



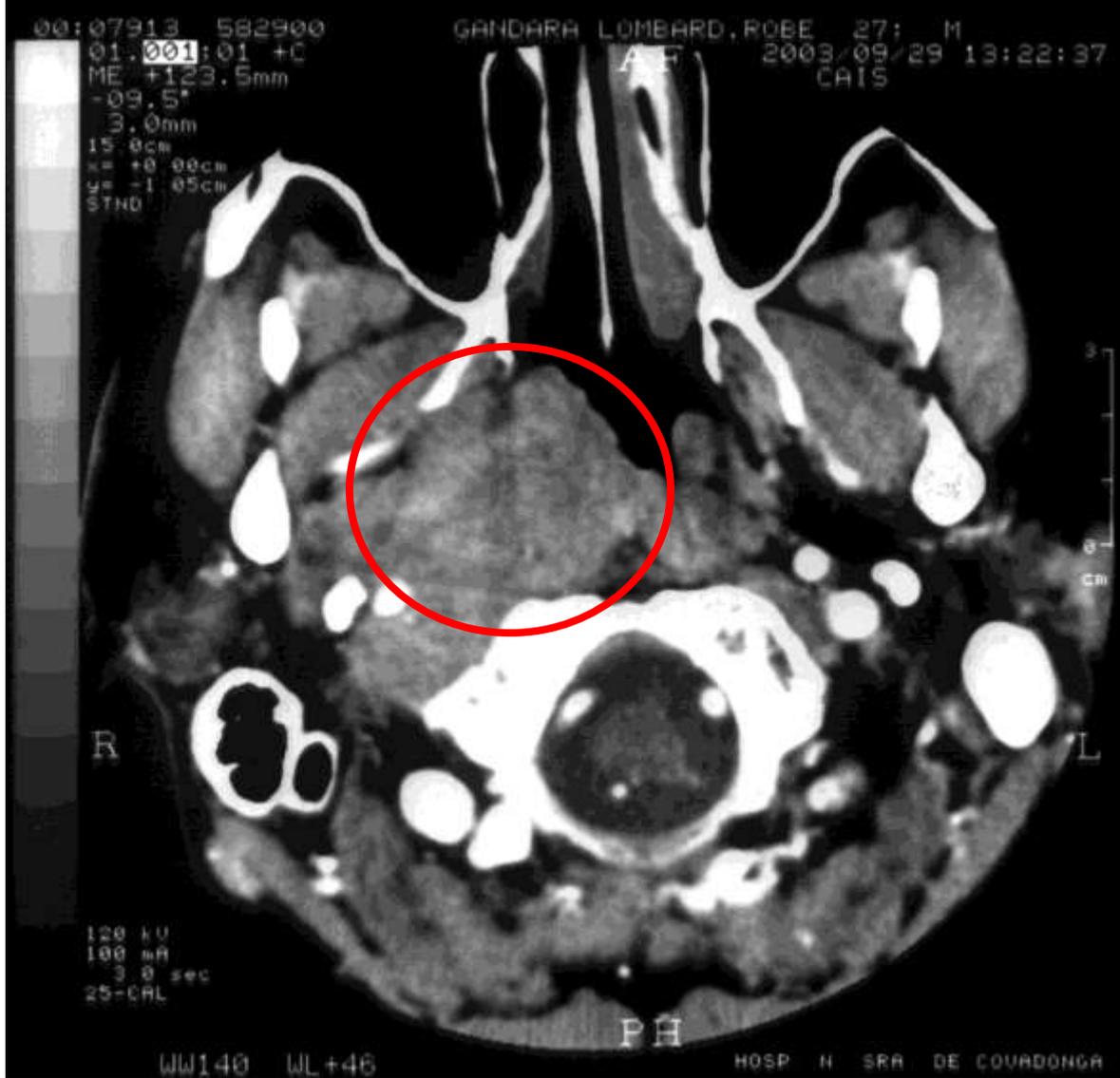
XXV Congreso de la Sociedad
Española de Anatomía Patológica y
División Española de la International
Academy of Pathology
XX Congreso De la Sociedad
Española de Citología
I Congreso de la Sociedad Española
de Patología Forense

Verónica Blanco Lorenzo

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Central de Asturias

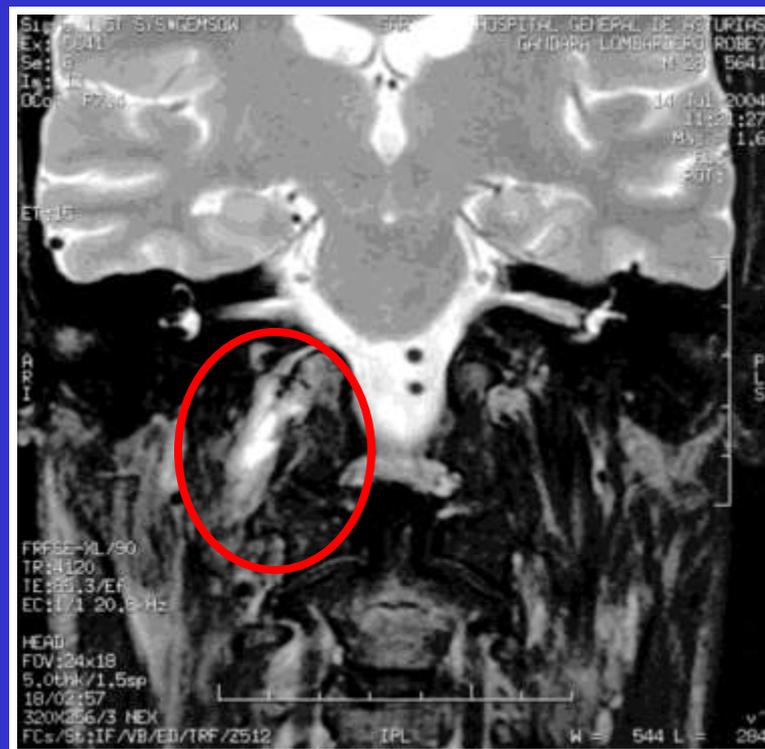
HISTORIA CLINICA

- Varón de 27 años de edad.
- No AP de interés.
- En **Octubre-2003** Ageusia y molestias faríngeas.
- EF: Asimetría velo del paladar derecho.
- Endoscopia nasal: Abombamiento de la pared lateral derecha rinofaringe.



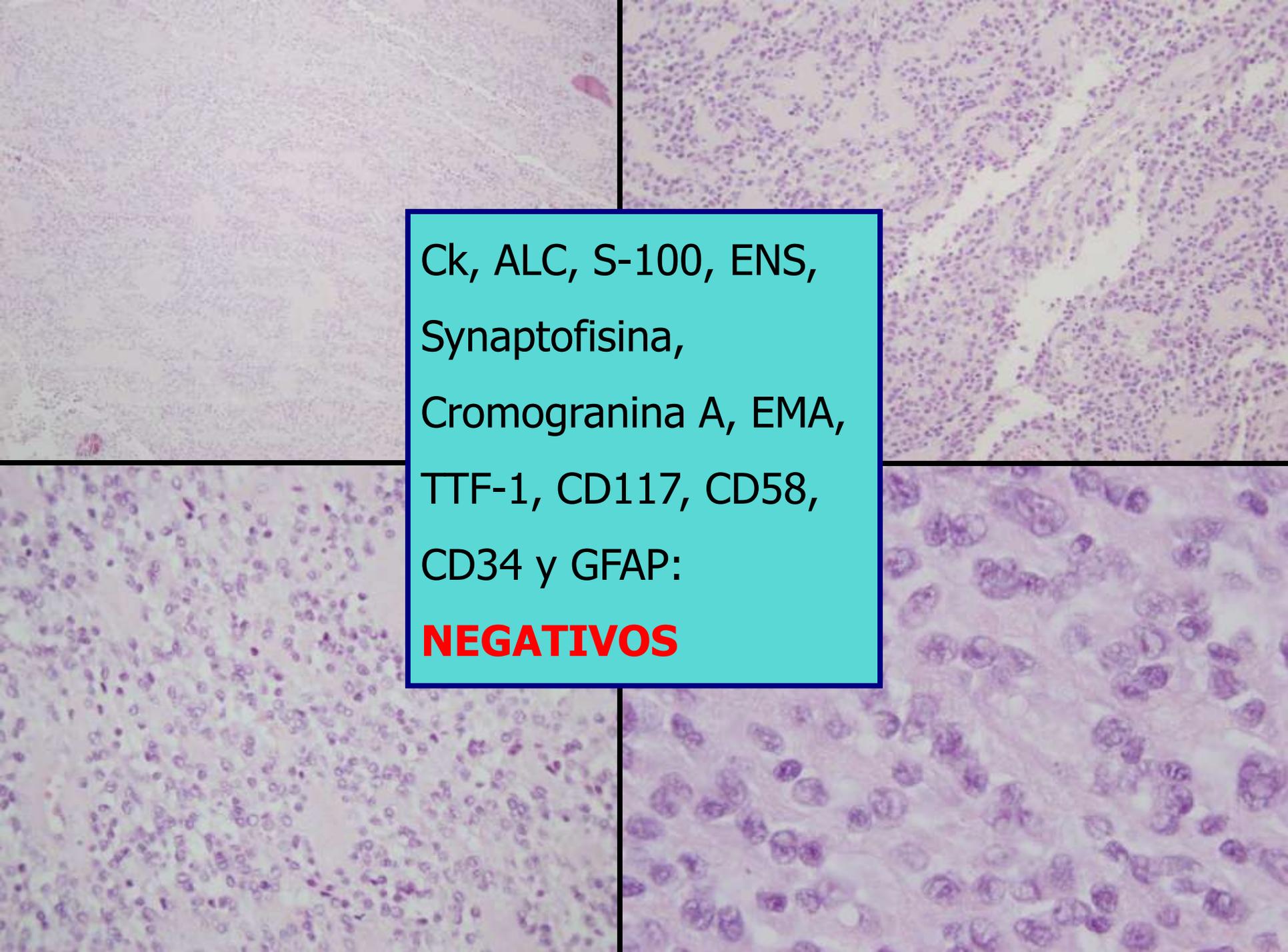
• Estudio de extensión negativo.

- Bx diagnóstica.
- Tto: IQ + Vincristina + Actinomicina D + Ifosfamida + Rt.
- **Septiembre-2004** Fin de tto. RNM: Cambios post-quirúrgicos, sin tumor residual.



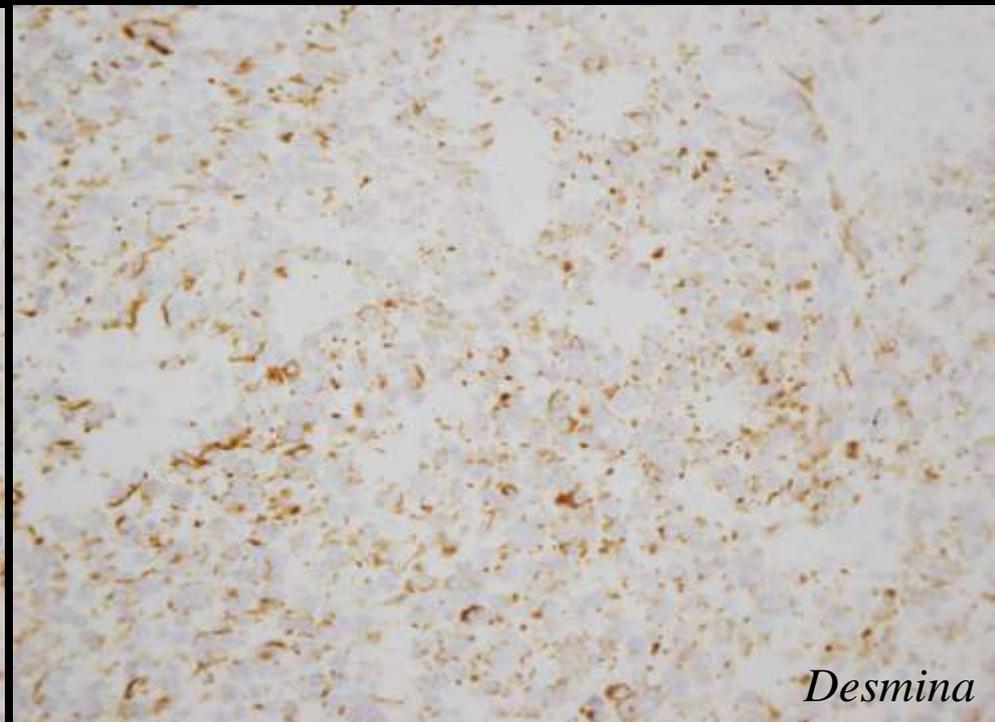
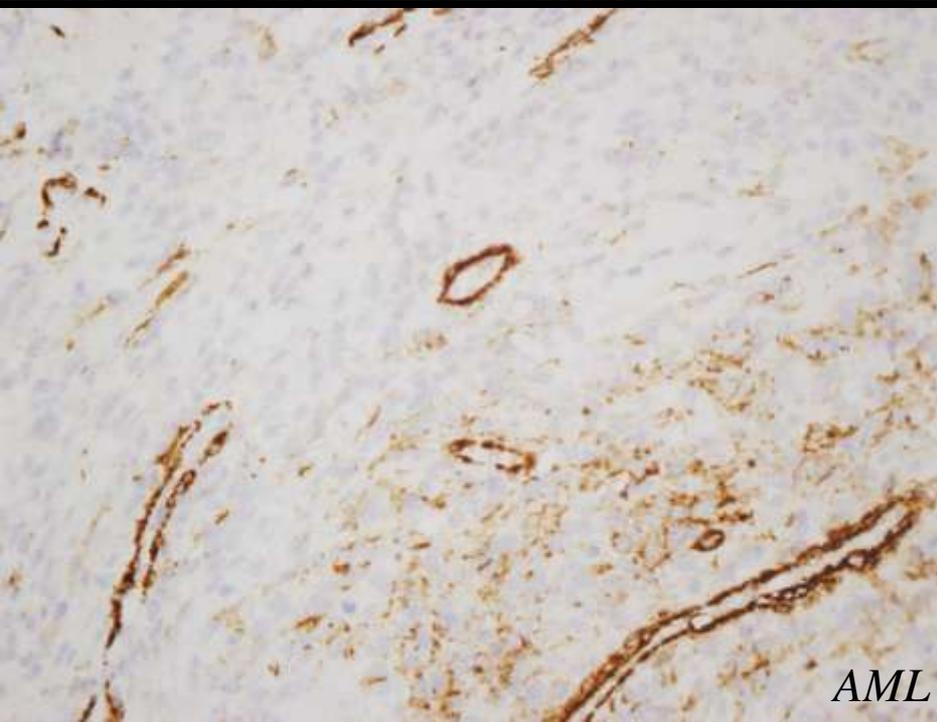
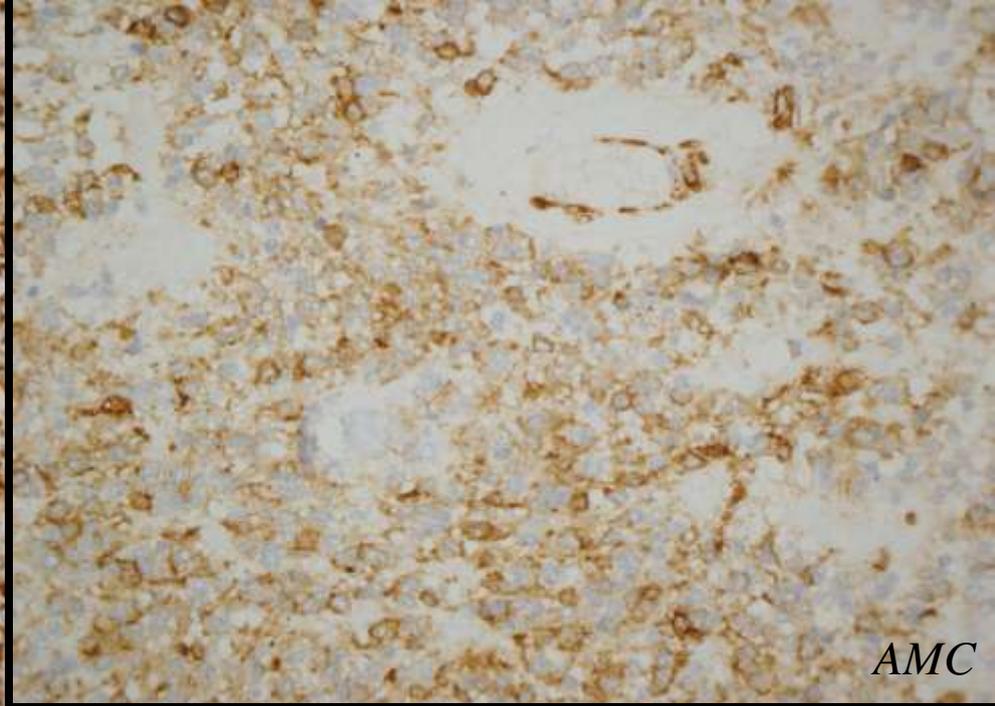
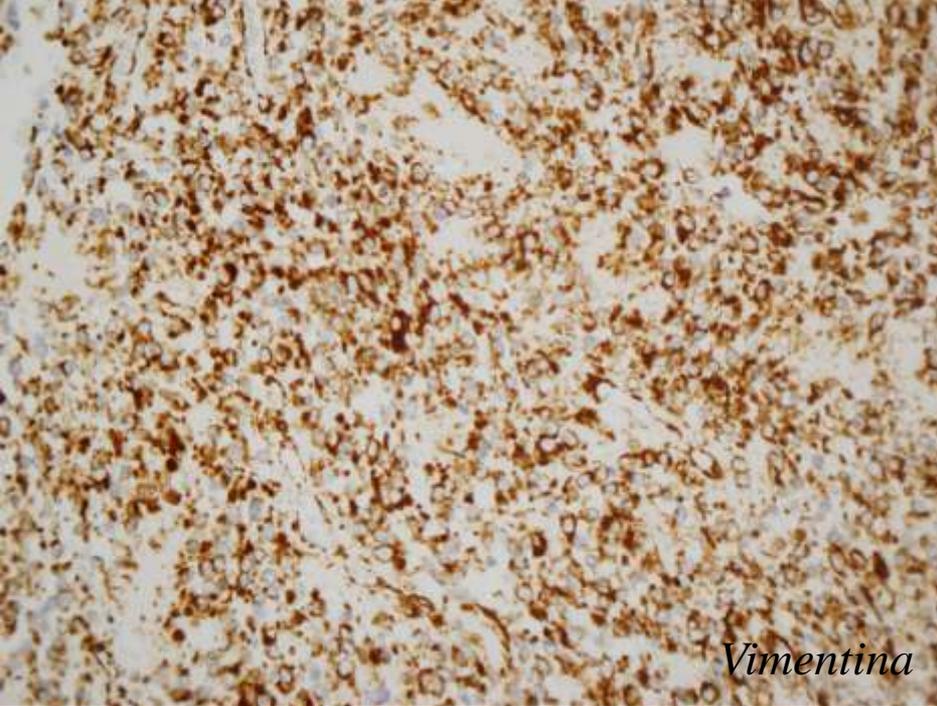
ANATOMIA PATOLOGICA

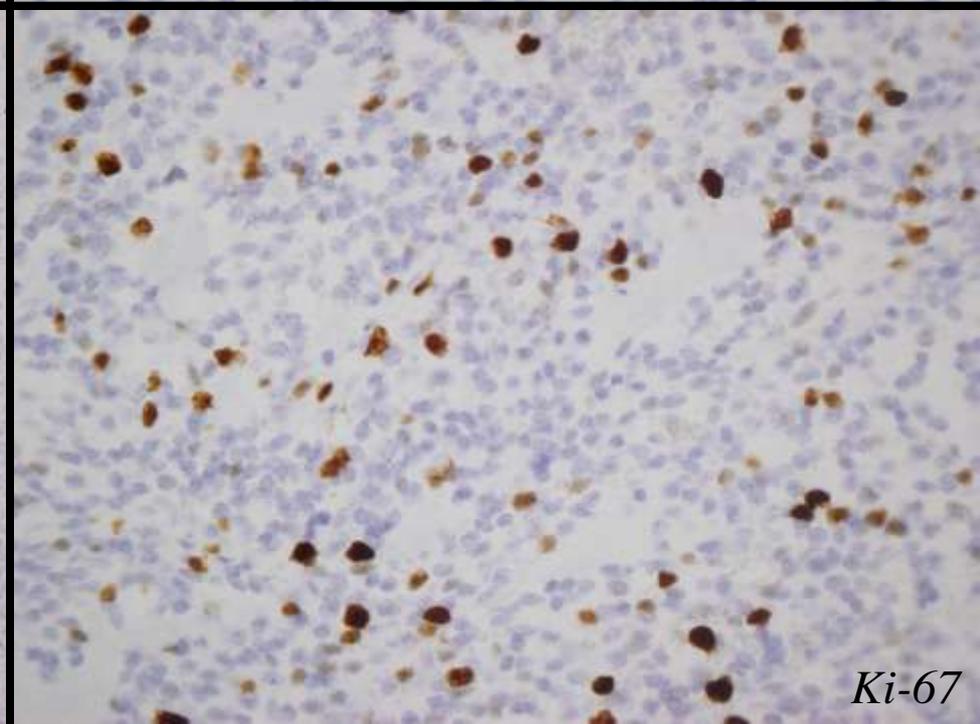
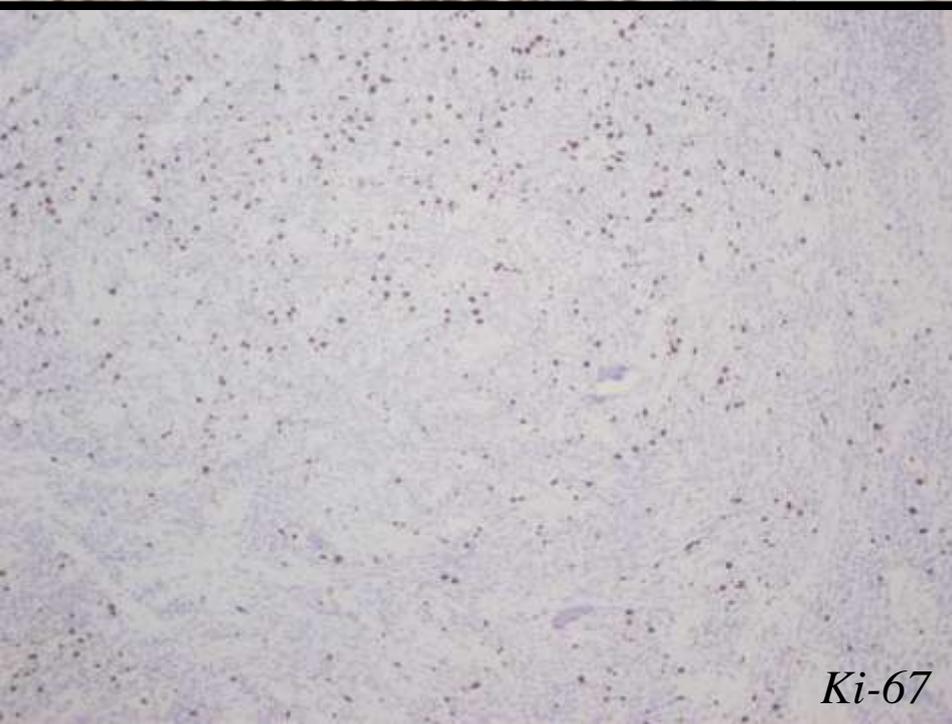
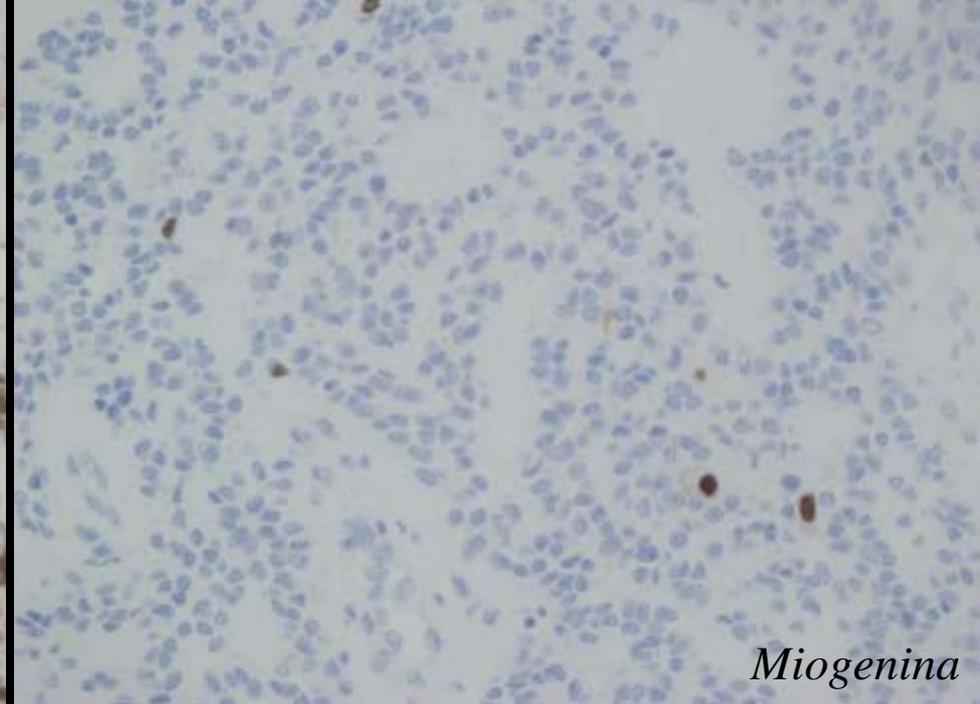
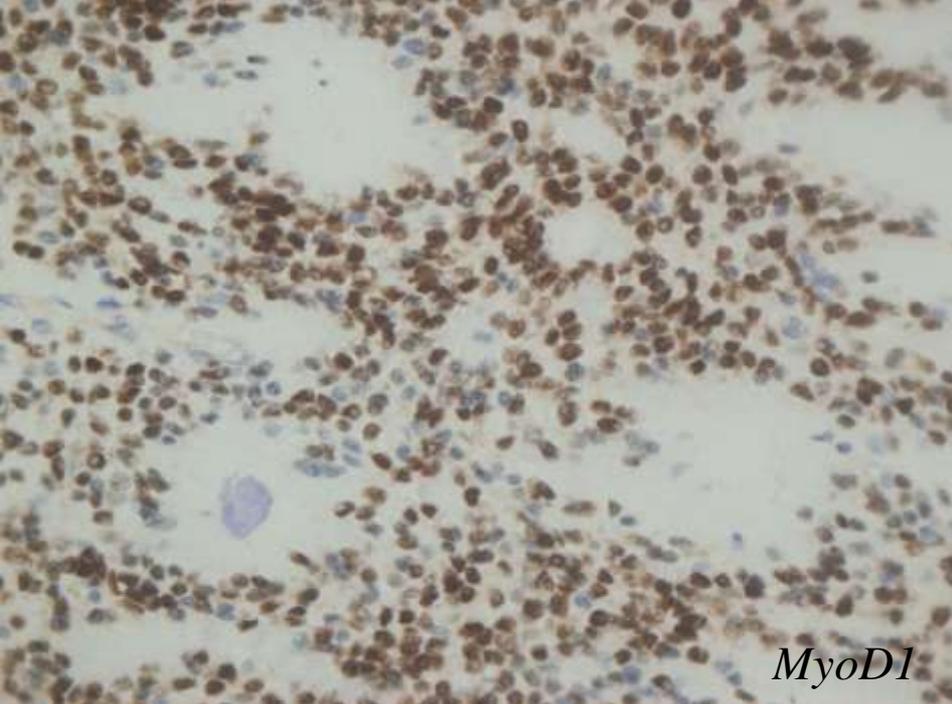
- Tumoración fragmentada que mide 6X3 cm.
Coloración blanquecina alternando con áreas de color pardo y consistencia media.
- Ganglios linfáticos.



Ck, ALC, S-100, ENS,
Synaptofisina,
Cromogranina A, EMA,
TTF-1, CD117, CD58,
CD34 y GFAP:

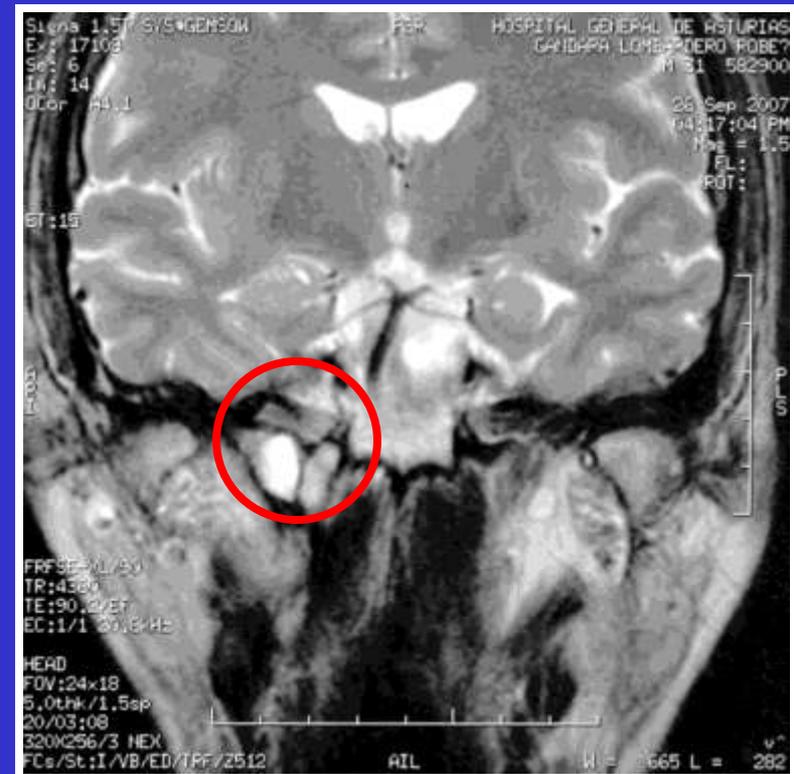
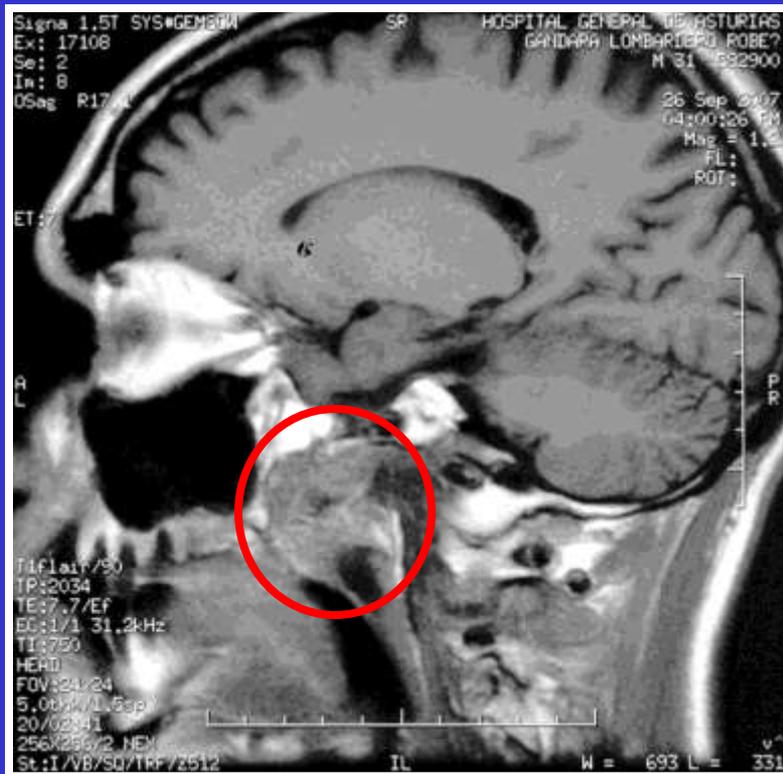
NEGATIVOS

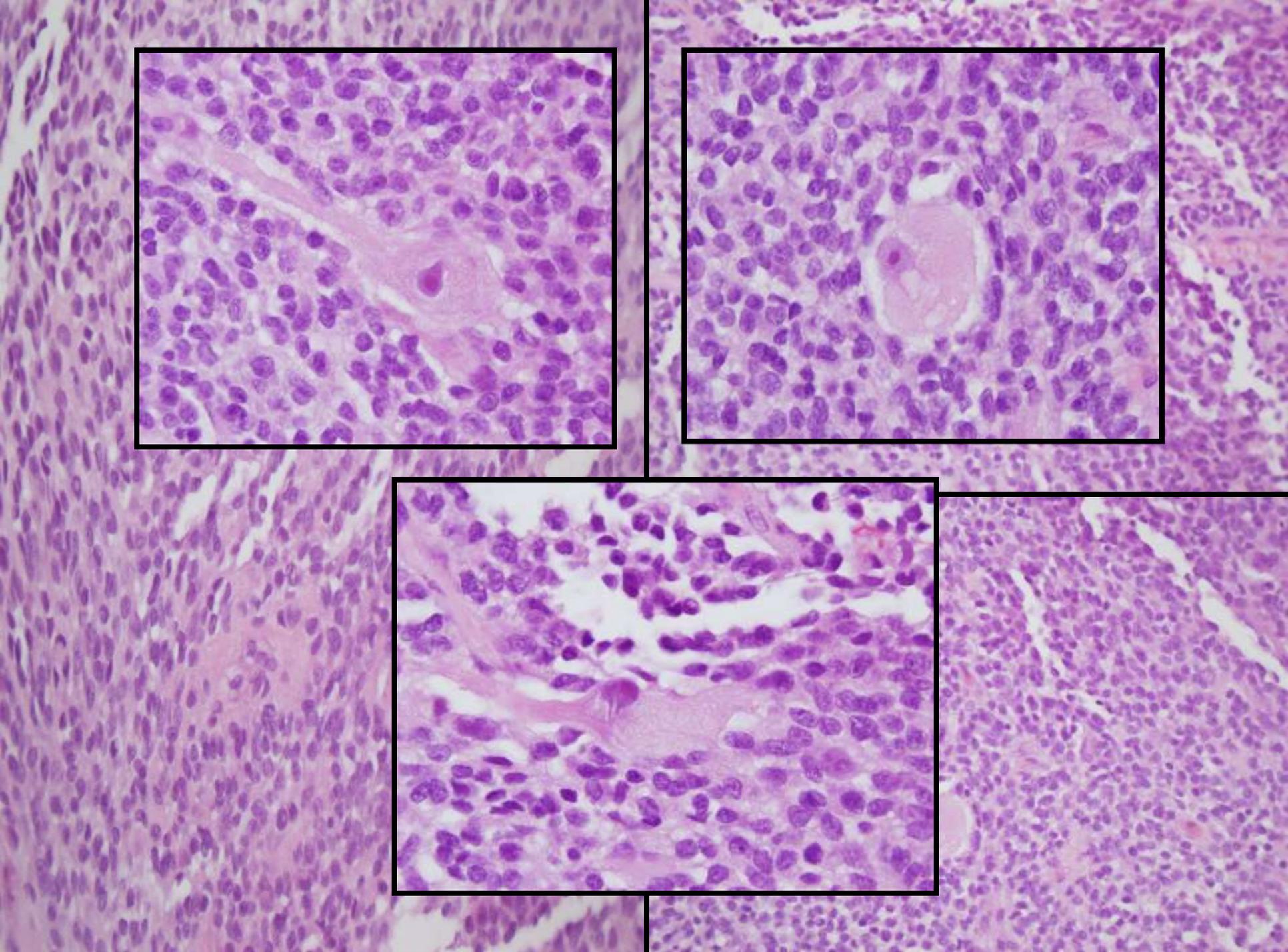


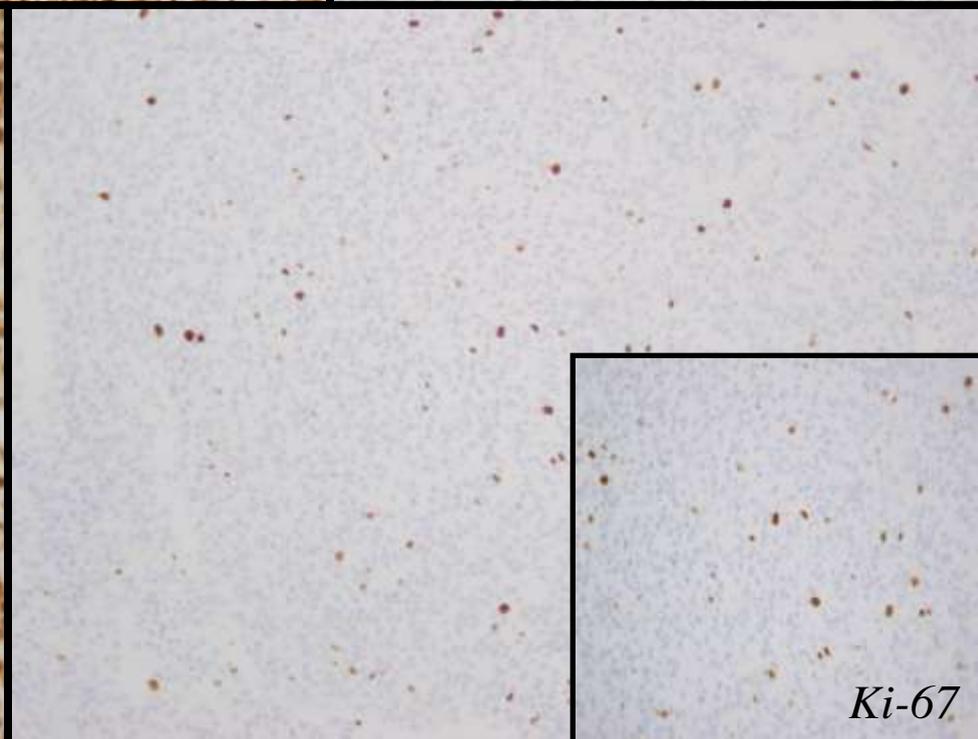
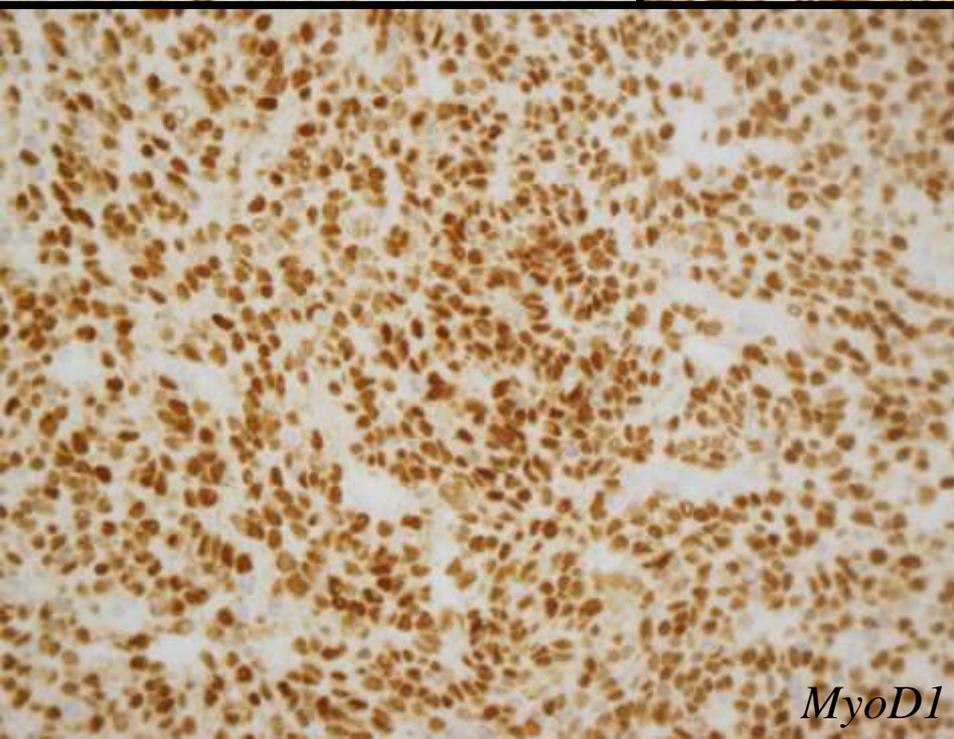
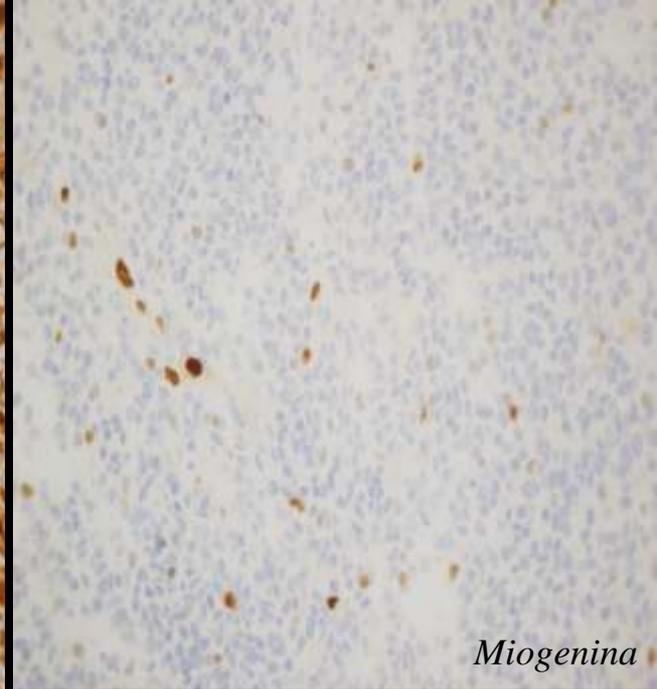
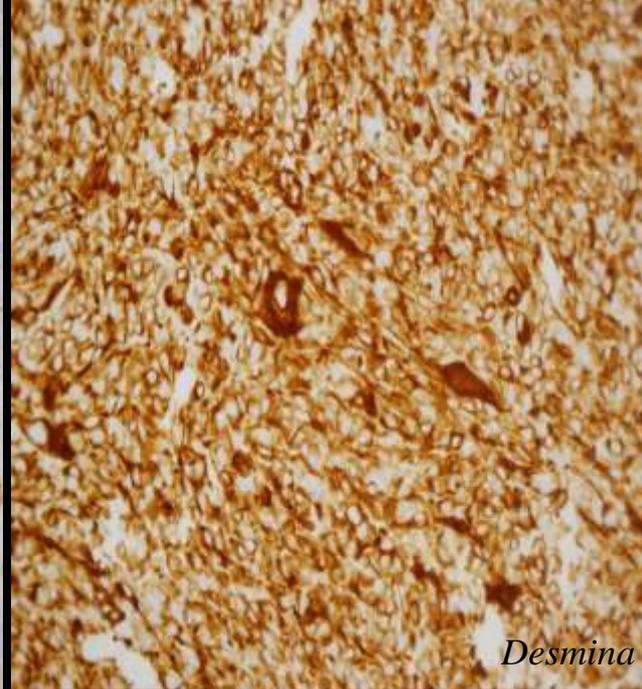
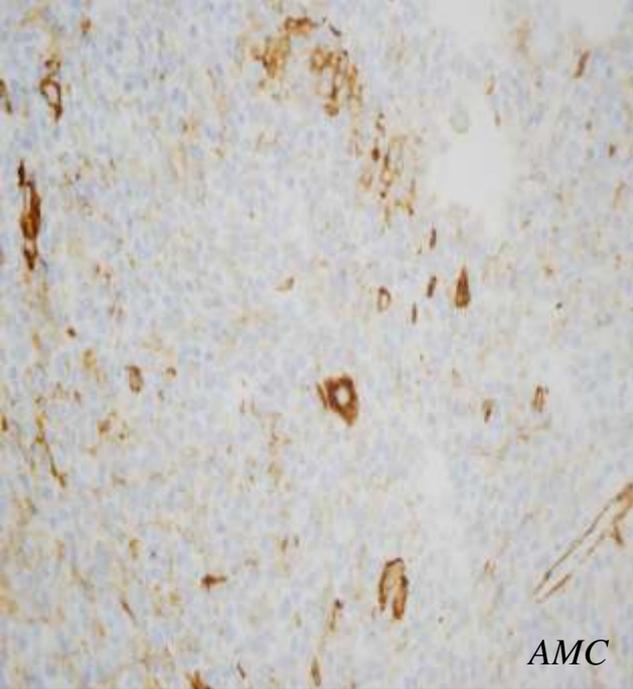


EVOLUCION

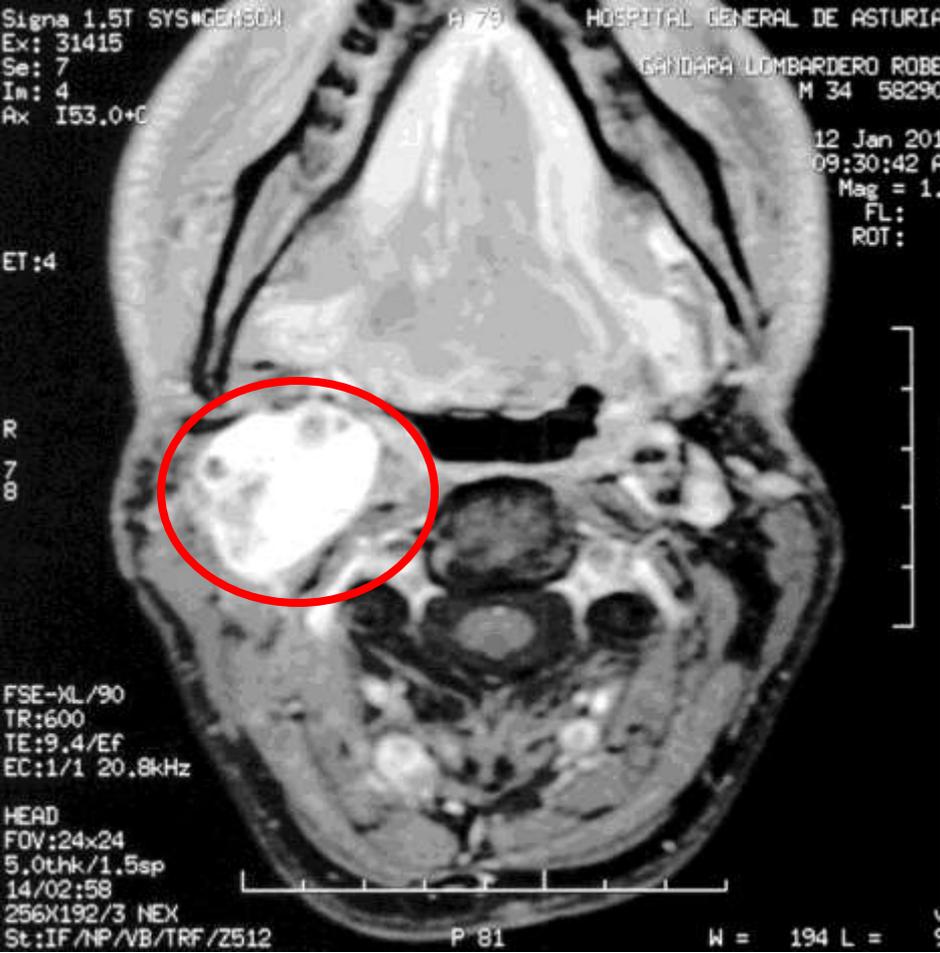
- **Octubre-2008** Atrofia hemilengua derecha.
- RNM de control: Recidiva tumoral.



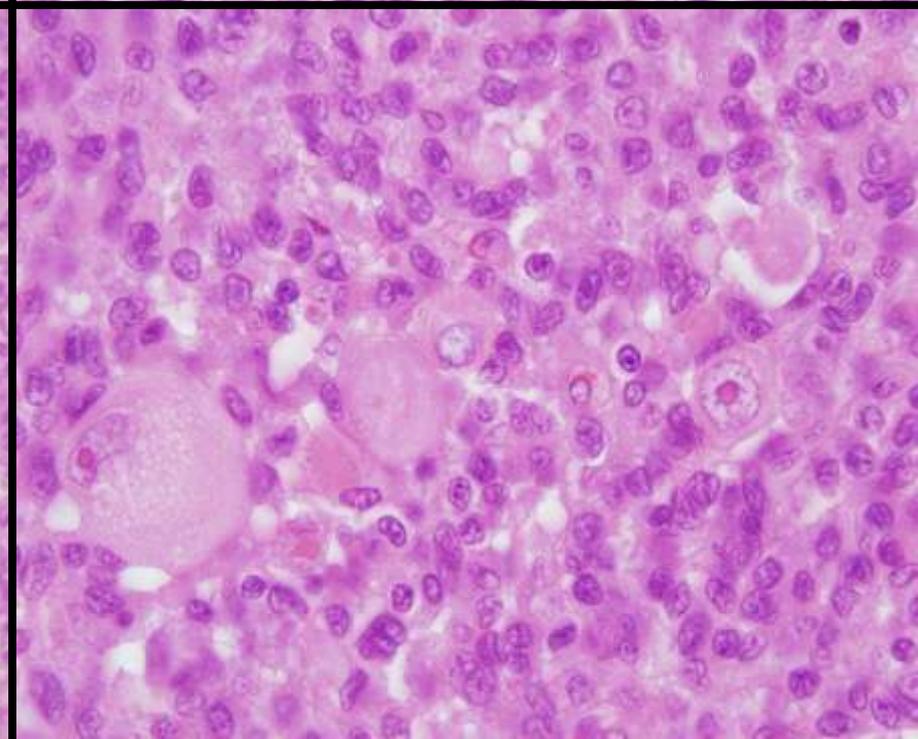
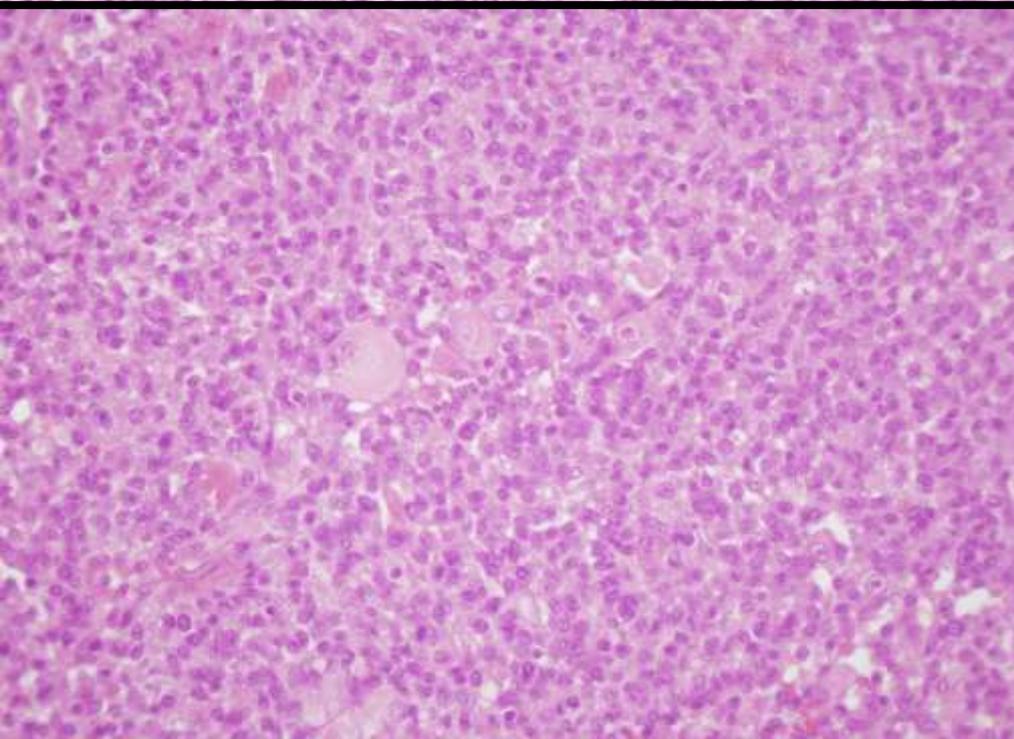
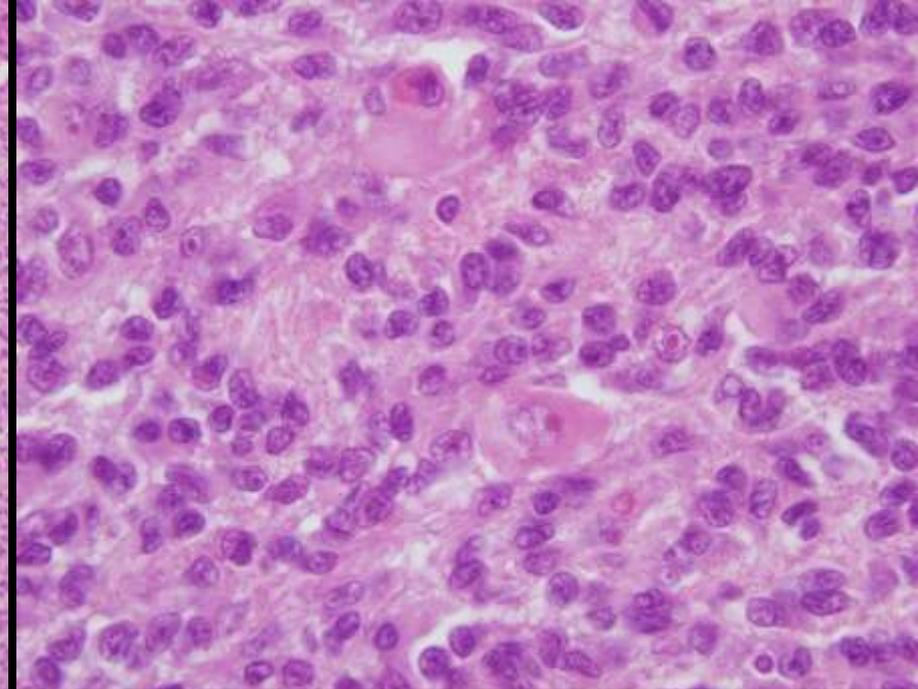
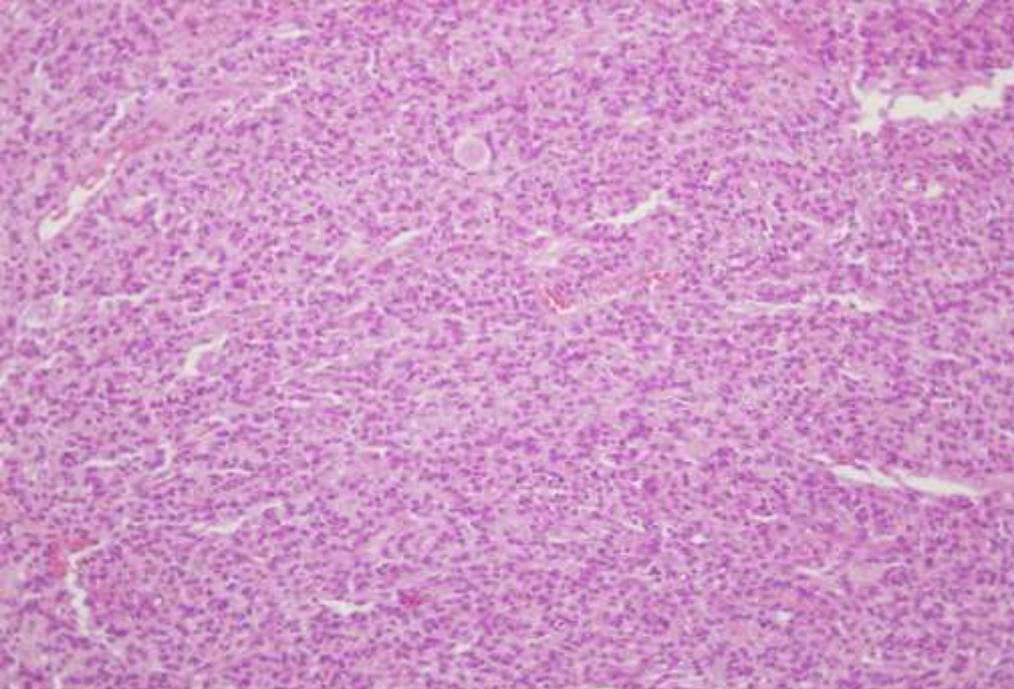


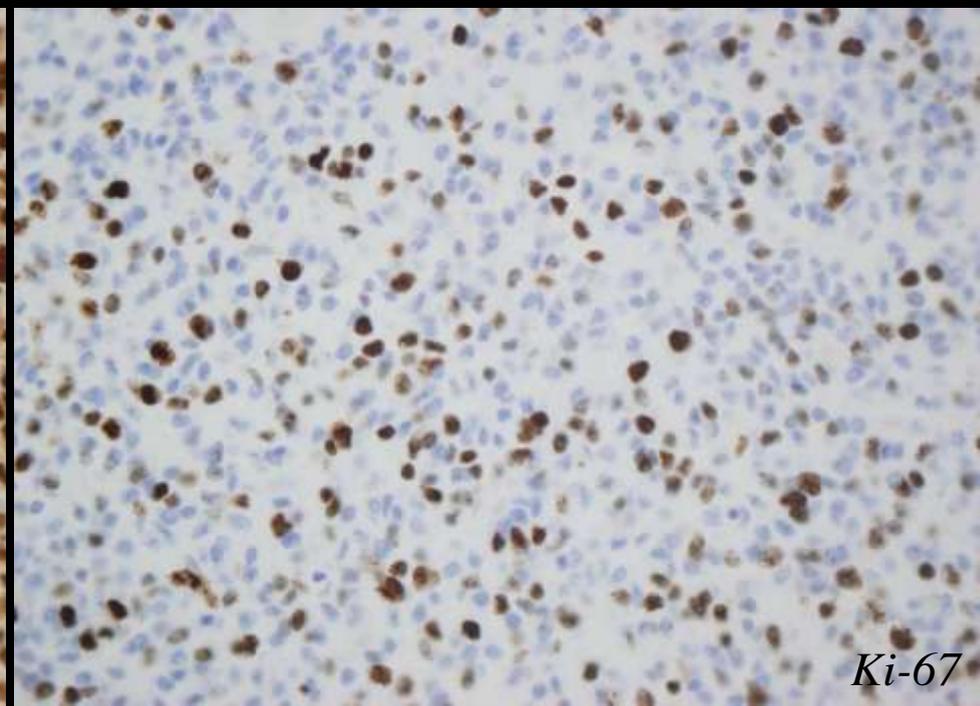
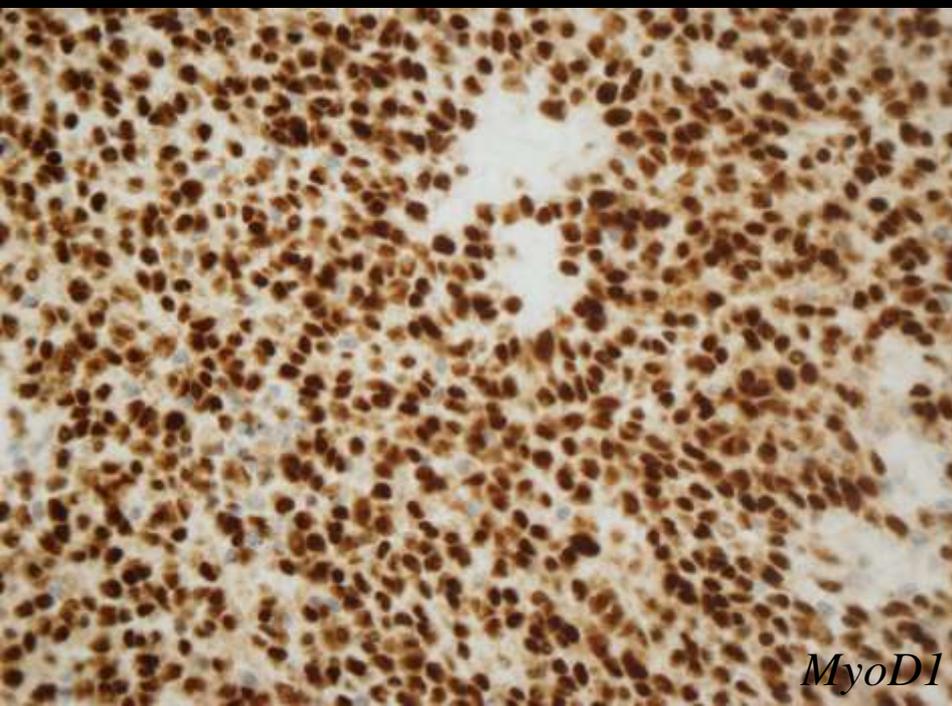
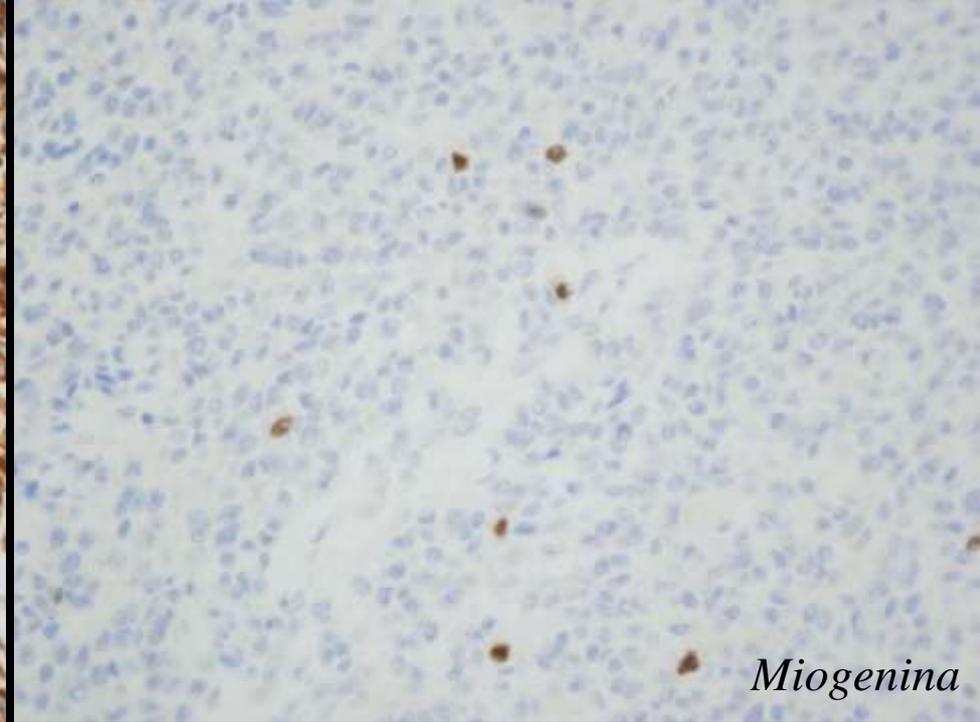
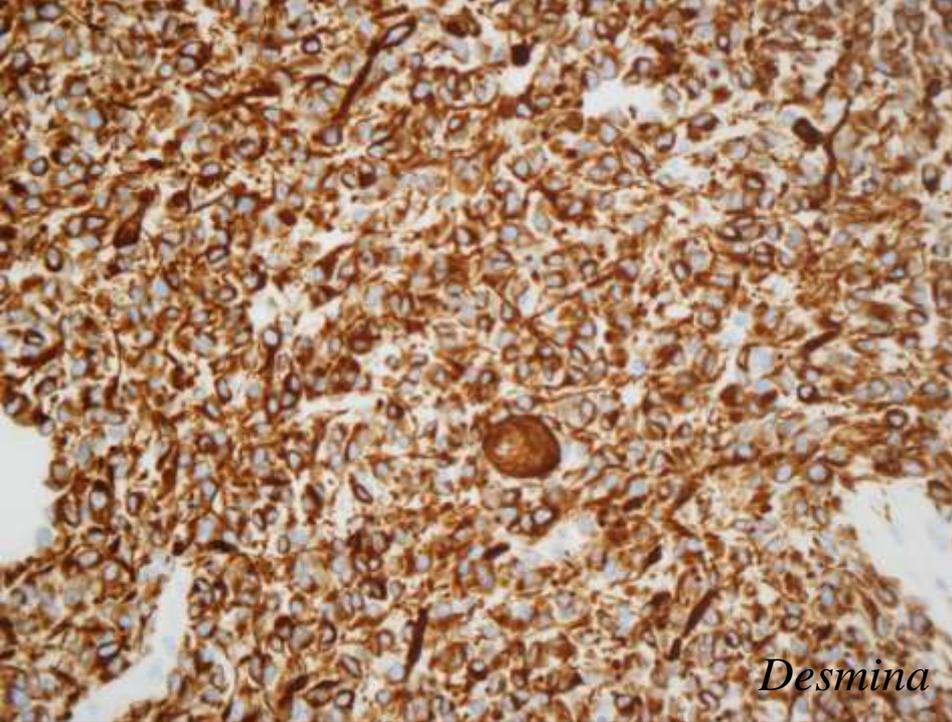


- Tto: Qt.
- **Febrero-2011** Efecto masa sobre la vía aérea.
- RMN: Aumento de tamaño tumoral.



- Tto: IQ de rescate.





DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO

RABDOMIOSARCOMA ESCLEROSANTE

CLASIFICACION RABDOMIOSARCOMAS (WHO)

- **Rabdomiosarcoma embrionario (RE)**
 - 1- RF en niños (*Carazzona et al 1992*): Paratesticular. Mejor px que RE clásico.
 - 2- ()
 - 3- ()
- **Rabdomiosarcoma alveolar (RA)**
 - 1- RF en adultos (*Rubin et al 1998*): Cabeza y cuello. Peor px que en niños.
 - ¿Subtipo o nueva entidad?
 - 2- Sólido.
 - 3- Mixto embrionario/alveolar
- **Rabdomiosarcoma pleomórfico (RP).**

GENERALIDADES

- Tumor maligno más frecuente en niños. 60% en menores de 6 años. Incidencia en menores de 15 años es de 6/1.000.000 habitantes. Mayor afectación de varones.
- 1% de los tumores malignos en adultos. 3% de los sarcomas de partes blandas. Más frecuente en mujeres.
- Célula clave: En correa, en renacuajo, en raqueta de tenis, en araña. <30% estriaciones.

- Niños pequeños= **RE**. Adolescentes y adultos ≤ 25 años: **RA**. Adultos >25 años= **RP**.
- *Stock et al 2009*: 57 casos. **Rabdomiosarcoma NOS** el

m
ti
"Hiper cromasia, atipia nuclear, citoplasma eosinófilo, células rabdomioblásticas, positividad para desmina y miogenina, no evidencia de RA, RE, diferenciación neural ni liposarcoma bien diferenciado o desdiferenciado". . Tres

3- Mixto

RP podría ser un FHM con compotente heterólogo.

"Sarcoma de partes blandas con patrón fusocelular pleomórfico con diferenciación rabdomioblástica".

RABDOMIOSARCOMA ESCLEROSANTE (RS)

- Descrito por primera vez en adultos por *Mentzel et al* en el 2000: Tumor con diferenciación mioide, áreas de esclerosis y patrón pseudovascular. Forma matriz osteoide o condroide (nunca hueso ni cartílago). Mejor pronóstico que el RF.
- En 2004 *Vadgama et al* describen el primer caso en niños.

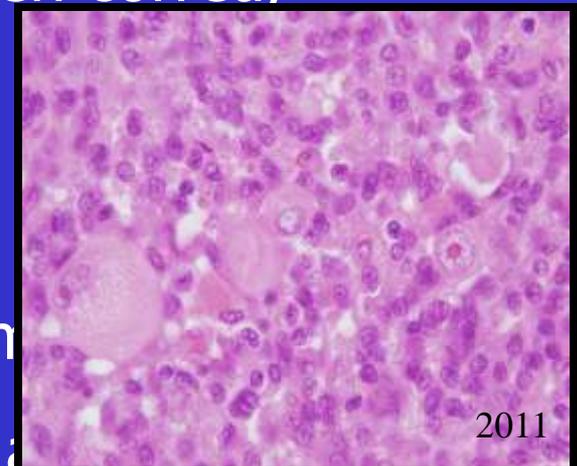
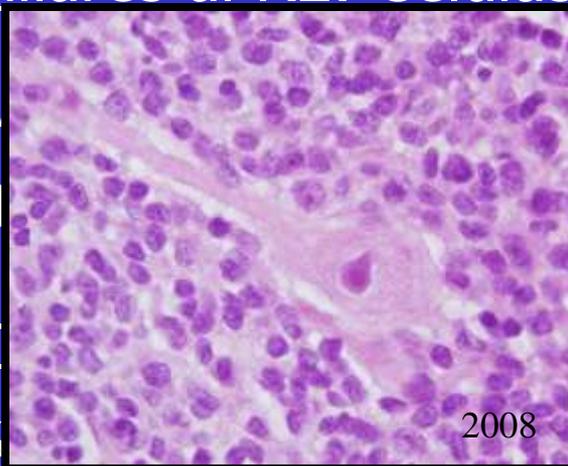
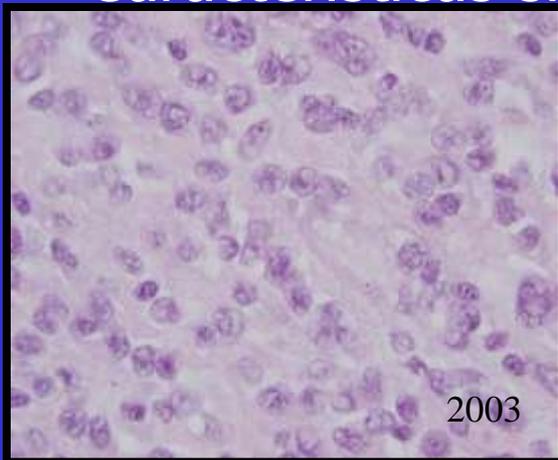
Table 1

Sclerosing rhabdomyosarcoma in adults—summary of cases

Author/year	Age/sex	Site	Size	Treatment	FU/months
Mentzel and Katenkamp [3]	40/M	Left lower leg	5 cm	RT	NED/11
	41/F	Left upper jaw	Bean sized	RT; RT + CT	Recurrence/8
	56/F	Sacrum	3 cm	RT + CT	Mets—lungs AWD/7
Folpe et al [4]	40/F	Forearm	3.7 cm	Reexcision, RT + CT	NED/26
	50/M	Hand	8 cm	Amputation, CT	NED/5
	18/M	Orbit/skull base	Unknown	CT	Intra-abdominal LN mets/48, DOD/60
	21/M	Nasopharynx	7.5 cm	NA	Recent case
Knipe et al [6]	66/F	Tongue	Bulky	CT	NED/5
Croes et al [5]	79/F	Right lower leg	6 cm	Amputation	Mets—skeleton, lungs, breast/12
Kuhnen et al [7]	62/M	Left leg	11.8 cm	Resection	Mets—lung, pleura, AWD/10
Wang et al [8]	54/M	Left wrist	2.5 cm	Resection, RT	NA
	52/F	Right upper leg	6 cm	Resection, RT	Recurrence/6
	20/F	Face	5 cm	Debulking, CT	AWD/26
	40/M	Right cheek	6 cm	Excision, RT	AWD/16
Current case	60/M	Right parotid gland	2.5 cm	Excision, RT, reexcisions, neck dissection, CT	First recurrence/30, multiple recurrences, AWD/60

M indicates male; F, female; AWD, alive with disease; CT, chemotherapy; DOD, dead of disease; FU, follow-up; LN, lymph nodes; mets, metastases; NA, not available; NED, no evidence of disease; RT, radiotherapy.

- 44% EE, 41% cabeza y cuello (la más frecuente en niños), 7% sacro.
- Características similares al RE: Células en correa,



- Variabilidad en la maduración celular en sucesivas recurrencias (*Lamovec et al 2009*).

GENÉTICA ...

- Compleja. Gran variabilidad. No existen alteraciones específicas.
- Similitudes genéticas con RE.
- Amplificación MDM2 y HMGA2 (liposarcoma bien diferenciado y dediferenciado). Relación con la resistencia a drogas.
- Regulación a la baja del FEM1A (Sd del ovario poliquístico) en algunos rabadomiosarcomas.

- La $t(1;13)(p36;q14)$ y $t(2;13)(q35;q14)$ = PAX7/PKHF y PAX3/FKHR negativa en RS.
- *Kuhnan et al* 2006: Posible relación genética con RP.
- Síndrome de Li-Fraumeni: Cáncer de mama, glándula suprarrenal, gliomas, enfermedades linfoproliferativas y sarcomas.
- Síndrome de Beckwith-Widemann: Organomegalias.
- Neurofibromatosis tipo 1.
- Síndrome de Gorlin: Síndrome nevoide basocelular.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ...

- Sarcoma sinovial monofásico
- Condrosarcoma
- Osteosarcoma
- Tumor Tritón
- Angiosarcoma
- Fibrosarcoma epitelióide

TRATAMIENTO

- Necesidad de establecer un protocolo de tto en adultos.
- **IQ+Qt+Rt**. Tto con Qt intenso en adultos; no necesariamente las mismas drogas que en niños.
- *Ogilvie et al 2010*: 11 casos >18 años con distintos tipos de rabdomyosarcomas. IQ + Doxorubicina + Ifosfamida + Vincristina + Rt = Sv global del 55% y supervivencia libre de enfermedad del 64% a los 2 años.
- *Sakayama et al 2008*: Un caso de RS con mtx pulmonares y óseas. Tto con múltiples Qt y Tx de células madre de sangre periférica. Sigue vivo tras 12 años.

PRONOSTICO

- Factores pronósticos: Estadio, tamaño, edad, localización y tipo histológico.
- 70% niños curan con Qt. 15% mtx al dco.
- Peor px en adultos. 60% mtx al dco.
- *Rubin et al 1998*: Peor px en adultos independiente de la localización y de la respuesta a Qt.
- *Mentzel et al 2006*: Px en adultos es independiente del tipo histológico.

- *Komdeur et al 2003*: 45 casos. Diferencias entre niños y adultos:

- 1- Estadio avanzado al dco en adultos.
- 2- Localización dificulta la IQ en adultos.
- 3- Tipo histológico más desfavorable en adultos.
- 4- Niños mejor tolerancia a dosis altas de Qt.

TABLE 1
Treatment and Stage of Pediatric and Adult Rhabdomyosarcoma Patients

Characteristics	Children (%)	Adults (%)
Treatment		
Chemotherapy alone	6 (21)	2 (13)
Surgery alone	1 (3)	1 (6)
Chemotherapy and surgery	11 (38)	5 (31)
Chemotherapy and radiotherapy	1 (3)	1 (6)
Surgery and radiotherapy	0	2 (13)
Chemotherapy, surgery, and radiotherapy	9 (31)	4 (25)
Unknown	1 (3)	1 (6)
Stage^a		
1	13 (45)	3 (19)
2	4 (14)	2 (13)
3	7 (24)	2 (13)
4	4 (14)	5 (31)
Unknown	1 (3)	4 (25)

^a Pretreatment stage according to the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.⁷

Estudio de tres proteínas asociadas a multirresistencia a drogas: Glicoproteína P (gp-P), proteína 1 asociada-multirresistencia a drogas (MRP1) y proteína pulmonar relacionada con la resistencia (LRP).

Resultados: Gp-P y MRP1 positivo en la mayoría de los RA y RP. LRP negativo en 44% RE y 66% RA y RP. No diferencias entre niños y adultos. ¿Otros mecanismos?

- *Sultan et al 2009*: Análisis de 2600 casos de rhabdomyosarcoma en niños y adultos. Diferente px debido a dos causas fundamentales: Ttos en adultos menos agresivos y mayor resistencia a Qt en adultos (expresión de proteínas de multirresistencia a drogas).

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	Total (N = 2,600)		Children/Adolescents (n = 1,529)		Adults (n = 1,071)		P
	No.	%	No.	%	No.	%	
Sex							
Male	1,489	57.3	800	58.9	689	65.0	<.0001
Female	1,111	42.7	629	41.1	482	45.0	
Race							
White	2,071	79.7	1,206	78.9	865	80.8	.16
Black	342	13.2	212	13.9	130	12.1	
Other/unknown*	187	7.2	111	7.3	76	7.1	
Histology							
Embryonal	1,084	42.1	876	57.3	218	20.4	<.0001
Alveolar	548	21.1	393	25.7	155	14.5	
Pleomorphic	222	8.5	17	1.1	205	19.1	
Spindle cell	26	1.0	15	1.0	11	1.0	
Mixed type	44	1.7	26	1.7	18	1.7	
NOS	698	26.6	202	13.2	496	43.3	

Primary site							
Head and neck†	357	13.7	267	16.8	100	9.3	< .0001
Orbital	125	4.8	117	7.7	8	0.7	
Parameningeal	254	9.8	159	10.4	95	8.9	
Chest/abdomen/pelvis	563	21.7	318	20.8	245	22.9	
Retroperitoneum	87	3.3	44	2.9	43	4.0	
Genitourinary (nonbladder/prostate)	394	15.2	216	14.1	178	16.6	
Bladder/prostate	147	5.7	117	7.7	30	2.8	
Extremities	495	19.0	214	14.0	281	26.2	
Other/unknown	178	6.8	87	5.7	91	8.5	
Site category							
Favorable	897	34.1	599	39.2	298	26.9	< .0001
Unfavorable	1,535	59.0	843	55.1	692	64.6	
Unknown	178	6.8	87	5.7	91	8.5	
SEER stage							
Localized	900	30.8	461	30.2	339	31.7	.0001
Prostate localized/regional	17	0.7	12	0.8	5	0.5	
Regional	763	29.3	490	32.0	273	25.5	
Distant	721	27.7	419	27.4	302	28.2	
Unstaged/blank	299	11.5	147	9.6	152	14.2	
Record							
First cancer	2,482	95.5	1513	99.0	969	90.5	< .0001
Other	118	4.5	16	1.0	102	9.5	
Treatment era‡							
1973-1989	897	34.5	480	31.4	417	38.9	.0001
1990-2005	1,703	65.5	1049	68.6	654	61.1	
Vital status							
Alive	1,247	48.0	958	62.7	289	27.0	< .0001
Dead	1,353	52.0	571	37.3	782	73.0	

Abbreviations: NOS, not otherwise specified; SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results.

*Includes American Indian/Alaska Native, Asian/Pacific Islander, unspecified and unknown.

†Head and neck excluding parameningeal and orbital tumors.

‡As the SEER database expanded since it was established to cover 9.5% (SEER9), 13.8% (SEER13) and 26.2% (SEER 17) of the total United States population, more patients were registered in the last period.

TABLE 5
Literature Review of Adult Rhabdomyosarcoma

Study (Institution)	No. of patients	Study period	Treatment (% of patients)	Results	Conclusions/comments
Arlet, 1975 ²⁴ (Park Medical Foundation, New York, NY)	113	1940-1970	RT (46)	5 yr OS = 32%	—
Lloyd et al., 1983 ²⁵ (MSKCC, New York, NY)	54	1950-1978	RT (44) CT (37)	5 yr OS = 21%	<u>Tumor size and resectability are prognostic factors</u>
Seidal et al., 1989 ¹⁸ (Sahlgren Hospital, Gothenburg, Sweden)	12	1972-1981	CT (8)	3 of 12 patients alive	Pathologic review from the Swedish Cancer Registry
Prestidge and Donaldson, 1989 ²⁴ (Stanford University, Stanford, CA)	16	1967-1987	RT (100) CT (81)	5 yr OS = 22%	<u>Advanced disease in 87% of patients</u> Contains <u>discussion of possible explanations</u> for poor outcomes for adult patients with 'pediatric' tumors
Kattan et al., 1993 ¹³ (Institut Gustave-Roussy, Paris, France)	13	1975-1991	CT (92)	50% rate of response to CT 8 of 13 patients died of disease	Paratesticular site <u>Unfavorable clinical presentation, disappointing outcome</u>
La Quaglia et al., 1994 ²⁰ (MSKCC, New York, NY)	133 adults 157 children	1970-1991	RT (67) CT (95)	5 yr OS = 56% ^a	Comparison between adults and children <u>Age is an independent prognostic factor</u>
Hawkins et al., 2001 ²¹ (MSKCC, New York, NY)	84	1982-1999	RT (49) CT (93)	5 yr EFS = 35% ^b No reported data on rate of response to CT	<u>Adult RMS behaves similarly to other adult sarcomas</u> No evidence that CT is of any benefit
Esnacla et al., 2001 ²² (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA)	39	1973-1996	RT (69) CT (95)	5 yr OS = 31% 82% rate of response to CT	Metastatic relapse was the primary cause of failure <u>CT response and survival are correlated</u>
Little et al., 2002 ²³ (M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX)	62	1960-1998	RT (100) CT (71)	5 yr OS = 44%	<u>Tumor size is the principal prognostic factor</u> <u>Improved outcome in patients treated with CT (not statistically significant)</u>

RT: radiotherapy; OS: overall survival; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; CT: chemotherapy; EFS: event-free survival; RMS: rhabdomyosarcoma.

^a Five-year overall survival showed a clear decrease with increasing age.

^b Five-year event-free survival was approximately 50% among patients younger than age 20 years and < 20% among patients older than age 20 years.

- *Ferrari et al 2003*: 171 casos. Qt menos efectiva en adultos, pero no es factor px independiente. No debe incluirse el RP en los estudios comparativos. Cuando se estratifican las series con los factores pronósticos conocidos y los ttos adecuados la supervivencia es similar en niños y adultos.

CONCLUSIONES

- 1. Rabdomiosarcoma esclerosante: ¿Nueva entidad o subtipo (rabdomiosarcoma embrionario, rabdomiosarcoma de células fusiformes, rabdomiosarcoma pleomórfico, liposarcoma con componente rabdomioblástico heterólogo)?**
- 2. Necesidad de ampliar estudios moleculares.**
- 3. Necesidad de determinar factores pronósticos.**
- 4. Necesidad de establecer un protocolo de tto en adultos.**

BIBLIOGRAFIA

- Gavino AC et al. Sclerosing spindle cell rhabdomyosarcoma in an adult: report of a new case and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(5):394-7.
- Sultan I et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3391-7.
- Lamovec J et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma of the parotid gland in an adult. *Ann Diagn Pathol*. 2009;13(5):334-8.
- Zambrano E et al. Pediatric sclerosing rhabdomyosarcoma. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(3):193-9.
- Kuhnen C et al. Sclerosing pseudovascular rhabdomyosarcoma-immunohistochemical, ultrastructural, and genetic findings indicating a distinct subtype of rhabdomyosarcoma. *Virchows Arch*. 2006;449(5):572-8.
- Mentzel T et al. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults: clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven new cases. *Virchows Arch*. 2006;449(5):554-60.
- Wang J et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(3):410-5.
- Bouron-Dal Soglio D et al. SNP genotyping of a sclerosing rhabdomyosarcoma: reveals highly aneuploid profile and a specific MDM2/HMGA2 amplification. *Hum Pathol*. 2009;40(9):1347-52.
- Wu TH et al. Long-term survivors of adult rhabdomyosarcoma of maxillary sinus following multimodal therapy: case reports and literature reviews. *Chang Gung Med J*. 2010;33(4):466-71.
- Rubin BP et al. Spindle cell rhabdomyosarcoma (so-called) in adults: report of two cases with emphasis on differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(4):459-64.

- Parham DM et al. Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(10):1454-65.
- Knipe TA et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma: a rare variant with predilection for the head and neck. *Laryngoscope.* 2005;115(1):48-50.
- Croes R et al. Adult sclerosing rhabdomyosarcoma: cytogenetic link with embryonal rhabdomyosarcoma. *Virchows Arch.* 2005;446(1):64-7.
- Mentzel T et al. Sclerosing, pseudovascular rhabdomyosarcoma in adults. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of three cases. *Virchows Arch.* 2000;436(4):305-11.
- Sakayama K et al. A complete remission of sclerosing rhabdomyosarcoma with multiple lung and bone metastases treated with multi-agent chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): a case report. *Anticancer Res.* 2008;28(4C):2361-7.
- Ogilvie CM et al. Treatment of adult rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(2):128-31.
- Vadgama B et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma in childhood: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7(4):391-6.
- Stock N et al. Adult-type rhabdomyosarcoma: analysis of 57 cases with clinicopathologic description, identification of 3 morphologic patterns and prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1850-9.
- Komdeur R et al. Multidrug resistance proteins in rhabdomyosarcomas: comparison between children and adults. *Cancer.* 2003;97(8):1999-2005.
- Ferrari A et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2003;98(3):571-80.
- Folpe AL et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma in adults: report of four cases of a hyalinizing, matrix-rich variant of rhabdomyosarcoma that may be confused with osteosarcoma, chondrosarcoma, or angiosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1175-83.



GRACIAS

