

Caso aislado

Condrosarcoma desdiferenciado de fémur con componente rabdomyosarcomatoso

M. Gimeno, E. Niembro, L. Hernández¹, M. Ferrer Blanco² y E. Álvarez

Departamento de Anatomía Patológica, ¹Departamento de Radiodiagnóstico,

²Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

SUMMARY

Dedifferentiated chondrosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation is a rare neoplasm composed of low-grade chondrosarcomatous areas associated with high-grade noncartilaginous sarcoma, including rhabdomyoblastic differentiation. Immunohistochemical markers confirm the skeletal muscle differentiation. The high-grade component shows strong positive staining for Ki-67 and p53 overexpression. The prognosis of this tumor is extremely poor. Early recognition of the characteristic radiographic features, adequate histological sampling, and wide or radical surgical margins are therefore necessary for satisfactory management of this highly malignant variant of chondrosarcoma. Rev Esp Patol 2000; 33(2): 157-163.

Key words: Bone tumor - Dedifferentiated chondrosarcoma

RESUMEN

El condrosarcoma desdiferenciado con diferenciación rabdomioblástica es un tumor infrecuente constituido por áreas de condrosarcoma de bajo grado asociado a áreas de sarcoma de alto grado no cartilaginoso, donde se observa diferenciación rabdomioblástica. El estudio inmunohistoquímico confirma la diferenciación muscular esquelética. Existe sobreexpresión de la proteína p53 y un alto índice de proliferación celular Ki-67 en el componente de alto grado. Son tumores de muy mal pronóstico, como otros condrosarcomas desdiferenciados. Por ello, ante la sospecha radiológica inicial se debe realizar un adecuado estudio de amplias áreas de la neoplasia, para descubrir las zonas de alto grado, y con ello instaurar el tratamiento quirúrgico adecuado de esta variante altamente maligna de condrosarcoma. Rev Esp Patol 2000; 33(2): 157-163.

Palabras clave: Tumores óseos - Condrosarcoma desdiferenciado

INTRODUCCIÓN

Los condrosarcomas son tumores óseos frecuentes que constituyen el 9,2% de los tumores óseos primarios. Se

presentan con unas determinadas características clínicas, morfológicas, y de todas ellas, los hallazgos radiológicos junto al grado histológico son los que más influyen en su evolución (1, 2).

Dentro de estos tumores, el condrosarcoma dediferenciado es una variante descrita por Dahlin (3) que se compone de áreas de condrosarcoma bien diferenciado asociadas a áreas sarcomatosas de alto grado, generalmente de tipo fibrohistiocitoma maligno. Es, por tanto, un condrosarcoma con componente mesenquimal adicional.

Estos tumores son raros, con una incidencia del 12% de todos los condrosarcomas (4-9). Menos frecuente, y aún más excepcional, es la presencia de componente sarcomatoso múltiple, con diferenciación rabdomyosarcomatosa, con sólo 13 casos descritos en la literatura (4-6, 10-13). Debido a la excepcionalidad del caso, presentamos las características morfológicas e inmunohistoquímicas y los marcadores biológicos de esta neoplasia.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 43 años con dolor de larga evolución en el muslo derecho, que recientemente ha aumentado y que ha desarrollado impotencia funcional.

Hallazgos radiológicos

Se observó una lesión lítica de aspecto permeativo en la extremidad proximal del fémur de 16 cm de longitud con una zona de transición amplia (márgenes mal definidos) con el hueso adyacente normal. Se trata de una lesión expansiva con erosión endóstica en alguna zona y engrosamiento cortical en otras, dato radiológico muy infrecuente en otros tumores, salvo en el condrosarcoma. Se observa una fractura patológica por avulsión del trocánter mayor. En la porción proximal se identifican algunas calcificaciones curvilíneas y puntiformes de aspecto condroide (Fig. 1).

El diagnóstico diferencial se plantea con el osteosarcoma condroblástico, con el fibrohistiocitoma maligno, el fibrosarcoma y el plasmocitoma. Las características radiológicas, fundamentalmente la presencia de calcificaciones condroides, el engrosamiento cortical asociado a la expansión y la gran longitud de la lesión favorecen el diagnóstico de condrosarcoma.

La resonancia magnética demuestra la existencia de permeación cortical con masa de partes blandas que infiltra los músculos adyacentes.



Figura 1. Lesión lítica permeativa en fémur proximal de localización central, con erosión endóstica y engrosamiento cortical. Se observan calcificaciones de aspecto condroide en su porción proximal, y una fractura patológica por avulsión del trocánter menor.

Las características radiológicas y de resonancia magnética indican que se trata de un tumor óseo de origen condroide de alta agresividad.

Con la sospecha clínica y radiológica de un tumor de alto grado, se realiza una biopsia de la región subtrocantérea, que muestra un tumor mesenquimal fusocelular y pleomórfico de alto grado de malignidad. Se realiza resección quirúrgica en bloque, evidenciándose una pieza de amputación de fémur que incluye los dos tercios superiores del fémur, y se acompaña de un manguito muscular periférico a nivel de cresta y línea intertrocantérea. Al corte presenta una tumoración ósea medular que rompe la cortical de contornos lobulados, con áreas blancogrisáceas translúcidas y otras más periféricas blancogrisáceas en una extensión de 15 cm. La tumoración infiltra el plano muscular estriado.

Histológicamente, el tumor está constituido por un área central con lóbulos de cartílago neoplásico hiperce-

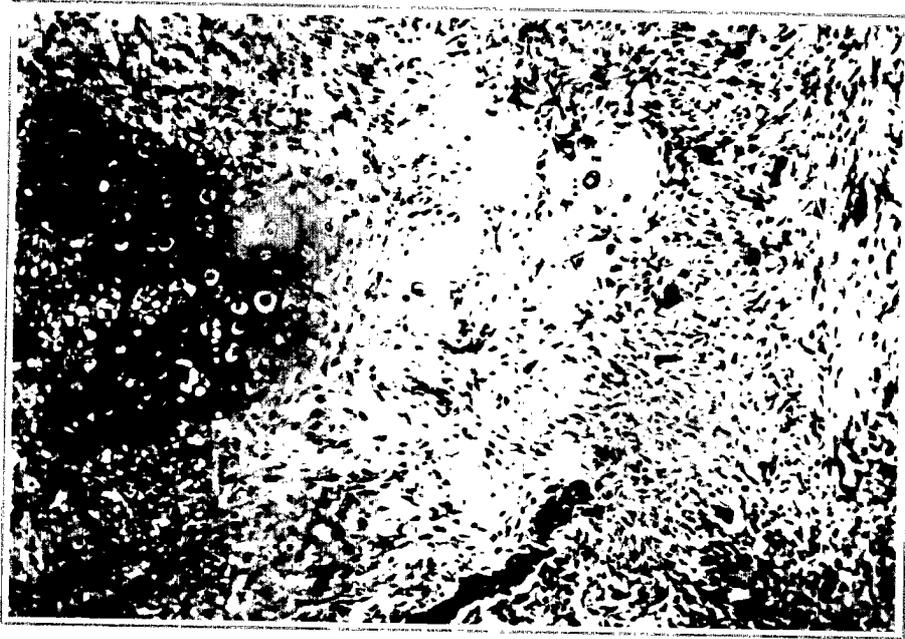


Figura 2. Lóbulos de neoplasia de matriz condroide parcialmente mineralizada con atipias citológicas, rodeados por un área sarcomatosa de alto grado fusocelular (original, HE $\times 50$).

lular, condrocitos con atipias nucleares, discreto pleomorfismo nuclear y ocasionales binucleaciones, en el seno de una matriz hialina focalmente mineralizada, correspondientes a un condrosarcoma de bajo grado. En continuidad a dichas áreas, se observa componente sarcomatoso de alto grado de diferenciación múltiple y

heteróloga (Fig. 2). En algunas zonas predomina el patrón fusocelular con células dispuestas en haces entrecruzados, de tipo fibrosarcoma; en otras, las células neoplásicas son más irregulares, con células gigantes multinucleadas, de tipo fibrohistiocitoma maligno pleomórfico (Fig. 3). También se evidencia osteoide maligno en filigrana, lo que

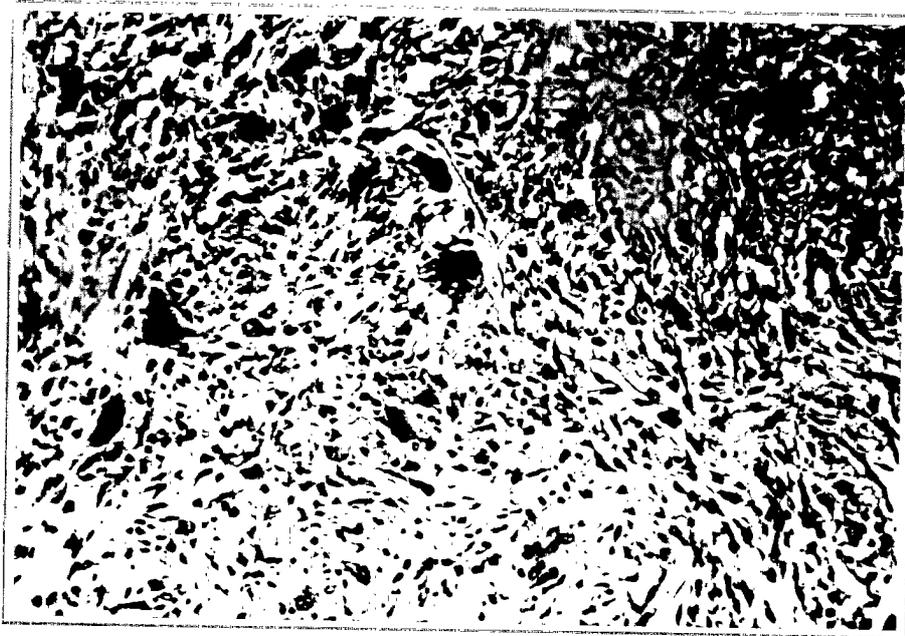


Figura 3. Áreas de neoplasia sarcomatosa de alto grado con células gigantes multinucleadas de tipo fibrohistiocitoma maligno (original, HE $\times 100$).

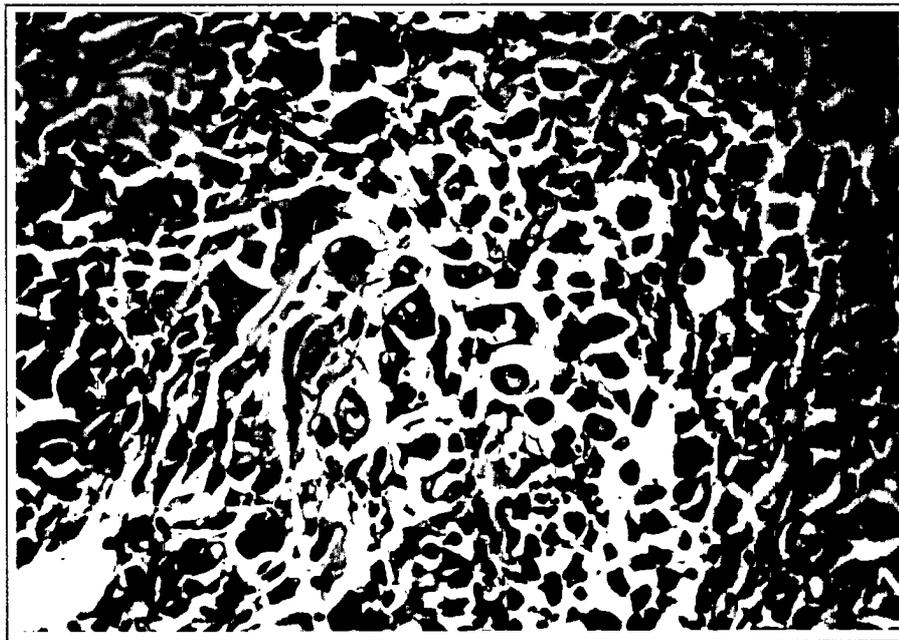


Figura 4. Áreas sarcomatosas de alto grado con abundantes células grandes de citoplasma densamente eosinófilo de tipo rabdomioblástico (original, HE $\times 200$).

ayuda a configurar el aspecto osteosarcomatoso. En amplias áreas se observa un patrón pleomórfico, diferente de las áreas previamente descritas, con grandes células poligonales de citoplasma densamente eosinófilo y fibrilar, sin estriaciones, algunas de núcleos polilobulados, que sugieren diferenciación mioblástica (Fig. 4).

La presencia de componente cartilaginoso maligno rodeado de componente sarcomatoso de diferenciación múltiple plantea el diagnóstico de condrosarcoma desdiferenciado.

En el estudio inmunohistoquímico las células se tiñen intensamente con actina, desmina y mioglobina (Fig. 5). Se estudió el índice de proliferación celular Ki-67 mediante el anticuerpo monoclonal MIB-1, que resultó en las áreas sarcomatosas de un 60%, y se determinó la expresión de proteína p53, que llega a ser del 40%, en las áreas desdiferenciadas sarcomatosas.

La paciente desarrolló metástasis pulmonares a los cuatro meses de la cirugía y falleció.

DISCUSIÓN

Los condrosarcomas desdiferenciados son tumores óseos poco frecuentes y muy agresivos, descritos por

Dahlin en 1971 (3) como una neoplasia con un doble componente cartilaginoso, generalmente de bajo grado (I-II), asociado a un componente desdiferenciado que suele ser un sarcoma de alto grado pleomórfico con características de fibrohistiocitoma maligno, de localización central y periférica (4, 5, 7, 8). Existe un segundo grupo de condrosarcomas desdiferenciados cuya lesión precursora es un condrosarcoma de moderado a alto grado de malignidad (14). También se describen casos con componente de células gigantes de tipo osteoclasto, que simula un tumor óseo de células gigantes (15, 16), de mejor evolución clínica que los clásicos condrosarcomas desdiferenciados.

Ocasionalmente, puede ocurrir diferenciación divergente en el componente de alto grado, que puede ser de tipo osteoblástico, y a esto se denomina con "componente osteosarcomatoso", y también hay casos publicados con diferenciación de músculo liso. Sin embargo, la diferenciación de músculo estriado es infrecuente. Solamente hay 13 casos publicados con diferenciación rabdomiosarcomatosa (4-6, 10, 12, 13), con una frecuencia entre el 15% y el 18% de los condrosarcomas desdiferenciados (17).

Las características radiológicas de esta lesión son importantes, ya que muestran un componente central de

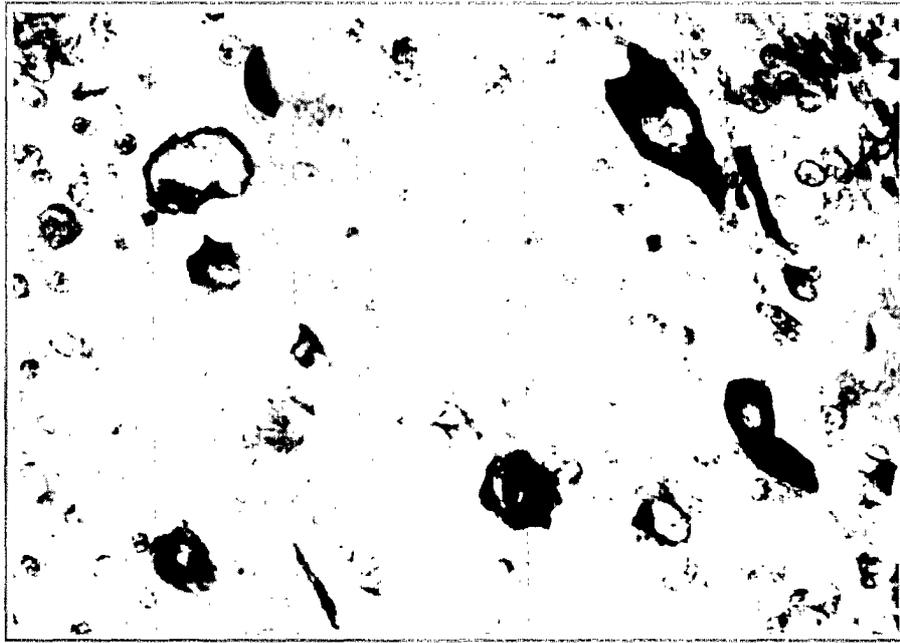


Figura 5. Fuerte expresión de mioglobina en células rabdomioblásticas (original, $\times 400$).

condrosarcoma de bajo-mediano grado de agresividad, con componente permeativo y lítico hacia partes blandas de alta agresividad (18), como se demuestra en el presente caso.

La historia natural de estos tumores suele ser típica, presentándose durante un tiempo con dolor que se atribuye a componente preexistente de bajo grado, y posteriormente con fuerte dolor. En esos momentos la enfermedad se suele encontrar en un estadio II-III de Ennenking (4, 5). En nuestro caso, en el momento del diagnóstico anatomopatológico, se encontraba en el estadio IIB de Ennenking. Por ello estos tumores suelen desarrollar tempranamente metástasis.

La presencia de células gigantes debe ser clarificada con precisión en estas neoplasias, ya que se han descrito condrosarcomas desdiferenciados con componente mesenquimal similar a tumores óseos de células gigantes, que tienen un comportamiento clínico menos agresivo, con mejor evolución clínica (15).

La diferenciación rabdomiosarcomatosa no altera la evolución del proceso, presentando el mismo curso clínico que otros condrosarcomas desdiferenciados, con una supervivencia de 10,5% a los cinco años (4). El estudio inmunohistoquímico de estas áreas es esencial para el diagnóstico de diferenciación rabdomiosarcomatosa, pudiendo realizarse también mediante microscopía electrónica (6).

La edad de presentación de los condrosarcomas desdiferenciados con diferenciación rabdomiosarcomatosa se encuentra entre los 26 y los 84 años, con una media de edad de 50 años, siendo el fémur la localización más frecuente, seguida del húmero y la costilla.

Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el condrosarcoma desdiferenciado con componente rabdomiosarcomatoso y el mesenquimoma maligno primario óseo (19). Son dos entidades que muestran en común la presencia de diferenciación celular mesenquimal divergente con focos de rabdomiosarcoma y osteosarcoma, entre otros componentes fusocelulares. Se diferencian por la ausencia de componente cartilaginoso maligno, predominantemente central, precursor del condrosarcoma desdiferenciado. Son muy interesantes las características radiológicas de esta lesión (4, 8, 18), que como en el presente caso demuestran la existencia de un tumor cartilaginoso de larga evolución, con calcificaciones condroides, erosión endóstica y expansión cortical. En los condrosarcomas desdiferenciados periféricos se documenta la existencia de un osteocondroma previo (7).

En biopsias pequeñas puede llevar a la confusión, al demostrar sólo áreas sarcomatosas indiferenciadas.

Las mutaciones de p53 son las alteraciones genéticas de los tumores humanos más frecuentes. Hay estudios que demuestran que la sobreexpresión de p53 está aso-

ciada con grados histológicos altos y una conducta biológica más agresiva en tumores de partes blandas (20), y más recientemente en condrosarcomas desdiferenciados (21-23).

Hemos valorado mediante estudio inmunohistoquímico la expresión de p53 en esta neoplasia. Se demuestra una alta sobreexpresión en las áreas sarcomatosas y una expresión negativa en las áreas condrosarcomatosas, correspondiendo a esas mismas zonas un alto índice de proliferación celular Ki-67.

Todos los pacientes con sobreexpresión o alteración de p53 presentan recurrencias locales o metástasis a distancia (22, 23). Un estudio de tumores de cartílago realizado por Coughlan (23) demuestra sobreexpresión de p53 en los condrosarcomas de alto grado y una fuerte correlación entre la sobreexpresión de p53 y el grado histológico (21-23). En varios estudios sobre condrosarcomas desdiferenciados se observa alterada la expresión de p53 en el componente sarcomatoso no cartilaginoso. El aumento de la expresión de p53 está asociado a un aumento de la actividad proliferativa, como se demuestra con el antígeno Ki-67 (21). La sobreexpresión o alteración del gen *p53* es un importante predictor de la conducta clínica agresiva de los condrosarcomas óseos (23). En la evolución de estas neoplasias se confirma el alto valor pronóstico de estos dos marcadores inmunohistoquímicos (20, 21, 24).

La supervivencia media de los condrosarcomas desdiferenciados es de 13% a los cinco años (4), y en general no está relacionada con el tipo de diferenciación celular, con el tratamiento inicial o la quimioterapia, excepto en aquellos cuyo componente no condroide es de fibrosarcoma de bajo grado o de células gigantes (5, 15, 16).

Por lo tanto, los condrosarcomas desdiferenciados son neoplasias poco frecuentes, que se sospechan por sus características radiológicas, aunque sólo con el estudio histológico completo de la neoplasia se realizará el diagnóstico exacto. El tratamiento quirúrgico con márgenes amplios o amputación es el de elección.

BIBLIOGRAFÍA

- Unni KK. *Chondrosarcoma*. Dahlin's Bone tumors. 5ª Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 71-108.
- Dorfman HD, Czerniak B. *Malignant cartilage tumors*. Bone tumors. Mosby, St. Louis 1997; 353-440.
- Dahlin DC, Beabout JW. *Dedifferentiation of low grade chondrosarcomas*. Cancer 1971; 28: 461-466.
- Capanna R, Bertoni F, Bettelli G, Picci P, Bacchini P, Present D, Giunti A, Campanacci M. *Dedifferentiated chondrosarcoma*. J Bone Joint Surg 1988; 70A: 60-69.
- Mercuri M, Picci P, Campanacci L, Rulli E. *Dedifferentiated chondrosarcoma*. Skeletal Radiol 1995; 24: 409-416.
- Johnson S, Tetu B, Ayala AG, Chawla SP. *Chondrosarcoma with additional mesenchymal component (dedifferentiated chondrosarcoma)*. I. A clinicopathologic study of 26 cases. Cancer 1986; 58: 278-286.
- Tetu B, Ordóñez NG, Ayala AG, Mackay B. *Chondrosarcoma with additional mesenchymal component (dedifferentiated chondrosarcoma)*. II. An immunohistochemical and electron microscopic study. Cancer 1986; 58: 287-298.
- Bertoni F, Present D, Baccini P, Picci P, Pignatti G, Gherlinzoni F, Campanacci M. *Dedifferentiated peripheral chondrosarcomas. A report of seven cases*. Cancer 1989; 63: 2054-2059.
- Frassica FJ, Unni KK, Beabout JW, Sim FH. *Case report 347: Dedifferentiated chondrosarcoma. A report of the clinicopathological features and treatment of 78 cases*. J Bone Joint Surg 1986; 68A: 119-205.
- Bertoni F, Bacchini P. *Classification of bone tumors*. Eur J Radiol 1998; 27(Suppl. 1): S74-76.
- Astorino RN, Tesluk H. *Dedifferentiated chondrosarcoma with a rhabdomyosarcomatous component*. Hum Pathol 1985; 16: 318-320.
- Dervan PA, O'Loughlin J, Hurson BJ. *Dedifferentiated chondrosarcoma with muscle and cytokeratin differentiation in the anaplastic component*. Histopathology 1988; 12: 517-526.
- McFarland GB, McKinley LM, Reed RJ. *Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas*. Clin Orthop 1977; 122: 157-164.
- Reith J, Bauer T, Fischler D, Joyce M, Marks K. *Dedifferentiated chondrosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation*. Am J Surg Pathol 1996; 20: 293-298.
- Campanacci M, Bertoni F, Capanna R. *Dedifferentiated chondrosarcomas*. Ital J Orthop Traumatol 1979; 5: 331-341.
- Sissons H, Matlen J, Lewis M. *Dedifferentiated chondrosarcoma. Report of an unusual case*. J Bone Joint Surg 1991; 73(A): 294-300.
- Ishida T, Dorfman HD, Habermann ET. *Dedifferentiated chondrosarcoma of humerus with giant cell tumor-like features*. Skeletal Radiol 1995; 24: 76-80.
- McCarthy EF, Dorfman HD. *Chondrosarcoma of bone with dedifferentiation: A study of eighteen cases*. Hum Pathol 1982; 13: 36-40.
- Lange EE, Pope TI, Fechner RE. *Dedifferentiated chondrosarcoma: Radiographic features*. Radiology 1986; 161: 489-492.
- Kessler S, Mirra J, Ishii T, Thompson J, Brien AW. *Primary malignant mesenchymoma of bone: Case report, literature review, and distinction of this entity from mesenchymal and dedifferentiated chondrosarcoma*. Skeletal Radiology 1995; 24: 291-295.
- Jensen V, Brandt Sorensen F, Bentzen SM y cols. *Proliferative activity (MIB-1 index) is an independent prognostic parameter in patients with high-grade soft tissue sarcomas of subtypes other than malignant fibrous histiocytomas: A retrospective immunohistochemical study including 216 soft tissue sarcomas*. Histopathology 1998; 32: 536-546.

22. Simms W, Ordóñez NG, Johnston D, Ayala A, Czerniak B. *p53 expression in dedifferentiated chondrosarcoma*. *Cancer* 1995; 76: 223-227.
23. Coughlan B, Feliz A, Ishida T., Czerniak B, Dorfman H. *p53 expression and DNA ploidy of cartilage lesions*. *Hum Pathol* 1995; 26: 620-624.
24. Oshiro Yumi, Chaturvedi V, Hayden D, Nazeer T, Johnson M, Ordóñez N, Ayala A, Czerniak B. *Altered p53 is associated with aggressive behavior of chondrosarcoma. A long term follow-up study*. *Cancer* 1998; 83: 2324-2334.

