

SARCOMA DE EWING/TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO HEPÁTICO

ALFREDO S. GOLEMB, ASTOR A. AGUIRRE SANTAMARÍA, RAÚL E. GARCÍA TOLOSA

Centro Cancerológico del Caribe LTDA, Barranquilla, Colombia

Dirección postal: Alfredo S. Golemba, Centro Cancerológico del Caribe LTDA, Cra 44 #70-107, CP: 080020, Barranquilla, Colombia

E-mail: sebastiangolemba.md@cecacltda.com

Recibido: 30-VIII-2023

Aceptado: 12-XII-2023

Resumen

El sarcoma de Ewing (ES) y el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) pertenecen al grupo de neoplasias denominadas tumores de células pequeñas y redondas. Los PNET se dividen en centrales y periféricos. El ES y los PNET periféricos surgen del tejido óseo, de los tejidos blandos o nervios periféricos. Presentamos un caso de ES/PNET hepático en un hombre sano que inició cuatro meses antes de la consulta con síntomas abdominales y pérdida de peso. La endoscopia digestiva alta y la analítica no revelaron hallazgos relevantes. En la tomografía de abdomen se evidenció hígado aumentado de tamaño a expensas de lesión sólida que comprometía todos sus segmentos con realce al contraste endovenoso y grandes áreas de necrosis. Comprimía y desplazaba estructuras vecinas. Se realizó biopsia con aguja gruesa de la lesión hepática: neoplasia de células pequeñas y redondas. La inmunohistoquímica reveló negatividad para CD45, CKA1/A3, cromogranina, sinaptofisina y citoqueratinas CK7 y CK20. Expresión tenue de CD56 y positividad de CD99, FLI-1 y NKX2. Realizó tratamiento quimioterápico con carboplatino y etopósido por 6 ciclos con mejoría clínica y tolerancia al mismo. En imágenes de control se evidenció reducción de la masa con afección del lóbulo hepático derecho, compromiso de la vena cava inferior, infiltración de la glándula suprarrenal y polo superior del riñón derechos. Se remitió a cirugía hepatobiliar para resección quirúrgica de la lesión residual. El paciente rechazó el procedimiento quirúrgico. Nuestro objetivo es destacar el desafío diagnóstico clínico e histológico de esta entidad que obliga a descartar otras entidades clínicas.

Palabras clave: sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo, hígado

Abstract

Ewing sarcoma/primitive hepatic neuroectodermal tumor

Ewing sarcoma (ES) and primitive neuroectodermal tumor (PNET) belong to the group of neoplasms called small round cell tumors. PNETs have been divided into central and peripheral. ES and peripheral PNETs arise from bones, soft tissues, or peripheral nerves. We present a case of hepatic ES/PNET in a healthy man that began four months before consultation with abdominal symptoms and weight loss. Upper gastrointestinal endoscopy and laboratory tests revealed no notable findings. The abdominal tomography revealed an enlarged liver due to a solid lesion that involved all its segments with intravenous contrast enhancement and large areas of necrosis. It compressed and displaced neighboring structures. Core needle biopsy of the liver lesion was performed: small round cell neoplasm. Immunohistochemistry revealed negativity for CD45, CKA1/A3, chromogranin, synaptophysin, and cytokeratins CK7 and CK20. Dim CD56 expression and CD99, FLI-1, and NKX2 positivity. He underwent chemotherapy treatment with carboplatin and etoposide for 6 cycles with clinical improvement and tolerance. Control images showed reduction of the mass with involvement of the right hepatic lobe, involvement of the inferior vena cava, infiltration of the right adrenal gland and upper pole of the right kidney. He was referred to hepatobiliary surgery for surgical resection of the residual lesion. The patient rejected the proposed surgical procedure. Our objective is to highlight the clinical and histological diagnostic challenge of this entity that requires ruling out other clinical entities.

Key words: Ewing sarcoma, primitive neuroectodermal tumor, liver

El sarcoma de Ewing (ES) y los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) pertenecen al grupo de neoplasias comúnmente denominadas tumores de células pequeñas y redondas¹. Son tumores pocos diferenciados con características histológicas e inmunohistoquímicas mesodérmicas y mesenquimales, no está claro si este tumor es de origen mesenquimal o neuroectodérmico².

Los PNET se han dividido convencionalmente en centrales (cPNET) y periféricos (pPNET). Los ES y los pPNET surgen del tejido óseo, tejidos blandos o nervios periféricos y se consideran convencionalmente como parte de la familia de tumores ES debido a su similitud citogenética e histopatológica³.

Los ES/PNET hepáticos son extremadamente inusuales y representan el 1% de los tumores malignos que surgen en el hígado⁴. Se presenta aquí un caso de ES/PNET hepático.

Caso clínico

Hombre de 24 años, sin comorbilidades, inició cuatro meses antes de la consulta con aumento del perímetro

abdominal, dolor epigástrico, saciedad precoz y pérdida de peso de cinco kilos. Se realizó una endoscopia digestiva alta que reveló mucosa de aspecto normal con compresión extrínseca que deformaba la misma. En la analítica realizada mostró bilirrubina total 1.1 mg/dl, fosfatasa alcalina 67 UI/L, gamma glutamil transferasa 12 U/L, transaminasa glutámico-oxalacética sérica 31 UI/L, transaminasa glutámico-pirúvica sérica 34 UI/L, alfa feto-proteína 3.9 ng/ml. Antígeno de superficie para hepatitis B (técnica de ELISA) no reactivo, virus hepatitis C (técnica de ELISA) negativo. En la tomografía de abdomen (Fig. 1) se evidenció hígado aumentado de tamaño, pérdida de su morfología a expensas de lesión sólida de gran tamaño que comprometía todos sus segmentos, presentaba realce con el contraste endovenoso y grandes áreas de necrosis. Comprimía y desplazaba la cámara gástrica, bazo, páncreas, glándulas suprarrenales, riñones y asas intestinales adyacentes, englobando las estructuras vasculares vecinas. Se realizó biopsia con aguja gruesa de la lesión hepática para su análisis histológico: neoplasia de células pequeñas, redondas y azules. La inmunohistoquímica realizada con el Sistema Automatizado BOND™ utilizando anticuerpos línea Leica Novocastra reveló negatividad para CD45, CKA1/A3, cromogranina, sinaptofisina y cito-

Figura 1 | Corte coronal (A) y corte axial (B) de tomografía de abdomen que evidencia lesión sólida de gran tamaño que compromete todos los segmentos hepáticos con realce con el contraste endovenoso y grandes áreas de necrosis. La misma desplaza los órganos vecinos y estructuras vasculares

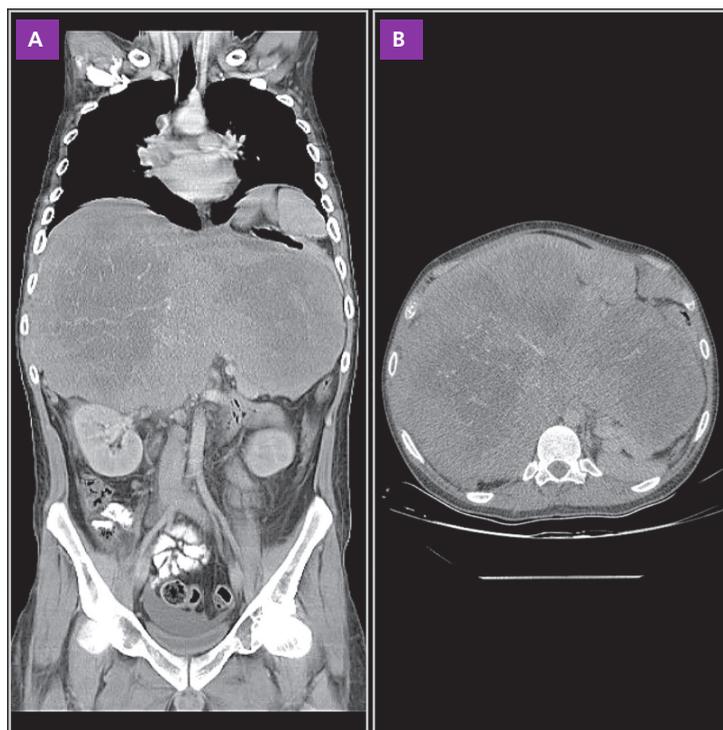
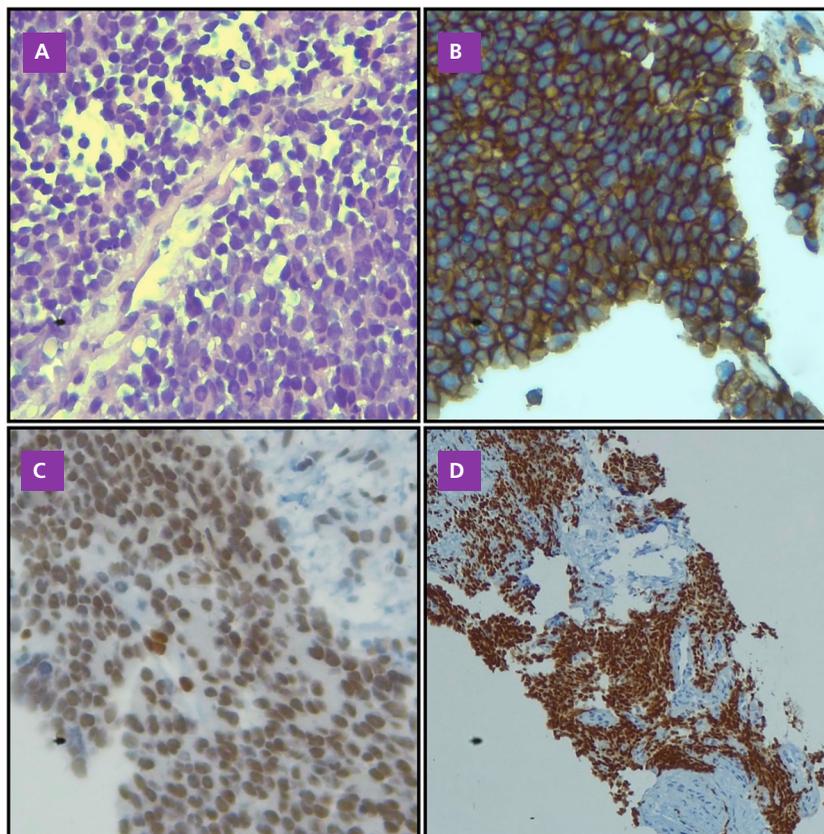


Figura 2 | A: Neoplasia compuesta por células pequeñas, redondas y azules (H-E. 40X). B: Inmunohistoquímica con tinción membranosa para CD99. C: Inmunohistoquímica positiva para NKX2. D: Inmunohistoquímica positiva para FLI-1



queratinas CK7 y CK20. Expresión tenue de CD56 y positividad membranosa de CD99. FLI-1 y NKX2 fuertemente positivos (Fig. 2). Se diagnosticó como ES/PNET hepático.

Posterior a la discusión del caso en comité de tumores se decidió iniciar tratamiento quimioterápico endovenoso con carboplatino AUC 5 mg/ml/minuto (área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo expresada en mg/ml/min) día 1 + etopósido 100 mg/m² días 1, 2 y 3 cada 21 días por 6 ciclos con marcada mejoría clínica de los síntomas y tolerancia al mismo.

En angiotomografía de abdomen y tomografía por emisión de positrones posterior al tratamiento quimioterápico, se evidenció reducción de la masa con afección del lóbulo hepático derecho segmento VII, compromiso de la vena cava inferior, infiltración de la glándula suprarrenal derecha y polo superior del riñón derecho. Se remitió al equipo de cirugía hepatobiliar para resección quirúrgica de la lesión residual. El paciente rechazó el procedimiento quirúrgico propuesto. Actualmente se encuentra en seguimiento clínico periódico junto con tomografías de abdomen cada 2 meses y seguimiento por psicooncología. Presenta enfermedad estable desde hace 10 meses.

El paciente firmó el correspondiente consentimiento informado para la publicación del caso. El mismo fue revisado por el comité de ética institucional.

Discusión

Los ES/PNET son más frecuentes en niños y adultos jóvenes sin un claro predominio por sexo^{4, 5}. Los tumores generalmente involucran hueso o tejidos blandos de las extremidades. Se los han descrito en múltiples órganos⁶.

En relación a la localización hepática de estos tumores, múltiples casos han sido reportados^{4,7-10}. Macroscópicamente, los ES/PNET hepáticos se presentan como grandes masas, de crecimiento rápido y con efectos compresivos sobre estructuras vecinas⁷. Los diagnósticos diferenciales de tumores hepáticos que se presentan como grandes masas ponderados en este caso fueron hepatoblastoma, hepatocarcinoma, colangiocarcinoma intrahepático, linfoma hepático primario y carcinoma neuroendocrino hepático primario. El hepatoblastoma es un tumor

maligno hepático primario que ocurre en niños menores de 2 años y raramente en mayores de 5 años, en el 85% presenta solo afección del lóbulo derecho hepático y no bilobar como en nuestro paciente y niveles séricos elevados de alfa fetoproteína. El hepatocarcinoma se desarrolla en pacientes con enfermedad hepática crónica con o sin cirrosis, presentan factores de riesgo como la infección por virus de la hepatitis B o virus hepatitis C. Histológicamente no presentan células pequeñas y redondas. El colangiocarcinoma intrahepático puede ser asintomático o presentarse con dolor abdominal y pérdida de peso, menos probablemente se acompaña de ictericia y usualmente presentan fosfatasa alcalina elevada. El linfoma hepático primario, en su forma inusual de linfoma no Hodgkin, por lo regular se manifiesta clínicamente con síntomas constitutivos, hepatomegalia e ictericia con patrón colestásico. Predomina en el sexo masculino, en general entre los 50 y 70 años. Por último, el carcinoma neuroendocrino hepático primario es un tumor poco frecuente de difícil diferenciación radiológica de hepatocarcinoma y colangiocarcinoma; forma parte del grupo de tumores de células pequeñas, redondas y azules, presentan inmunohistoquímica positiva para cromogranina y sinaptofisina las cuales fueron negativas en el caso de nuestro paciente.

La histopatología junto a la inmunohistoquímica y los estudios citogenéticos proporcionan el diagnóstico en el 95% de los casos de ES/PNET hepáticos. Están formados por células pequeñas, redondas y azules¹. Inmunohistoquímicamente, CD99 (una glicoproteína de superficie celular producto del gen de *MIC2*) se expresa en más del 95% de los ES/PNET con un patrón de tinción membranosa difusa (Fig. 2B); sin embargo, también se expresa en varios otros tumores de células pequeñas y redondas (linfoma linfoblástico, sarcoma granulocítico, sarcoma sinovial de células pequeñas, condrosarcoma mesenquimatoso, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas y rara vez en rhabdomyosarcoma)¹¹. Por el contrario, CD56, una molécula de adhesión de células neurales se expresa solo en el 10 al 25 % de los ES/PNET¹². La tinción nuclear para la proteína FLI-1 puede ayudar a distinguir la familia de tumores de Ewing de otros tumores de células redondas y azules positivos para CD99². La citoqueratina se

expresa de forma variable en ES/PNET (20–57%); por el contrario, la expresión de desmina es extremadamente poco común¹¹. Por lo tanto, ante un paciente con un tumor de células pequeñas, redondas y azules, citoqueratinas negativas (en este caso se ensayaron CKA1/A3, CK7 y CK20.), CD45 negativo (el cual disminuye la probabilidad de linfoma), CD99 positivo, FLI 1 positivo se debe considerar el diagnóstico de ES/PNET.

El 85-90% de los casos de ES/PNET, presentan la translocación cromosómica t(11;22)(q24;q12), en la cual se fusiona la porción 5' del gen *EWSR1* en el cromosoma 22 con la porción 3' del gen *FLI1* en el cromosoma 11. Esto se puede detectar usando hibridación fluorescente *in situ* (FISH)^{1,2,11}. Aunque desafortunadamente no se pudo realizar la técnica de FISH para su estudio genético por escasez de material debido a las múltiples tinciones efectuadas para el proceso diagnóstico de inmunohistoquímica y teniendo en cuenta las características clínicas de nuestro paciente junto a los hallazgos imagenológicos, analíticos, histológicos y de inmunohistoquímica se estableció el diagnóstico de ES/PNET hepático.

Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento debe ser multimodal con quimioterapia, cirugía y/o radioterapia. No existe un esquema probado de quimioterapia. La misma debe realizarse con múltiples agentes siendo la combinación de vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido el recomendado^{7,10}, documentándose el uso de una combinación de doxorubicina y dacarbazina¹⁰. Aunque el régimen de quimioterapia que realizó el paciente es discutible, los resultados clínicos fueron muy satisfactorios. Li J y col. reportaron el uso de cisplatino y etopósido en una paciente con diagnóstico de ES/PNET esofágico con buenos resultados clínicos¹³.

Debido a la amplia gama de orígenes anatómicos, el diagnóstico de ES/PNET resulta desafiante y depende de la combinación de una historia clínica completa, analítica de laboratorio, imágenes, microscopía óptica, inmunohistoquímica, y el estudio citogenético. El tratamiento óptimo sigue siendo un reto y requiere un enfoque multidisciplinario que se basa en cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 991-1004.
2. Desai SS, Jambhekar NA. Pathology of Ewing's sarcoma/PNET: current opinion and emerging concepts. *Indian J Orthop* 2010; 44: 363-8.
3. Batsakis JG, Mackay B, el-Naggar AK. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor: an interim report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 838-43
4. Cambuzzi E, Guerra EE, Hilgert HC, et al. Primitive neuroectodermal tumor of the liver: a case report. *Case Rep Med* 2011; 2011: 748194.
5. de Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204-13.
6. Woeste MR, Bhutiani N, Hong YK, et al. Primitive neuroectodermal tumor incidence, treatment patterns, and outcome: an analysis of the National Cancer Database. *J Surg Oncol* 2020; 122: 1145-51.
7. Montoya JDV, Cadavid Álvarez LM, Gaviria JAO, Pérez Cadavid JC. Primitive neuroectodermal tumor of the liver: a case report of a rare case in pediatrics. *Radiol Case Rep* 2021; 16: 2220-5.
8. Ousadden A, Mazaz K, Amraoui A, Kettani F, Chefchaoui MC, Ait Taleb K. Primary hepatic localization of the PPNET (primitive peripheral neuroectodermal tumors). Case report. *Ann Chir* 2005; 130: 254-6.
9. Mani S, Dutta D, De BK. Primitive neuroectodermal tumor of the liver: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 258-62.
10. Marques M, Cardoso H, Barroca H, Lopes J, Macedo G. Peripheral primitive neuroectodermal tumour of the liver: a case report and review of the literature. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 611-3.
11. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor: identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 326-48.
12. Garin-Chesa P, Fellingner EJ, Huvos AG, et al. Immunohistochemical analysis of neural cell adhesion molecules. Differential expression in small round cell tumors of childhood and adolescence. *Am J Pathol* 1991; 139: 275-86.
13. Li J, Sun P, Ma L, et al. Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of the thoracic esophagus: case report and comprehensive literature review. *Case Rep Oncol* 2022; 15: 267-76.