inmunohistoquímica, ya que según nuestros resultados en el caso de neoplasias como lo son los liposarcomas podría realizarse la hibridación por fluorescencia in situ, de manera inicial y así acelerar tanto como confirmar el diagnóstico certero.

Así mismo en el contexto de lesiones pobremente diferenciadas, es importante considerar realizar pruebas para translocaciones específicas o genes de fusión para aumentar la eficacia diagnóstica de manera inicial, basado en el patrón arquitectural y datos clínicos así como de imagen, ya que la realización de un panel inicial de inmunohistoquímica, y la posterior ampliación del mismo puede llegar a ser costoso, además de consumir mucho tiempo.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA

1. Fletcher, Paneras B. *WHO Classification of Soft Tissue and Bone*. 5th ed. IARC; 2013.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins. Patología humana+ StudentConsult BT - 123Library. In: 9th ed. Elsevier; 2013. <https://www.123library.org>.
3. Thway K. Pathology of soft tissue sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21(9):695-705. doi: 10.1016/j.clon.2009.07.016.
4. Coindre J-M. Grading of Soft Tissue Sarcomas: Review and Update. *Arch Pathol LabMed*. 2006;130(10):1448-1453. doi:10.1043/1543-2165(2006)130[1448:GOSTSR]2.0.CO;2.
5. Peter A. Humphrey LPD and JDP. *Washington Manual of Surgical Pathology*. 2nd ed. lippincott; 2012.
6. Cho S-J, Horvai A. Chondro-Osseous Lesions of Soft Tissue. *Surg Pathol Clin*. 2015;8(3):419-444. doi: 10.1016/j.path.2015.05.004.
7. Horn H, Allmanritter J, Doglioni C, et al. Fluorescence in situ analysis of soft tissue tumor associated genetic alterations in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Pathol -Res Pract*. 2014;210(12):804-811. doi:10.1016/j.prp.2014.09.009.
8. Oniscu A, Salter D. Pathology of soft tissue tumours. *Surg - Oxford Int Ed*. 2017;34(9):436-439. doi: 10.1016/j.mpsur.2016.06.006.
9. Lauer S, Gardner JM. Soft tissue sarcomas--new approaches to diagnosis and classification. *Curr Probl Cancer*. 2013;37(2):45-61. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2013.03.001.
10. Thway K, Nicholson AG, Lawson K, et al. Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSRI-CREB 1 fusion: a new tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2011 ;35(11): 1722-1732. doi: 10.1097/P AS.0b013e318227e4d2.
11. Mentzel T, Dry S, Katenkamp D, Fletcher CD. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(1 O): 1228-1238.

12. Lazarides E, Hubbard BD. Immunological characterization of the subunit of the 100 A filaments from muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976;73(12):4344-4348.
13. Schweizer J, Bowden PE, Coulombe PA, et al. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol*. 2006;174(2):169-174. doi: 10.1083/jcb.200603161.
14. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(7):846-855.
15. Desouza M, Gunning PW, Stehn JR. The actin cytoskeleton as a sensor and mediator of apoptosis. *Bioarchitecture*. 2012;2(3):75-87. doi: 10.4161/bioa.20975.
16. Skalli O, Ropraz P, Trzeciak A, Benzouana G, Gillesen D, Gabbiani G. A monoclonal antibody against alpha-smooth muscle actin: a new probe for smooth muscle differentiation. *J Cell Biol*. 1986;103(6 Pt 2):2787-2796.
17. Hayashi K, Fujio Y, Kato I, Sobue K. Structural and functional relationships between h- and 1-caldesmons. *J Biol Chem*. 1991;266(1):355-361.
18. Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, et al. Are myogenin and myoD 1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(9): 1150-1157.

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO.

Hersilia Aidé Hernandez Zamonsett, nacida en Monterrey, Nuevo León el 9 de septiembre de 1987. Estudie la preparatoria en el Centro de Investigación y Desarrollo de Educación Bilingüe (CIDEB), para posteriormente continuar mis estudios en la Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, la carrera de Médico Cirujano y Partero, de la cual me gradué en Julio del 2010. Realice mi servicio social en la unidad móvil del Municipio de Gral. Bravo Nuevo León por 12 meses, brindando consulta de primer nivel y participando en campañas de detección de Cáncer cervicouterino y de mastografías, campañas e vacunación y dando diversos talleres a la población. Al finalizar labore en consulta privada durante 2 años, para después aplicar a la especialidad de anatomía patológica en esta institución, la cual inicié el 1 de marzo del 2014.