

Nieves Rodríguez Martín^a**José Lombardía Prieto^a****María Luisa Fernández Pérez^a****Carolina Lázaro-Carrasco Delgado^a****Francisco Javier Manzanares Martínez^b****Daniel Val Garito^b**

Sarcoma epiteliode de vulva

Vulvar epithelioid sarcoma

^aServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Correspondencia:

Dra. N. Rodríguez Martín.

Brive, 2 5.º A. 45005 Toledo. España.

Correo electrónico: nievesrodmar@hotmail.com

Fecha de recepción: 27/7/06.

Aceptado para su publicación: 15/11/06.

RESUMEN

Presentamos un caso de sarcoma epiteliode de vulva en una mujer de 30 años de edad, tratada con escisión amplia de la lesión. Se revisa la literatura científica disponible al respecto.

PALABRAS CLAVE

Sarcoma epiteliode de vulva. Cáncer de vulva. Vulvectomy radical.

ABSTRACT

We report a case of vulvar epithelioid sarcoma in a 30 year old woman treated by extensive local excision. The literature on this subject is reviewed.

KEY WORDS

Vulvar epithelioid sarcoma. Vulvar cancer. Radical vulvectomy.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma epiteliode es una entidad descrita por Enzinger¹ en 1970 como un tumor de adultos jóvenes, localizado principalmente en la superficie flexora de los dedos, las manos, la muñeca y el antebrazo¹. Posteriormente, se describió la variante proximal o de tipo células grandes, con peor pronóstico que el sarcoma epiteliode convencional, cuyas lesiones se localizan, fundamentalmente, en la región pélvica y perineal.

El sarcoma epiteliode de vulva es una tumoración de estirpe mesenquimal muy poco frecuente, con sólo 21 casos descritos en la literatura médica (uno de ellos en una gestante de 36 semanas). Aparece en mujeres jóvenes y suele localizarse en los labios mayores. Tiene un comportamiento agresivo local y potencialmente metastásico². El diagnóstico es anatomopatológico y el diagnóstico diferencial se basa en los hallazgos macroscópicos, histológicos e inmunohistoquímicos de la lesión.

Dada la escasa experiencia existente, el mejor tratamiento está todavía por definir, aunque en los estadios iniciales de la enfermedad la exéresis amplia con márgenes de seguridad parece el enfoque más razonable.

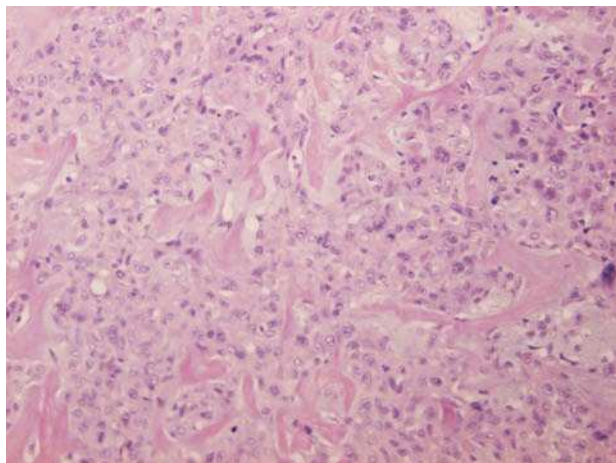


Figura 1. En la tinción con hematoxilina-eosina existen criterios de malignidad como la infiltración grasa (HE, $\times 40$).

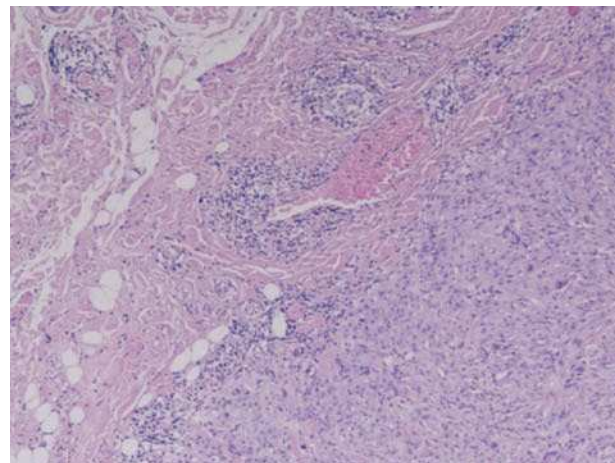


Figura 2. La celularidad predominante es epitelioides con producción de colágeno (HE, $\times 200$).

CASO CLÍNICO

Paciente de 30 años de edad, que acude a la consulta de ginecología para el control de folículo hemorrágico.

Como antecedentes personales presenta un parto por cesárea, una intervención por un folículo hemorrágico en el ovario izquierdo y otra por obstrucción intestinal.

En la exploración ginecológica cabe destacar una tumoración bien delimitada, irregular, de consistencia firme, bien epitelializada, de aproximadamente 2 cm, en el vértice superior de labio mayor derecho. En la citología cervico-vaginal se objetiva SIL de bajo grado.

Se realizan biopsias de cérvix y se extirpa la tumoración descrita en labio mayor derecho.

La formación nodular que se envía para estudio anatomopatológico; mide 1,8 $\times$ 1,5 cm, es de consistencia firme y coloración amarillenta. Microscópicamente se corresponde con una masa multinodular, localizada en la hipodermis, mal delimitada, que no está encapsulada e infiltra grasa en algunas áreas (fig. 1) Está constituida por células de citoplasma amplio y eosinófilo, con tendencia a formar nódulos con haces gruesos de fibras colágenas. Los núcleos son grandes y redondos u ovalados. Se observan signos de malignidad como atipia, pleomorfismo celular e invasión perineural. Otras zonas muestran un patrón de crecimiento fusiforme y un estroma con cambios

mixoides (fig. 2). Con técnicas de inmunohistoquímica, las células tumorales expresan fuerte positividad para vimentina, queratinas AE1/AE3 y EMA, y positividad focal para CD34, actina y citoqueratina 7 (fig. 3). No se observa inmunoexpresión de CK20, CD31 ni S-100. El índice proliferativo (Mib-1) es bajo, del 5%. Con estos datos se establece el diagnóstico de sarcoma epitelioides de tipo proximal de vulva.

Se solicitó una segunda opinión al Dr. Christopher D.M. Fletcher, MD, Profesor de Patología en el Department of Pathology Brigham and Women's Hospital de Boston, que se mostró de acuerdo con el diagnóstico emitido y recomendó la escisión amplia de la lesión.

El resultado de la biopsia de cérvix resultó compatible con una lesión intraepitelial de alto grado.

Presentado el caso en una sesión de ginecología oncológica, se decidió ampliar los bordes de la lesión vulvar y realizar una conización en el mismo acto quirúrgico, con posterior seguimiento clínico estricto de la paciente.

DISCUSIÓN

El sarcoma epitelioides es un tumor maligno agresivo descrito por primera vez en 1970. Hasta entonces había sido confundido repetidamente con procesos inflamatorios crónicos, granuloma necrosante o carcinoma de células escamosas¹.

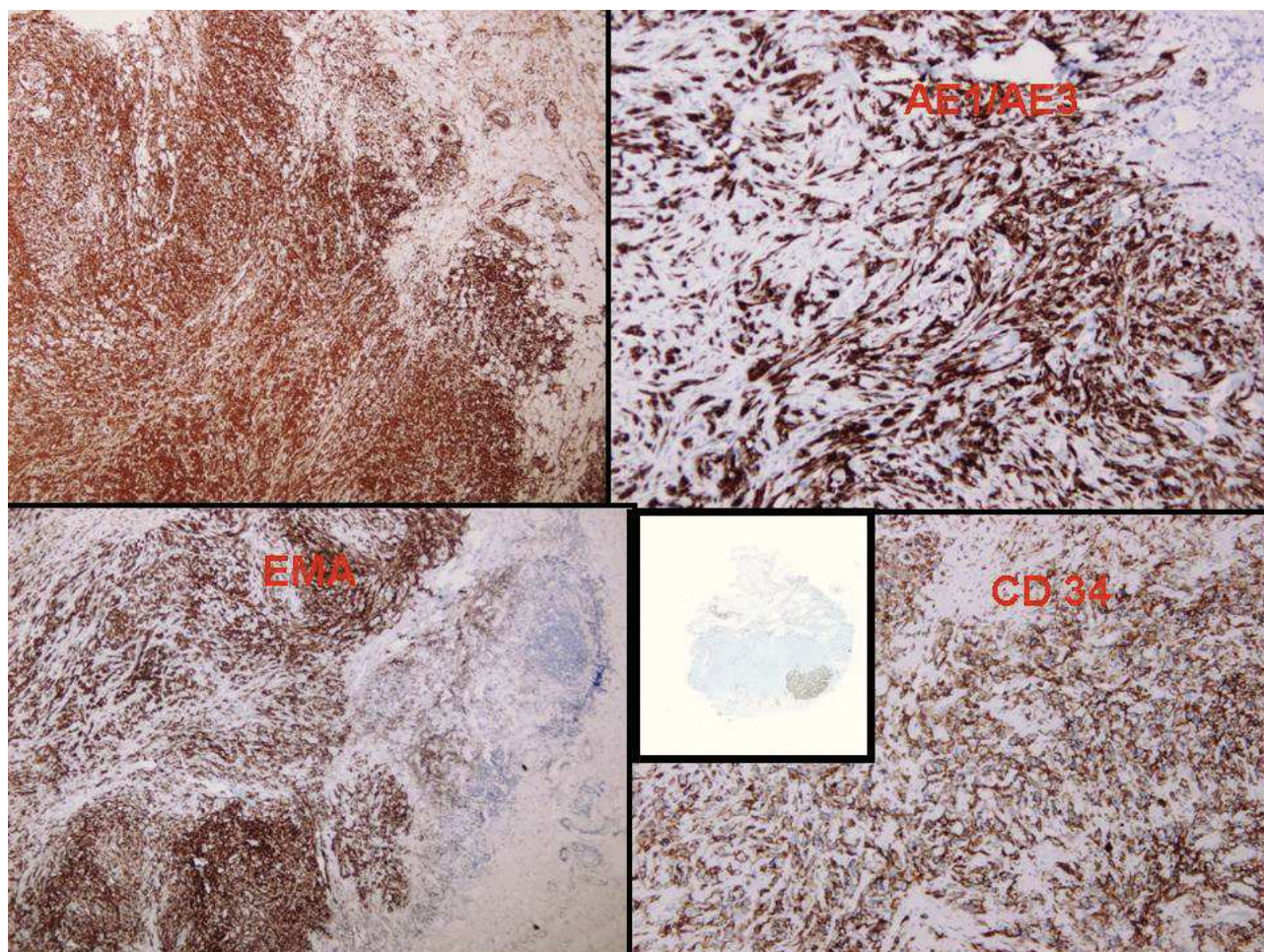


Figura 3. Inmunexpresión de vimentina, marcadores epiteliales y focalmente de CD34.

El sarcoma primario de vulva es extremadamente raro, supone del 1 al 3% de las enfermedades malignas de la vulva^{2,3}, con sólo 21 casos de sarcoma epitelioides de vulva descritos en la literatura científica. No se conoce con claridad su comportamiento, que abarca desde tumores altamente agresivos a lesiones que se comportan como tumores de bajo grado². En general, se comporta de forma más agresiva que el sarcoma epitelioides extragenital². Chase y Enzinger⁴ notifican una tasa de recurrencia en torno al 77%, con una incidencia de metástasis de hasta un 45%. La primera ruta de diseminación metastásica son los ganglios linfáticos². Entre un 21 y un 51% de las pacientes empiezan con metástasis pulmonares, aunque también hay casos descritos en el cuero ca-

belludo, el cerebro, el hígado, la pleura y óseos⁵. Esta neoplasia suele aparecer en mujeres jóvenes; la media de edad al diagnóstico es de 35 años. La lesión habitualmente se localiza en los labios mayores y cursa de forma asintomática en la mayoría de las pacientes³. El tumor comienza como una lesión nodular que tiende a ulcerarse. Aunque su crecimiento es lento, tiene una marcada tendencia a la recurrencia local, sobre todo si se trata inadecuadamente. Las metástasis a distancia a menudo ocurren tras recurrencias repetidas de la enfermedad⁵.

El diagnóstico diferencial se basa en los hallazgos macroscópicos, histológicos e inmunohistoquímicos de la lesión y se hace con: carcinoma indiferenciado de vulva, melanoma, sarcoma del nervio periférico

tipo epitelioides, angiomiosarcoma, rabdomiosarcoma epitelioides, leiomiosarcoma, sarcoma epitelioides de la sinovial y tumor rabdoide extrarrenal³.

El sarcoma de nervio periférico (tumor maligno de la vaina nerviosa periférica) es reactivo a la proteína S-100 y negativo para citoqueratina y EMA. Debe emerger de un nervio periférico, de un neurofibroma o tener características de diferenciación neural⁶⁻⁹.

El hemangioendotelioide epitelioides es una lesión de bajo grado caracterizada por una morfología epitelioides endotelial y un patrón lineal o unicelular de diferenciación vascular. Se asocia a un vaso, con presencia de espacios vacuolados con eritrocitos. Presenta positividad para CD-31 y es negativo para proteína S-100 y EMA^{10,11}.

El rabdomiosarcoma es un tumor de alto grado de malignidad, caracterizado por un crecimiento alveolar de las células con diferenciación al músculo esquelético. Es positivo para desmina, actina, vimentina y S-100¹²⁻¹⁵.

El leiomiosarcoma es un tumor maligno compuesto, al menos focalmente, de células de músculo liso, con patrón de crecimiento fascicular y generalmente en relación con una pared vascular. Citológicamente suelen tener vacuolas citoplásmicas a ambos lados del núcleo. Al diferenciarse hacia el músculo liso, es positivo para desmina, actina, y puede ser focalmente positivo para S-100 y CD-34, con poblaciones celulares también positivas para antígenos epiteliales (queratinas)¹⁶⁻¹⁸.

El sarcoma sinovial tipo monofásico tiene un crecimiento «en sábanas», densamente celular, con gruesos agregados colágenos, focos de calcificación y una rica trama vascular tipo hemangiopericitoma. Es positivo para citoqueratina, EMA y vimentina. Se diferencia del sarcoma epitelioides de vulva en que carece de agregados intracitoplasmáticos de filamentos intermedios, tiene microvellosidades y membrana basal bien desarrollada^{19,20}.

El tumor rabdoide extrarrenal es una neoplasia altamente maligna constituida enteramente por células discohesivas, con núcleos vesiculosos con nucléolo, en las que al menos algunas células deben contener inclusiones paranucleares positivas para queratinas. Se ha planteado la posibilidad de que este tumor corresponda a un sarcoma epitelioides en su variante de células grandes^{21,22}.

El tratamiento de estos tumores está hoy en discusión. La cirugía con exéresis amplia de la lesión

proporciona un excelente control local y una buena supervivencia en los tumores menos agresivos, por tanto, es muy importante la escisión inicial completa de la lesión². De acuerdo con los datos del Memorial Sloan-Kettering, el tamaño y el grado del tumor primario son los factores pronósticos más importantes en los sarcomas de tejidos blandos de la pelvis. Son factores favorables: un diámetro tumoral inferior a 5 cm, un bajo grado tumoral y una resección completa. Todas las pacientes con recurrencia local fallecieron con metástasis a distancia. La invasión vascular indica un pobre pronóstico²³.

Algunos autores atribuyen el riesgo de recurrencia local a una inadecuada resección de los márgenes²⁴. Sin embargo, muchos autores prefieren la escisión local amplia de la lesión a la vulvectomía^{23,24}, aunque en ocasiones aquella implica la realización de una hemivulvectomía. La medida de los márgenes no está bien definida, pero 2 cm se ha considerado suficiente, basado en datos de localizaciones extragenitales^{3,23}.

De los casos descritos en la literatura médica, en 5 se realizó vulvectomía radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral, en 5 hemivulvectomía con o sin linfadenectomía uni o bilateral, y en el resto escisión amplia de la lesión, en algunos casos acompañada de linfadenectomía unilateral, como en el publicado por Hall et al²⁵. En 1980, Aarsten y Albus-Lutte²⁴ sugirieron que una escisión agresiva previene la recurrencia local de la afección. Curtin et al²⁶ aportan 24 casos de mujeres con sarcomas ginecológicos; en todos realizan resección sin terapia adyuvante y sólo 7 recurren tras el tratamiento. Otros autores como Kasamatsu et al⁵ consideran la vulvectomía radical con linfadenectomía la mejor opción de tratamiento para este tipo de pacientes, ya que en el caso que presentan aparecieron múltiples recurrencias y la última localización de la enfermedad fue un ganglio linfático.

En ocasiones, incluso la escisión amplia de la lesión o la hemivulvectomía son cirugías muy rutilantes, que ocasionan una importante morbilidad psicosexual a las pacientes que, generalmente, son mujeres jóvenes. Por ello, autores como Tjalma³ hablan de realizar reconstrucciones con colgajos mio-cutáneos de diferentes músculos, como el gracilis, el recto abdominal, el tensor de la fascia lata, el glúteo mayor o el *latissimus dorsi*.

El papel de la linfadenectomía tampoco está claro. Algunos autores, como Kasamatsu et al⁵, reco-

Tabla 1. Casos descritos de sarcoma epitelioides de vulva

<i>Autores</i>	<i>Edad</i>	<i>Localización</i>	<i>Cirugía</i>	<i>Tratamiento adyuvante</i>	<i>Estado</i>	<i>Tiempo (meses)</i>
Piver et al ³¹ , 1972	27	Clitoris	HV + ULN	No	NED	7
Gallup et al ³⁰ , 1976	31	Labio	RV + BLN	No	NED	19
Hall et al, 1980	31	Labio	WLE + ULN	QT	DOD	180
Ulbright et al ²⁹ , 1983	55	Labio	RV + BLN	WLE	DOD	15
	30	Labio	WLE	QT	DOD	8
Perrone et al, 1989	21	Labio	LE	No	NED	56
Weissmann et al, 1990	26	Vulva	WLE + BLN	RT	DOD	79
Konefka et al ²⁸ , 1994	49	Glándulas de Bartholino	RV + BLN	QT	DOD	8
Hernández et al ³² , 1995	51	Labio	RV + BLN	No	DOD	12
Guilloy et al, 1997	57	Vulva	LE	RT	DOD	52
	49	Vulva	RVE	RT	NED	22
	25	Pubis	WLE	RT		
	45	Vulva	WLE	QT + RT	NED	21
Ross et al, 1997	20	Vulva	WLE	No	NED	105
	32	Periné	WLE	RT	NED	32 (rec)
	38	Periné	WLE	RT	NED	10 (rec)
	36	Periné	WLE	RT	NED	3
Tjalma et al, 1998	23	Labio	HV + ULN	No	NED	48
Kasamatsu et al, 2001	23	Labio	RV + BLN	No	NED	96
Moore et al, 2001	29 Gestante	Labio	RVE	QT	DOD	6
Altundag et al ²⁷ , 2004	51	Vulva	LVE + BLN	QT+RT/QT	DOD	6
Lombardia Rodríguez et al, 2006	30	Labio	WLE	No	NED	13

BLN: linfadenectomía bilateral; DOD: defunción por la enfermedad; HV: hemivulvectomía; LVE: hemivulvectomía izquierda; NED: sin evidencia de enfermedad; ULN: linfadenectomía unilateral; QT: quimioterapia; rec: recurrencia; RT: radioterapia; RV: vulvotomía radical; RVE: hemivulvectomía derecha; WLE: escisión local amplia.

Modificada de Moore et al, 2001.

miendan la linfadenectomía; otros, como Aartsen y Albus-Lutte²⁴, consideran que la linfadenectomía regional era poco beneficiosa en los casos que publicaron. Tjalma et al³ o Ulutin et al²³ sólo consideran la linfadenectomía si existe una sospecha clínica o por métodos de imagen de afectación ganglionar. Aunque no existe evidencia de que la resección de ganglios regionales tenga algún beneficio sobre la tasa de recurrencia local o a distancia de la enfermedad, la linfadenectomía se debe tener en cuenta en pacientes con adenopatías clínicas^{3,23}. Se necesitan más estudios para establecer el papel exacto de las pruebas de imagen, la biopsia del ganglio centinela o la linfadenectomía en el manejo y el tratamiento de pacientes con sarcoma de vulva.

De la misma forma, el papel del tratamiento adyuvante está aún por determinar. Tanto la radioterapia como la quimioterapia son tratamientos limitados

para el control del sarcoma epitelioides de vulva. Autores como Ulutin et al²³ recomiendan radioterapia para casos con tumores de alto grado o márgenes afectados. Los casos tratados con quimioterapia presentaron diseminación a distancia de la enfermedad, todos ellos con malos resultados (tabla 1).

En nuestro caso, estábamos ante un tumor epitelioides de vulva menor de 5 cm, sin áreas de necrosis ni células rabdoideas y con un índice de proliferación bajo; todos eran factores histológicos favorables. Además, el estudio de extensión fue normal. Todo ello, unido a la edad de la mujer, nos llevó a ofrecer una exéresis amplia de la lesión y un seguimiento estrecho. Tras recibir toda la información al respecto, la paciente aceptó el tratamiento propuesto y, en la actualidad, se encuentra libre de enfermedad a los 13 meses de seguimiento y sin ninguna alteración estética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enzinger FM. Epithelioid sarcoma, a sarcoma simulating a Granuloma or a carcinoma. *Cancer*. 1970;26:1029-41.
2. Moore RG, Steinhoff MM, Granai CO, DeMars Lr. Vulvar epithelioid sarcoma in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2002;85: 218-22.
3. Tjalma WA, Hauben EI, Deprez SM, Van Marck EA, van Dam PA. Epithelioid sarcoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1999; 73:160-4.
4. Chase DR, Enzinger FM. Epithelioid sarcoma: diagnosis, prognostic indicators and treatment. *Am J Surg Pathol*. 1985;9:241-63.
5. Kasamatsu T, Hasegawa T, Tsuda H, Okada S, Sawada M, Yamada T, et al. Primary epithelioid sarcoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:316-20.
6. Gray MH, Rosenberg AE, Dickerson GR, Bhan AK. Glial Fibrillary acidic protein and keratin expression by benign and malignant nerve sheath tumors. *Hum Pathol*. 1989;20:1089-96.
7. Johnson TL, Lee MW, Meis JM, Zarbo RJ, Crissman JD. Immunohistochemical characterization of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Surg Pathol*. 1994;4:121-35.
8. Weiss SW, Langloss JM, Enzinger FM. Value of S100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. *Lab Invest*. 1983; 49:299-308.
9. Wick MR, Swanson PE, Scheithauer BW, Manivel JC. Malignant peripheral nerve sheath tumor. An immunohistochemical study of 62 cases. *Am J Clin Pathol*. 1987;87:425-33.
10. Mentzel T, Beham A, Calonje E, Katenkamp D, Fletcher CD. Epithelioid haemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:363-74.
11. Van Haelst UJ, Pruszczyński M, Ten Cate LN, Mravunac M. Ultrastructural and immunohistochemical study of hemangioendothelioma of bone: coexpression of epithelial and endothelial markers. *Ultrastruct Pathol*. 1990;14:141-9.
12. Kodet R. Rhabdomyosarcoma in childhood. An immunohistochemical analysis with myoglobin, desmin and vimentin. *Pathol Res Pract*. 1989;185:207-13.
13. Gaffney EF, Dorvan PA, Fletcher CD. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adulthood. Analysis of 11 cases with definition of diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:601-9.
14. Altmanberger M, Dirk T, Osborn M, Weber K. Immunohistochemistry of cytoskeletal filaments in the diagnosis of soft tissue tumors. *Semin Diagn Pathol*. 1986;3:306-16.
15. Scupham R, Gilbert EF, Wilde J, Wiedrich TA. Immunohistochemical studies of rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;110:818-21.
16. Brooks JJ. Immunohistochemistry of soft tissue tumors. *Hum Pathol*. 1982;13:969-74.
17. Brown DC, Theaker JM, Banks PM, Gatter KC, Mason DT. Cytokeratin expression in smooth muscle and smooth muscle tumors. *Histopathology*. 1987;11:477-86.
18. Varela-Duran J, Oliva M, Rosai J. Vascular leiomyosarcoma. The malignant counterpart of vascular leiomyoma. *Cancer*. 1979;44:1684-91.
19. Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley RK. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of Soft Tissues*. AFIP. 1998.
20. Abenoza P, Manivel JC, Swanson PE, Wick MR. Synovial sarcoma. Ultrastructural study and immunohistochemical analysis by a combined preoxidase-antiperoxidase/avidin-biotin-peroxidase complex procedure. *Hum Pathol*. 1986;17:1107-15.
21. Koder R, Newton Wa Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Raney RB, Asmar L. Rhabdoid tumors of soft tissues: a clinicopathologic study of 26 cases enrolled on the intergroup rhabdomyosarcoma study. *Hum Pathol*. 1991;22:674-84.
22. Parham DM, Weeks DA, Beckwith JB. The clinicopathologic spectrum of putative extrarenal rhabdoid tumors. An analysis of 42 cases studied with immunohistochemistry or electron microscopy. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:1010-29.
23. Ulutin HC, Zellars RC, Frassica D. Soft tissue sarcoma of the vulva: A clinical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(4):528-31.
24. Aartsen EJ, Albus-Lutte CE. Vulvar sarcoma: clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994;56:181-9.
25. Hall DJ, Grimes MM, Goplerud DR. Epithelioid sarcoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1980;9:237-46.
26. Curtin JP, Saigo P, Slucher B, Venkatraman ES, Mychalczak B, Hoskiins WJ. Soft-tissue sarcoma of the vagina and vulva: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol*. 1995;86:269-72.
27. Altundag K, Dikbs O, Oyan B, Usubutun A, Turker A. Epithelioid sarcoma of vulva: a case report and review of the literature. *Med Oncol*. 2004;21:367-72.
28. Konefka T, Senkus E, Emerich J, Dudziak M. Epithelioid sarcoma of the Bartholin's gland primarily diagnosed as a vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994;54(3):393-5.
29. Ulbright TM, Brokaw SA, Stechman FB, Roth LM. Epithelioid sarcoma of the vulva. Evidence suggesting a more aggressive behaviour than extra-genital epithelioid sarcoma. *Cancer*. 1983;52(8):1462-9.
30. Gallup DG, Abell MR, Morley GW. Epithelioid sarcoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1976;48(1 Suppl):14S-17S.
31. Piver MS, Tsukada Y, Barlow J. Epithelioid sarcoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1972;40(69):839-42.
32. Hernández-Ortiz MJ, Valenzuela-Ruiz P, González-Estecha A, Santana-Acosta A, Ruiz-Villaespesa A. Fine needle aspiration cytology of primary epithelioid sarcoma of the vulva. A case report. *Acta Cytol*. 1995;39(1):100-3.