Mexican Journal of Oncology
Gaceta Mexicana de Oncología

Check for updates

CASO CLÍNICO

Sarcoma de Ewing de presentación extraesquelética. Reporte de caso

William López-Hernández[1], Carla P. Sánchez-Ríos[1], María E. Vázquez-Manríquez[2], Jolenny A. Jiménez-Lopez[3], Francina V. Bolaños-Morales[4], Jorge Alatorre-Alexander[1], Luis M. Martínez-Barrera[1], Patricia Castillo-González[1], Sally M. Pedraza-Reyes[1] y Jerónimo R. Rodríguez-Cid[1,5]*

[1]Departamento de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas; [2]Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas; [3]Departamento de Imagenología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas; [4]Departamento de Cirugía Torácica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas; [5]Servicio de Oncología, Hospital Médica Sur Hospital. Ciudad de México, México

Resumen

El sarcoma de Ewing es un tumor agresivo que afecta con frecuencia al tejido óseo. Se presenta el caso de un hombre de 27 años que acudió a valoración por presentar dolor torácico y disnea de esfuerzo. En estudio tomográfico se documentó tumoración a nivel pulmonar, por lo que el paciente fue sometido a biopsia; debido a las características histológicas fue necesaria la realización de hibridación fluorescente in situ, resultando translocación t(22q12), característica de este tipo de neoplasias. La presentación pulmonar de esta enfermedad es infrecuente, la sospecha diagnóstica y acceso a pruebas moleculares son fundamentales para un correcto diagnóstico.

Palabras clave: *Pulmón. Cáncer. Sarcoma. Ewing. Extraesquelético. Reporte de caso.*

Extraskeletal presentation of Ewing's Sarcoma. Case report

Abstract

Ewing's sarcoma is an aggressive tumor that frequently affects bone tissue. We present the case of a 27-year-old man who underwent evaluation for chest pain and dyspnea on exertion, in which a tumor was documented at the pulmonary level. Therefore, the patient underwent biopsy, and due to the histological characteristics, it was necessary to perform fluorescence in situ hybridization, resulting in translocation t(22q12), which is characteristic of this type of neoplasm. Pulmonary presentation of this disease is infrequent, diagnostic suspicion and access to molecular tests are essential for a correct diagnosis.

Keywords: *Lung. Cancer. Sarcoma. Ewing. Extraskeletal. Case report.*

***Correspondencia:**
William López-Hernández
E-mail: william77299@gmail.com

Fecha de recepción: 14-08-2023
Fecha de aceptación: 28-10-2023
DOI: 10.24875/j.gamo.23000066

Disponible en internet: 19-06-2024
Gac Mex Oncol. 2024;23(Supl):62-68
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El sarcoma de Ewing es un tumor agresivo que en su mayoría se presenta en el periodo de la infancia y la adolescencia, teniendo su mayor incidencia en la segunda década de la vida[1]. La familia de tumores asociados al sarcoma de Ewing engloba al sarcoma de Ewing clásico, al tumor neuroectodérmico primitivo y al tumor maligno de células pequeñas de la pared torácica (tumor de Askin), siendo un grupo que comparte características histológicas e inmunohistoquímicas, además de un mismo predecesor celular, representando todos un mismo proceso neoplásico[2].

La incidencia reportada para EE.UU. en 2019 fue de 2.9 casos por cada millón de habitantes para ambos sexos, en un rango de edad de 10-19 años, con un marcado predominio de la enfermedad en hombres de raza blanca[3], en México no contamos con una medición real de la incidencia.

A pesar de que la gran mayoría de estos tumores se origina en el tejido óseo, con predominio en pelvis, diáfisis de los huesos largos y los huesos de la pared torácica, estos pueden originarse tanto en el hueso como en los tejidos blandos, con reportes de incidencia de sarcoma de Ewing extraesquelético que van del 15 hasta el 41% de los pacientes con el diagnóstico[4-6], la afectación de órganos torácicos se considera un sitio infrecuente de origen, por lo que se decidió la presentación de este caso.

Presentación del caso

Hombre de 27 años con los siguientes antecedentes: abuela materna finada con diagnóstico de cáncer de colón, de ocupación albañil, exposición a tabaco convencional, índice tabáquico de 12 paquetes año, postoperado de toracotomía para resolución de hemotórax por herida de arma blanca en 2021, persistiendo como secuela dolor neuropático, el paciente acudió al Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas en la Ciudad de México, por aumento del dolor torácico, disnea de esfuerzo y tos ocasional con expectoración hialina, por lo que se inició protocolo con tomografía axial computarizada en fase simple y contrastada de tórax en la que se evidenció tumoración pulmonar (Fig. 1). El paciente fue enviado a la consulta de neumología oncológica para el abordaje de la lesión, se le solicitó biopsia diagnóstica percutánea, la cual fue realizada por el servicio de radiología intervencionista.

Las muestras de tejido obtenido de biopsia por aspiración fueron revisadas en el servicio de patología del instituto. Los extendidos fueron hipercelulares y se observaron células con disposición en láminas de escaso citoplasma, núcleos hipercromáticos (Fig. 2); en el tejido se observó una neoplasia de células pequeñas redondas y azules, la cual se distribuía en nidos separados por trabéculas de tejido fibrodesmoplásico, células de tamaño mediano, con mitosis escasas. Los grupos celulares mostraban empalizada periférica y artificio de retracción (Fig. 2). Se realizó inmunohistoquímica, siendo positiva para CD99 ++ y desmina + (Fig. 3). Debido al polimorfismo que presentó este tumor, se decidió realizar hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para descartar diagnósticos diferenciales entre los cuales destacaban carcinoma neuroendocrino y linfoma, la muestra fue enviada al Instituto Nacional de Cancerología para realización de estudios moleculares. Se hibridó con la sonda fluorescente dual color Break Apart (Abbott Molecular) para LS1 EWS R1, con resultado: t(22q12) encontrando en el 83% ruptura nuclear, como observación presentó rupturas dobles e incremento en el número de copias de EWSR1 (Fig. 4), hallazgos compatibles con diagnóstico de sarcoma de Ewing extraesquelético.

El abordaje diagnóstico en estos pacientes continúa siendo un reto. El acceso a pruebas moleculares en nuestro país está limitado a centros de referencia, esto implica retraso en el diagnóstico, en el tratamiento y por tanto pronósticos desfavorables. En el caso de nuestro paciente, la colaboración interinstitucional permitió la realización de la FISH, para así poder ofrecer las mejores alternativas terapéuticas.

Se programó sesión multidisciplinaria institucional para definir tratamiento, en la cual se decidió resección quirúrgica, realizando resección en bloque de la tumoración con cierre primario de diafragma y reconstrucción de pared torácica por Hemi-Clamshell, reportando como hallazgos macroscópicos de procedimiento quirúrgico un tumor heterogéneo de 38 x 20 x 10 cm con invasión a cara anterior de quinto y sexto arcos costales derechos, diafragma y epiplón, hernia diafragmática de 6 cm con herniación de epiplón y colon transverso.

El producto de tumorectomía fue revisado en el servicio de patología del instituto. Se observó necrosis presente en un 70%, se confirmó infiltración a pared torácica, diafragma y omento, fue clasificado como grado histológico 3 (G3), T4N0M0, etapa clínica IIIB.

Hoy en día el paciente se encuentra asintomático respiratorio con reexpansión pulmonar posquirúrgica (Fig. 5) con seguimiento en la consulta externa de neumología oncología y oncología torácica, así como rehabilitación pulmonar.



Figura 1. Corte coronal **(A)** y axial **(B)** de lesión tipo masa de 173.3 x 175.08 x 263.8 mm (APP x LL x CC) y coeficientes de atenuación de 33.7 UH en fase simple, 47 UH en fase arterial sistémica y 49.2 UH en fase venosa que ocupa la totalidad del hemitórax derecho, de densidad heterogénea, con centro hipodenso, márgenes circunscritos, atelectasia pasiva del parénquima pulmonar adyacente, así como desplazamiento de las estructuras del mediastino hacia la izquierda. Extrapulmonar se observa pérdida de la integridad del hemidiafragma derecho con paso de colon y epiplón hacia la cavidad torácica derecha.

Discusión

El sarcoma de Ewing es una neoplasia genéticamente bien caracterizada, las mutaciones conductoras de la enfermedad son producto de translocaciones específicas que fusionan a miembros de la familia de proteínas FET (FUS, EWSR1 y TAF15) con la familia de factores de transcripción ETS (principalmente FLI1)[4], estando el 85% de los casos asociados a la translocación t(11;22) (p24; q12), misma que fue demostrada en nuestro paciente. Lo anterior conduce a la formación del gen de fusión *EWSR1-FLI1*[7], al involucrar factores de transcripción, las proteínas resultantes de este proceso aberrante son capaces de desregular cientos de genes implicados en procesos importantes tales como la regulación del ciclo celular o la migración de proteínas, promoviendo así el proceso tumorigénico[8].

Las neoplasias de células pequeñas y redondas requieren estudios extensivos de inmunohistoquímica, en los cuales se deben descartar diferenciales. Se realizó para este caso el diagnóstico diferencial con carcinoma neuroendocrino y linfoma, siendo la inmunohistoquímica negativa para sustentar estas neoplasias[9]. El caso presentado expresó un patrón de tinción de inmunohistoquímica polimórfica, ante esta situación el estudio de mutaciones se considera la mejor herramienta para el diagnóstico de precisión, por lo que se realizó el estudio de patología molecular para descartar entre tumor desmoplásico de células pequeñas redondas y sarcoma de Ewing extraesquelético. Debido a que la expresión de inmunohistoquímica para CD99 era fuerte y casi el 100%, y la desmina + paranuclear, se realizó estudio de detección por sonda FISH, por medio de la hibridación específica. Se buscó para el diagnóstico de sarcoma de Ewing la translocación t(11:22) (p24; q12)[10] y para tumor desmoplásico de células pequeñas redondas la translocación EWSR1-WT1 t(11:22) (p13; q12) y las mutaciones somáticas en TP53 y FOXO3[11], resultando la detección compatible con sarcoma de Ewing extraesquelético, siendo un estudio fundamental para nuestro caso.

Diversos estudios muestran que las neoplasias de células pequeñas y redondas presentan una gran heterogeneidad, tanto en inmunohistoquímica como en expresión de transcripciones de otros genes, por lo que mediante los estudios moleculares es posible detectar otras mutaciones y fusiones menos comunes.

En este tipo de neoplasias la radioterapia ha sido considerada históricamente el estándar de tratamiento[12].

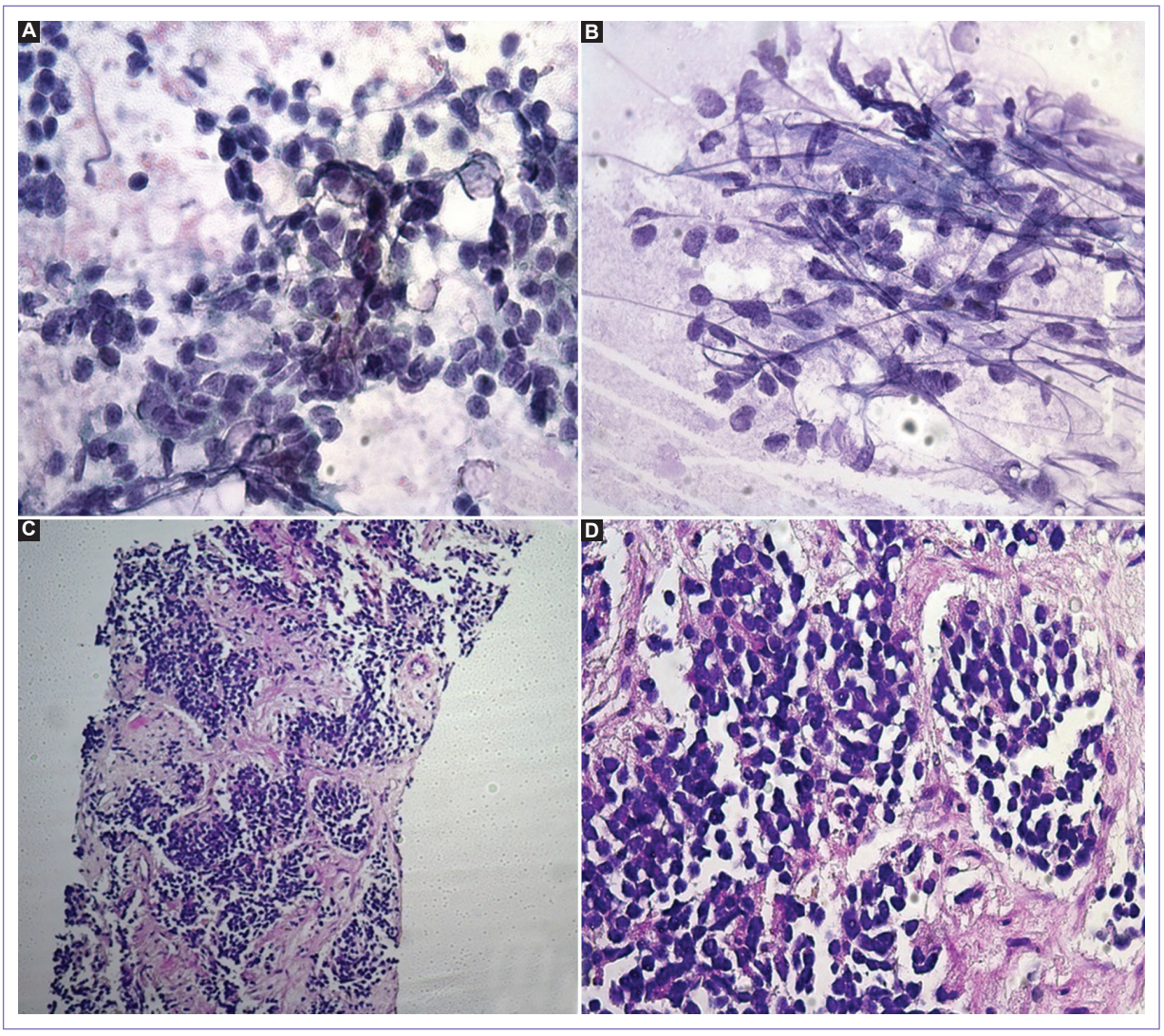


Figura 2. Tinción de Papanicolaou y hematoxilina y eosina. En los extendidos hipercelulares se observan células que se disponen en láminas de escaso citoplasma **(A)**, núcleos hipercromáticos **(B)**, tejido neoplásico formado de células pequeñas redondas y azules **(C)**, se distribuyen en nidos separados por trabéculas de tejido fibro desmoplásico, estas células son de tamaño mediano, con mitosis escasas, estos grupos celulares muestran empalizada periférica y artificio de retracción **(D)**.

El abordaje actual de esta enfermedad requiere manejo multidisciplinario, involucrando radioterapia, cirugía y quimioterapia, tomando en cuenta las características de la tumoración, requiriendo en ciertos casos tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes.

Los esquemas de quimioterapia en la actualidad incluyen agentes alquilantes como ciclofosfamida, ifosfamida, alcaloides antitumorales como vincristina, etopósido y antibióticos antitumorales como actinomicina-D[13,14].

Posterior a la cirugía, el paciente fue sometido a quimioterapia adyuvante, en un régimen basado en vincristina, actinomicina-D, ciclofosfamida y etopósido.

En los últimos 40 años, la tasa de supervivencia global ha mejorado de manera significativa. Entre los factores asociados a mal pronóstico encontramos enfermedad metastásica, localización de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Fundamentado en la etapa clínica del paciente, la tasa relativa de supervivencia a cinco años en este caso se estima en el 56%[15].

La presentación extraesquelética del sarcoma de Ewing es una entidad muy poco frecuente. La valoración clínica y patológica de este tipo de neoplasias es fundamental para su sospecha y el acceso a pruebas moleculares indispensable para establecer un correcto diagnóstico, con el fin de

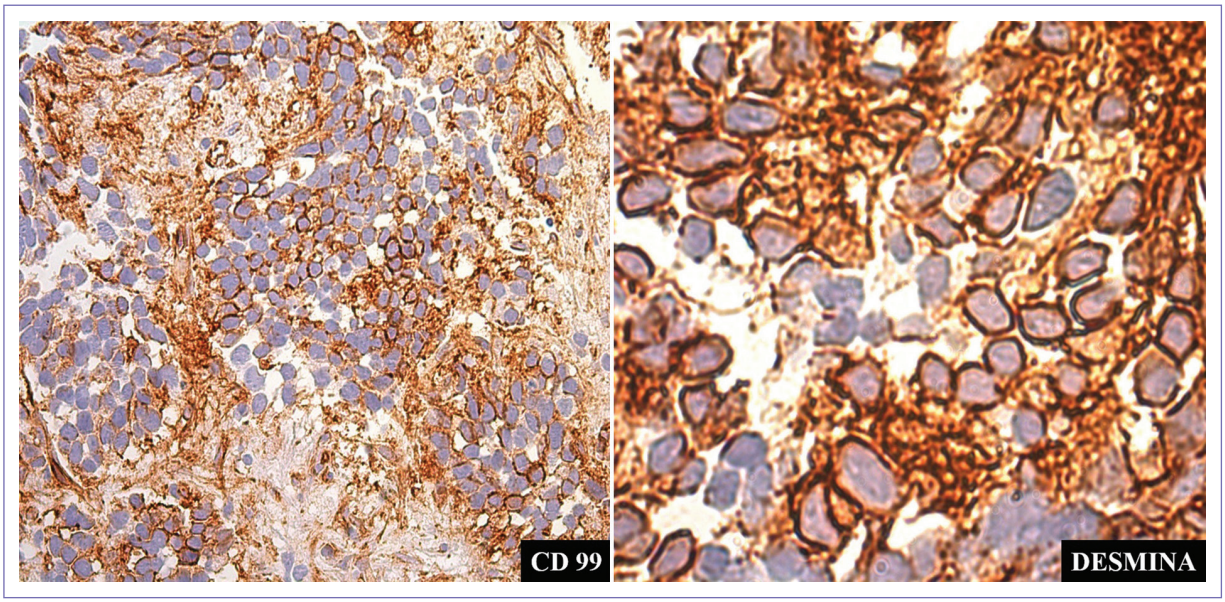


Figura 3. Inmunohistoquímica positiva para CD99 ++ y desmina +.

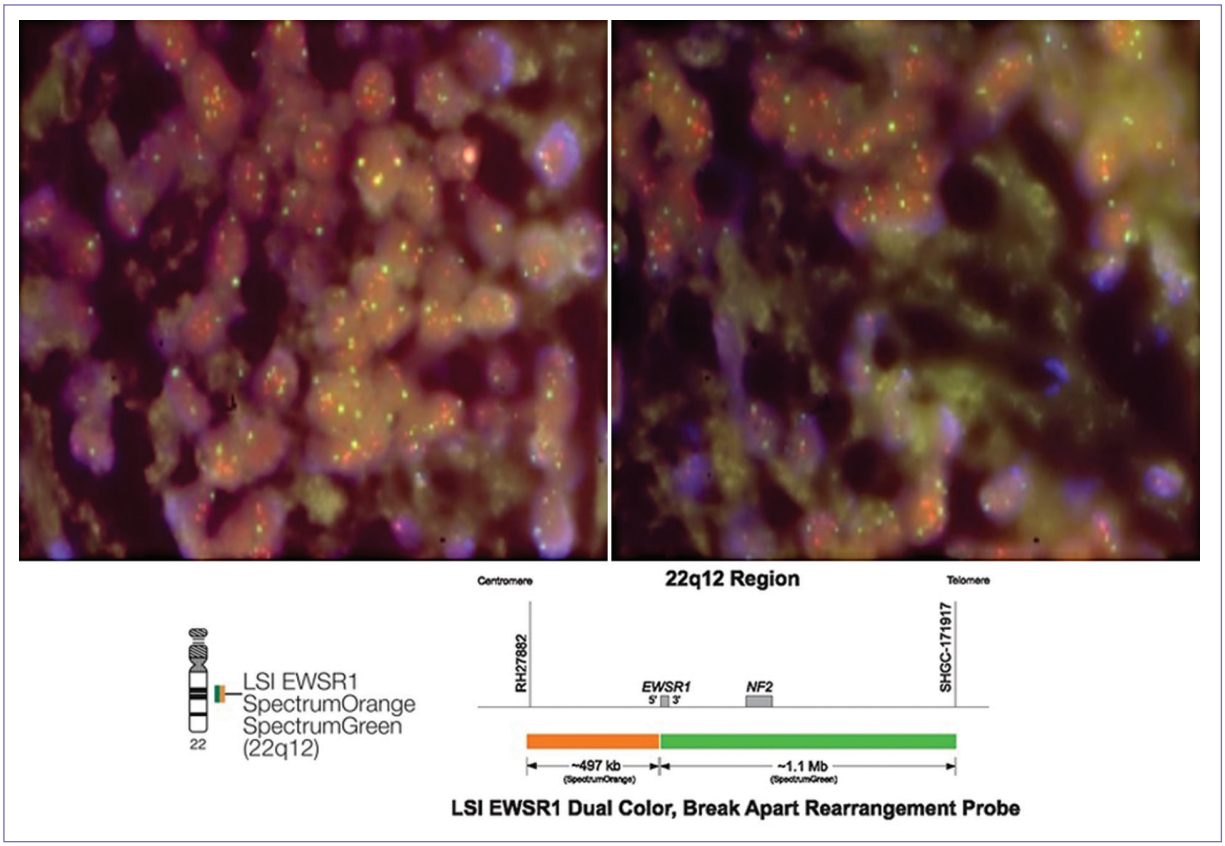


Figura 4. Hibridación con sonda fluorescente. Se evidencia la translocación LSI EWSR1 t(22q12), se presentó un 83% de ruptura de núcleos.

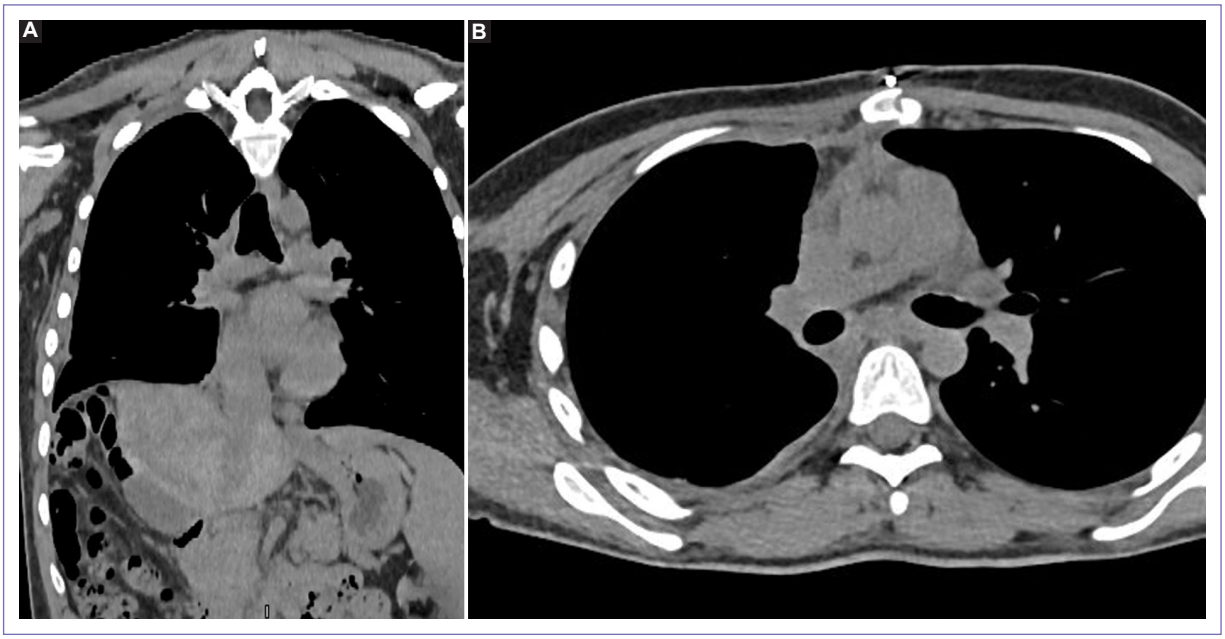


Figura 5. Corte coronal **(A)** y axial **(B)** de cambios posquirúrgicos por esternotomía, evidenciándose escisión total de la lesión tipo masa que ocupaba casi la totalidad del hemitórax derecho, recuperándose expansión pulmonar y posicionamiento de las estructuras del mediastino en línea media y se repara defecto diafragmático derecho.

ofrecer así las mejores opciones terapéuticas. Actualmente los nuevos tratamientos han mejorado de forma importante los desenlaces en estos pacientes, ofreciéndoles un mejor pronóstico y mejores tasas de supervivencia.

Perspectiva del paciente

Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento con quimioterapia. Se refiere conforme con el abordaje recibido, pese a que el acceso a pruebas moleculares provocó un retraso en el diagnóstico. Durante el abordaje, el paciente percibía sensación de ansiedad e incertidumbre por el diagnóstico. En la actualidad se refiere asintomático con respecto a los síntomas iniciales y se muestra optimista con respecto al tratamiento.

Agradecimientos

Estudio de Biología Molecular realizado por Dr. WB Pérez y Dr. C Lara. Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Nacional de Cancerología, México.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. Lancet Oncol. 2010; 11(2):184-92.
2. Statistics in NCCR*Explorer [Internet]. National Cancer Institute, National Childhood Cancer Registry [acceso: 3 ago 2023]. Disponible en: https://NCCRExplorer.ccdi.cancer.gov

3. Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. Cancer. 2011;117(13):3027-32.
4. Riggi N, Stamenkovic I. The biology of Ewing sarcoma. Cancer Lett. 2007;254(1):1-10.
5. Ahmed AA, Nava VE, Pham T, Taubenberger JK, Lichy JH, Sorbara L, et al. Ewing sarcoma family of tumors in unusual sites: confirmation by rt-PCR. Pediatr Dev Pathol. 2006;9(6):488-95.
6. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):5.
7. Gangwal K, Close D, Enriquez CA, Hill CP, Lessnick SL. Emergent properties of EWS/FLI regulation via GGAA microsatellites in Ewing's sarcoma. Genes Cancer. 2010;1(2):177-87.
8. Fois AG, Pirina P, Arcadu A, Becciu F, Manca S, Marras V, et al. Desmoplastic small round cell tumors of the pleura: a review of the clinical literature. Multidiscip Respir Med. 2017;12:22.
9. Machado I, Navarro L, Pellin A, Navarro S, Agaimy A, Tardío JC, et al. Defining Ewing and Ewing-like small round cell tumors (SRCT): The need for molecular techniques in their categorization and differential diagnosis. A study of 200 cases. Ann Diagn Pathol. 2016;22:25-32.
10. Mello CA, Campos FAB, Santos TG, Silva MLG, Torrezan GT, Costa FD, et al. Desmoplastic small round cell tumor: A review of main molecular abnormalities and emerging therapy. Cancers (Basel). 2021;13(3):498.
11. Cripe TP. Ewing sarcoma: an eponym window to history. Sarcoma. 2011;2011:457532.
12. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003;348(8):694-701.
13. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children' s Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(33):4148-54.
14. Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. J Orthop Sci. 2015;20(2):250-63.
15. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48.