

## RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA AL TRATAMIENTO MULTIMODAL EN SARCOMA DE EWING DEL ADULTO

DARWIN DESPOSORIO ARMESTAR<sup>1, 2</sup>, CÉSAR A. CENTURIÓN-RODRÍGUEZ<sup>2, 3</sup>, LUIS GARCÍA RUIZ<sup>1, 2</sup>, JORGE LUNA-ABANTO<sup>1, 2</sup>, ENRIQUE FERRER AÑEZ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, <sup>2</sup>Escuela de Postgrado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, <sup>3</sup>Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, <sup>4</sup>Departamento de Cirugía Torácica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

**Resumen** El sarcoma de Ewing es una neoplasia rara y altamente agresiva que afecta con cierta predilección adolescentes varones. La incorporación de terapia neoadyuvante y nuevas técnicas quirúrgicas ha mejorado la supervivencia. Presentamos el caso de un varón de 41 años con sarcoma de Ewing de pared torácica, quien recibió tratamiento multimodal consistente en quimio-radioterapia concurrente y tratamiento quirúrgico, y alcanzó respuesta patológica completa. El sarcoma de Ewing rara vez se presenta en la edad adulta y, cuando lo hace, suele tener mal pronóstico. El tratamiento multimodal de pacientes mayores de 40 años ha probado mejorar los resultados oncológicos.

**Palabras clave:** tumor torácico, sarcoma de Ewing, respuesta patológica completa

**Abstract** *Pathological complete response after multimodal treatment of adult Ewing sarcoma.* Ewing sarcoma is a rare and highly aggressive neoplasm that occurs most frequently in male adolescents. The incorporation of neoadjuvant therapy and new surgical techniques has improved survival. We present the case of a 41-year-old man diagnosed with Ewing sarcoma of the chest wall, whose tumor showed a pathological complete response to a multimodal treatment consisting of concurrent chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection. Ewing sarcoma rarely occurs in adults, who generally have a worse prognosis. A multimodal approach for the treatment of patients older than 40 years has proven to improve oncological results.

**Keywords:** thorax tumor, Ewing's sarcoma, pathological complete response

Los tumores malignos de la pared torácica son poco frecuentes: solo representan el 7% de los tumores óseos y mesenquimales<sup>1, 2</sup>. El sarcoma de Ewing (SE) es una neoplasia rara y altamente agresiva que se presenta con preferencia en adolescentes varones. Se estima que afecta anualmente a 3 personas por cada millón habitantes<sup>3</sup>. La mayoría de los pacientes tiene la translocación  $t(11;22)$ , que involucra los genes EWS y FLI1 y resulta en la formación de una proteína de fusión oncogénica<sup>3</sup>. El pronóstico del SE es pobre; sin embargo, la supervivencia ha mejorado con el advenimiento de nuevas terapias sistémicas y la incorporación de nuevas técnicas quirúrgicas y reconstructivas<sup>1, 2, 4</sup>. La neoadyuvancia intensiva reduce el volumen tumoral, disminuye la necesidad de radioterapia

y aumenta la tasa de resección R0 (resección macro y microscópica completa)<sup>5</sup>. En este contexto, la respuesta completa al tratamiento se ha descrito de forma excepcional<sup>6</sup>. Presentamos el caso de un varón adulto con SE óseo de pared torácica en quien se obtuvo respuesta patológica completa a la terapia multimodal.

### Caso clínico

Varón de 41 años, natural de Amazonas-Perú, acudió a nuestra institución por la aparición de tumor en región dorsal derecha de crecimiento rápido y 2 años de evolución. Al examen físico, en la región toracodorsal derecha se evidenció un tumor de 22 cm de diámetro, fijo a planos profundos y de consistencia dura. La resonancia magnética nuclear de pared torácica mostró una extensa lesión neoforativa dependiente de pared torácica, de bordes definidos y sin infiltración del parénquima pulmonar (Fig. 1). La histopatología de la biopsia del tumor mostró neoplasia maligna de células redondas compatible con SE. Las pruebas inmunohistoquímicas arrojaron los siguientes resultados: panqueratina (-), proteína S100 (-), Antígeno común leucocitario ACL (-), CD99 (+), *Friend leukaemia integration-1* FLI-1 (-), sinaptofisina (-) y desmina (-). Mediante RT-PCR se detectó presencia de genes de fusión EWS FLI1 tipo 1, la que confirmó el diagnóstico de SE (Fig. 2 A y B).

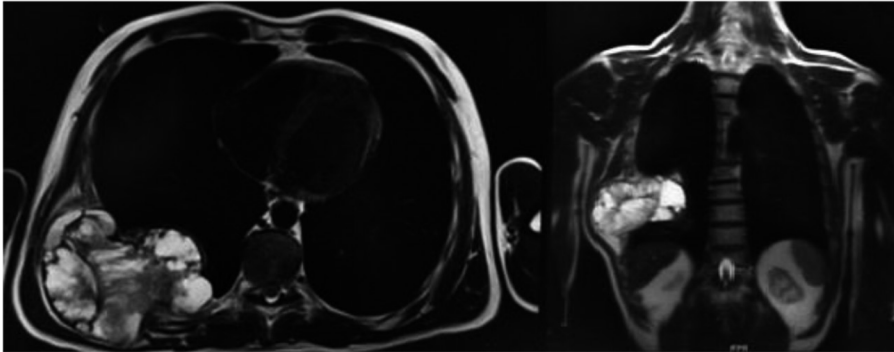
Recibido: 3-V-2021

Aceptado: 12-VII-2021

**Dirección postal:** Jorge Luna-Abanto, Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Av. Angamos Este 2529, Surquillo, Lima, Perú

e-mail: Jorgelunaabanto@gmail.com

Fig. 1.– Resonancia magnética nuclear de pared torácica axial y coronal: Extensa lesión neoformativa de la pared torácica de bordes definidos de 14 cm de diámetro, con señal heterogénea en secuencia ponderada en T2 con restricción patológica de la difusión



Se inició tratamiento con quimioterapia según esquema VAC/IE (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida alternado con ifosfamida y etopósido); recibió 3 cursos de VAC y 2 cursos de IE con regular tolerancia, pero al desarrollar neurotoxicidad se redujo la dosis de vincristina. Concuriente al tratamiento sistémico recibió radioterapia externa a dosis de 5040 cGys, en 28 sesiones. Un mes después, al examen clínico se observó tumor ubicado a nivel de 7<sup>mo</sup>-8<sup>vo</sup> arcos costales dorsales derecho con disminución del diámetro tumoral a 10 cm. La resonancia magnética de reevaluación mostró respuesta parcial al tratamiento y la biopsia fue negativa para neoplasia maligna.

Con estos hallazgos, el paciente fue sometido a resección del tumor y reconstrucción de la pared torácica con malla de polipropileno. En el acto operatorio se encontró una extensa tumoración de 16x10x9 cm dependiente del 7<sup>mo</sup> arco costal derecho con invasión al 9<sup>no</sup> arco costal en su aspecto posterior. En su extremo posterior se contactaba con las apófisis transversas derechas; para su extirpación, fue necesaria la resección parcial de una de ellas hasta el agujero de conjunción vertebral, sin invadirlo. La tumoración respetaba los tejidos blandos y la pleura parietal. En el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria no se observó tumor viable, en su lugar se observaron áreas de fibrosis, hialinización y macrófagos con hemosiderina, con 5% de necrosis, 90% de fibrosis, 5% de degeneración quística y bordes quirúrgicos libres (Fig. 2 C y D). La evolución postoperatoria cursó sin complicaciones y actualmente (6 meses post-tratamiento) el paciente se encuentra en seguimiento con tomografía de tórax negativa para recurrencia de enfermedad.

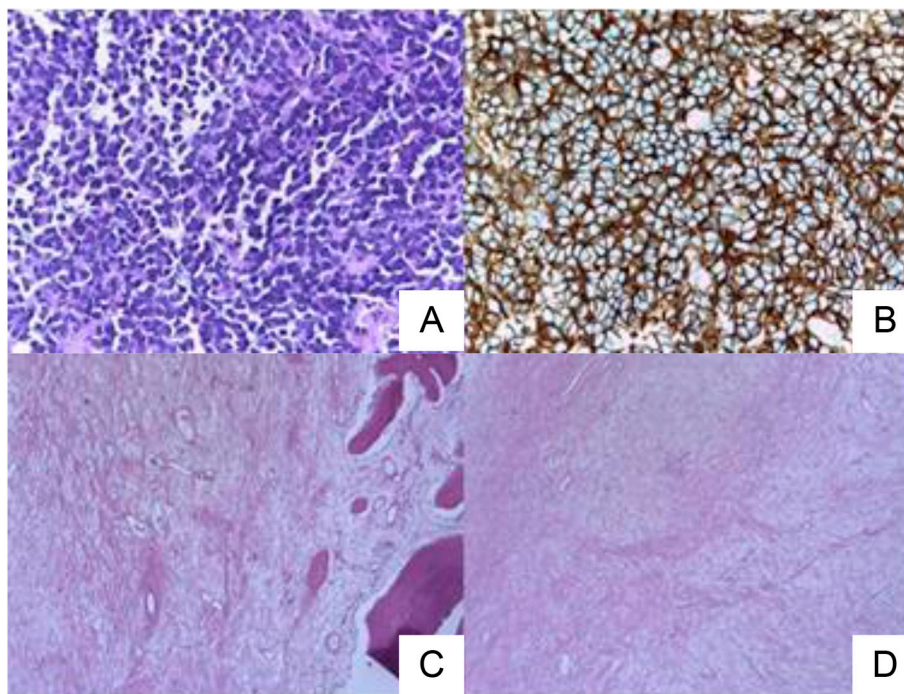
## Discusión

El SE es un tumor maligno agresivo poco frecuente de hueso y tejidos blandos descrito por primera vez en 1921

por el patólogo James Ewing. Es uno de los clásicos tumores de células pequeñas, redondas y azules, que ocurren predominantemente en la infancia y la adolescencia. La familia de los tumores de Ewing incluye el SE óseo, el tumor neuroectodérmico primitivo, el SE extraóseo y el tumor de Askin<sup>7</sup>. El 90% ocurre en la primera y segunda década de vida, y su aparición en mayores de 30 años es excepcional<sup>8</sup>. La localización es variable. En niños y adolescentes, la afectación del esqueleto axial representa el 54% (12% torácica) mientras que el esqueleto de las extremidades está comprometido en el 42% de los pacientes<sup>7</sup>. Pocas series han comunicado la frecuencia de SE en adultos. Cesari y col. observaron que el 20% de los SE en pacientes mayores de 40 años se presentaron en la pared torácica y eran localmente avanzados, como nuestro caso, o metastásico<sup>8</sup>.

El SE de pared torácica se presenta como una masa sólida asociada o no a dolor y los estudios de imágenes más útiles son la tomografía de tórax y la resonancia magnética de pared torácica<sup>9</sup>. El diagnóstico anatomopatológico se basa en los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos. El marcador más útil es CD99, positivo en nuestro caso. Sin embargo, no es específico, porque se expresa en una variedad de neoplasias mesenquimales<sup>10</sup>. Otros marcadores inespecíficos son S-100 proteína, neurofilamentos, citoqueratina y desmina, que fueron negativos en nuestro estudio. La inmunopositividad FLI-1 se puede observar en aquellos ES que albergan fusiones de genes EWSR1-FLI1, pero su ausencia, como ocurrió en nuestro caso, no descarta el diagnóstico de SE<sup>10</sup>. Para la confirmación definitiva, se utiliza el estudio de citogenética, la translocación entre los cromosomas 11 y 22, fusionando parte del gen EWSR1 y parte del gen FLI-1<sup>7</sup>. En nuestro caso se confirmó mediante RT-PCR la presencia de genes de fusión EWS/FLI tipo 1. El diagnóstico diferencial incluye condrosarcoma mesenquimatoso, tumor des-

Fig. 2.— Histopatología del tejido tumoral en material de biopsia pre-tratamiento (A y B) y pieza quirúrgica post-tratamiento (C y D). A: Tinción hematoxilina-eosina 40X. Se observa masa compacta de células pequeñas, redondas y uniformes con escaso citoplasma claro, divididas en lóbulos irregulares por hebras fibrosas. B: Tinción inmunohistoquímica 40X, positiva para CD99 de membrana plasmática de células tumorales (patrón membranoso) compatible con sarcoma de Ewing. C y D: Tinción hematoxilina-eosina 10X. Se observa remisión completa sin evidencia de tumor viable con áreas de fibrosis (C), hialinización (D) y presencia de macrófagos con hemosiderina en el área del tumor



moplásico de células pequeñas y osteosarcoma de células pequeñas<sup>11</sup>.

El tratamiento de SE del adulto puede diferir del de los adolescentes debido a diferencias en la biología y el desarrollo tumoral<sup>8</sup>. Además, dada la rareza de la presentación en adultos, no existen guías estandarizadas para su tratamiento y seguimiento, por lo que algunos autores han extrapolado los conocimientos del tratamiento en niños y adolescentes con resultados diversos<sup>8, 12</sup>. Algunos estudios indican que la quimioterapia y el control local son esenciales para obtener resultados favorables en pacientes con SE localizado en pared torácica. Shamberger y col. establecieron la importancia de la quimioterapia neoadyuvante y el tratamiento quirúrgico posterior, especialmente en pacientes cuyos tumores iniciales son de gran volumen<sup>3</sup>. Con respecto al control local de SE, aún es un tema de discusión si la radioterapia adyuvante beneficia la supervivencia. Seitz y col. informaron un mejor control local con radioterapia después de la cirugía<sup>13</sup>. Otros autores solo la indican en aquellos casos en los que se presentan márgenes positivos después de la resección quirúrgica paliativa, cuando la resección completa es imposible<sup>3</sup>. En nuestro caso, el paciente recibió quimioradioterapia neoadyuvante, obteniendo respuesta patológica completa en la pieza operatoria la cual es un

hallazgo raro, asociado a un buen pronóstico<sup>14</sup>. En 1998, Wunder y col. analizaron la respuesta histológica a la quimioterapia en 74 pacientes con SE, clasificándose de manera semicuantitativa en: grado I indicó una necrosis de < 50% del tumor; grado II, necrosis entre 50% y 90%; grado III, necrosis entre 90% y 99%; y el grado IV, necrosis de 100%. Se consideró que los grupos III y IV tuvieron una buena respuesta, con mejores tasas de supervivencia<sup>15</sup>. Albergó y col. encontraron que el pronóstico mejoró significativamente en quienes recibieron neoadyuvancia y alcanzaron 100% de necrosis en la pieza operatoria<sup>14</sup>.

Clásicamente se han descrito diferencias entre el SE de jóvenes y adultos. Estos últimos están asociados a peor pronóstico y mayor incidencia de tumores poco diferenciados<sup>15</sup>. Por otra parte, la revisión de Seker y col. no encontró diferencias estadísticas entre ambos grupos etarios; probablemente estos resultados inconsistentes se deban a bajo número de pacientes en el grupo de SE del adulto<sup>15</sup>. Se ha analizado el valor pronóstico de variables tales como edad, sexo, sitio del tumor primario, con resultados ambiguos, salvo para la enfermedad metastásica que en sí misma es un factor de peor pronóstico<sup>9</sup>.

El tratamiento multimodal ha aumentado la tasa de supervivencia en los últimos años. Jacobs y col. informaron una supervivencia global a 5 años de 71% en pacientes

con SE de pared torácica no metastásico y de 49% en el grupo metastásico<sup>3, 14</sup>. Además, Césari y col. observaron que la respuesta patológica completa se asoció a una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 63%, porcentaje poco menor al obtenido en el tratamiento de niños y adolescentes<sup>8</sup>. Una supervivencia similar se logra con con terapia multimodal en adultos con SE<sup>8</sup>. En nuestro caso, 6 meses después de completar tratamiento quirúrgico no se evidenció recurrencia de enfermedad.

El SE comúnmente es considerado una enfermedad infantil. Rara vez se presenta en personas adultas y, cuando lo hace, por lo general, tiene peor pronóstico. El tratamiento multimodal de pacientes mayores de 40 años ha probado mejorar la respuesta patológica al tratamiento, la cual constituye un factor determinante de buen pronóstico y supervivencia.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Lopez C, Correa A, Vaporciyan A, Austin M, Rice D, Hayes-Jordan A. Outcomes of chest wall resections in pediatric sarcoma patients. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 109-14.
2. Girelli L, Luksch R, Podda MG, et al. Surgical approach to primary tumors of the chest wall in children and adolescents: 30 years of mono-institutional experience. *Tumori J* 2016; 102: 89-95.
3. Jacobs AJ, Fishbein J, Levy CF, Glick RD. Chest wall Ewing sarcoma: a population-based analysis. *J Surg Res* 2016; 204: 475-80.
4. Lucas Jr JT, Fernandez-Pineda I, Tinkle CL, et al. Late toxicity and outcomes following radiation therapy for chest wall sarcomas in pediatric patients. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 411-7.
5. Provost B, Missenard G, Pricopi C, et al. Ewing sarcoma of the chest wall: prognostic factors of multimodal therapy including en bloc resection. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 20713.
6. Minami Y, Matsumoto S, Ae K, et al. Successful complete response of tumor thrombus after combined with chemotherapy and irradiation for Ewing sarcoma. *Case Rep Orthop* 2018; 2018: 5238512.
7. Villalta Fallas JC. Sarcoma de Ewing. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica* 2016; 72: 695-704.
8. Cesari M, Righi A, Cevolani L, et al. Ewing sarcoma in patients over 40 years of age: a prospective analysis of 31 patients treated at a single institution. *Tumori J* 2016; 102: 481-7.
9. Guillén G, García L, Marhuenda C, et al. Thoracic wall reconstruction with bioabsorbable plates in pediatric malignant thoracic wall tumors. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 377-81.
10. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch* 2020; 476: 109-19.
11. Kilpatrick SE, Reith JD, Rubin B. Ewing Sarcoma and the history of similar and possibly related small round cell tumors: from whence have we come and where are we going? *Adv Anat Pathol* 2018; 25: 314-26.
12. Marina NM, Liu Q, Donaldson SS, et al. Longitudinal follow-up of adult survivors of Ewing sarcoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2017; 123: 2551-60.
13. Seitz G, Urla C, Sparber-Sauer M, et al. Treatment and outcome of patients with thoracic tumors of the Ewing sarcoma family: A report from the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe CWS-81,-86,-91,-96, and-2002P trials. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27537.
14. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M, et al. Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Joint J* 2016; 98: 1138-44.
15. Verma V, Denniston KA, Lin CJ, Lin C. A comparison of pediatric vs. adult patients with the Ewing sarcoma family of tumors. *Front Oncol* 2017; 7: 82.