

Sarcomas de células redondas de la gotera costovertebral del adolescente y del adulto joven

Dres. Gabriel Krygier ¹, Roberto Levin ², Graciela Mañana ³

Resumen

El objetivo de este trabajo es mostrar la evolución de seis pacientes jóvenes portadores de tumores poco diferenciados de la gotera costovertebral durante siete años.

Se hará un breve comentario de esta entidad poco frecuente en el campo de la oncología. Analizaremos las dificultades diagnósticas así como los diagnósticos diferenciales más comunes.

Por último, comentaremos las opciones terapéuticas que se utilizaron en estos casos y su relación con la bibliografía.

Palabras clave: Sarcoma de Ewing

Adulto

Adolescente

Introducción y objetivos

El sarcoma de Ewing es, después del osteosarcoma, el tumor óseo maligno más frecuente en el adolescente y el adulto joven. Si bien inicialmente se le atribuía un origen endotelial, estudios recientes revelan su origen neural ⁽¹⁾. A pesar de que la localización ósea es la más frecuente, puede presentarse como un tumor poco diferenciado de los tejidos blandos (sarcoma de Ewing extraóseo).

Una forma más diferenciada de esta entidad lo constituye el neuroepiteloma o PNET (peripheral primitive neuroectodermal tumor). Se postula que el sarcoma de Ewing y el neuroepiteloma constituyen los dos extremos en la diferenciación de una misma entidad tumoral donde el sarcoma de Ewing atípico ocupa el punto intermedio ⁽²⁾.

Desde el punto de vista clínico-patológico, debe recordarse que estos tumores integran un grupo mayor catalogado como tumores indiferenciados a células redondas.

pequeñas y azules, que incluyen además, a los osteosarcomas de células pequeñas, rhabdomiosarcomas, tumores polifenotípicos y linfomas a células T del hueso ^(3,4).

La familia de tumores PNET, que es la que nos ocupa en este trabajo, comprende cuatro entidades muy emparentadas, con rasgos bioquímicos y citogenéticos muy similares, pero con una evolución clínica y respuesta al tratamiento dispares: los sarcomas de Ewing de hueso, sarcomas de Ewing extraóseos, tumores de Askin y los neuroblastomas del adulto joven ^(5,6).

El objetivo de este trabajo es analizar nuestra experiencia con este grupo de tumores muy poco frecuentes, así como llamar la atención hacia esta entidad clínico-patológica que puede pasar desapercibida en sus diversas instancias diagnósticas y terapéuticas.

Material y método

El presente trabajo se basa en el estudio retrospectivo de seis historias de pacientes portadores de tumores indiferenciados de la gotera paravertebral, diagnosticados, tratados y controlados en el Hospital de Clínicas (Departamento de Oncología), durante un período de siete años (marzo de 1989 a marzo de 1996).

Se revisaron todas las historias de pacientes portadores de esta rara enfermedad en ese período, descartando aquellas que no presentaron un diagnóstico histológico

1. Asistente del Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

2. Profesor Adjunto del Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

3. Profesor Agregado de Anatomía Patológica (encargada del laboratorio de Neuropatología). Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dr. Gabriel Krygier. Pereira de la Luz 1035(6º) Montevideo, Uruguay.

Recibido: 13/11/96

Aceptado: 7/3/97

Tabla 1

P	S	E	Localización	Sintomatología	Histología	Tratamiento	Status	ILE	SG
1	M	21	Paravertebral	Paraparesia	Rabdomiosarcoma	Cir/TCT/QT	F	10 meses	12 meses
2	M	22	Paravertebral	Lumbalgia	PNET	Cir/TCT/QT	Perdido	17 meses	17 meses
3	M	16	Gotera torácica	Dorsalgia	S. Ewing	QT	F	9 meses	13 meses
4	F	20	Paravertebral	Paraparesia	S. Ewing	Cir/TCT/QT	V	74 meses	74 meses
5	M	17	Paravertebral	Paraparesia	Sarcoma s/t	Cir/TCT/QT	V	35 meses	35 meses
6	M	36	Paravertebral	Paraplejia	PNET	Cir/TCT	F	0 meses	3 meses

P: paciente nº; S: sexo; E: edad; M: masculino; F: femenino; PNET: tumor neuroectodérmico periférico; S. Ewing: sarcoma de Ewing; Sarcoma s/t: sarcoma sin tipificar; Cir: cirugía; TCT: telecobaltoterapia; QT: quimioterapia; F: fallecido; V: vivo; ILE: intervalo libre de enfermedad; SG: sobrevida global.

de certeza o que fueron diagnosticados fuera de ese período, aún habiendo sido tratados en el mismo.

Se revisaron las historias clínicas de los distintos servicios para cada uno de los pacientes, ya que algunos fueron tratados inicialmente en una institución (tratamiento local), y en la evolución asistieron a otro centro donde recibieron tratamiento sistémico.

La anatomía patológica fue revisada por uno de los autores (GM), buscando consistencia diagnóstica en la microscopía óptica convencional y realizándose técnicas de inmunohistoquímica (enolasa neuronal específica) en los casos de diagnóstico difícil.

Se estudiaron las características de la población en cuanto a edad, sexo, localización tumoral e histología.

Se analiza la presentación clínica y la evolución de la población; se detalla la paraclínica y las maniobras diagnósticas.

Se describe el tratamiento recibido (quirúrgico, radiante y sistémico), se estudia el período libre de enfermedad y la sobrevida de cada uno de los pacientes desde el momento del diagnóstico hasta la última observación.

Resultados

La tabla 1 muestra que la edad promedio fue de 22 años, con un rango de 16 a 36 años.

En cuanto al sexo, cinco pacientes fueron de sexo masculino, siendo la restante de sexo femenino.

La localización correspondió en su mayoría a la gotera paravertebral.

La forma clínica de presentación más frecuente fue la de un síndrome de compresión medular, con elementos neurológicos deficitarios (paraparesia, paraplejia); en los otros casos el dolor costovertebral fue el síntoma de debut de la enfermedad.

En cuanto a la histología, uno correspondió a un rab-

domiosarcoma poco diferenciado, un neuroblastoma, dos sarcomas de Ewing, un tumor de Askin, y el restante a un sarcoma de células redondas que no pudo identificarse con las técnicas especiales dado que todas ellas fueron negativas.

El estudio anatomo patológico mostró que se trataba de un grupo tumoral peculiar, con células pequeñas redondas y azules, con escaso citoplasma y alta relación nucleocitoplasmática (figura 1); la técnica de Van Gieson mostró un delicado estroma conectivo vascular que lobulaba al tumor (figura 2).

Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron negatividad para el antígeno común leucocitario, vimentina, antígeno de membrana epitelial, desmina y citoqueratina; la técnica de enolasa neuronal específica mostró positividad aislada (figura 3).

Cinco pacientes fueron sometidos a cirugía, todos ellos con laminectomía descompresiva por síndrome de compresión medular clínicamente presente al diagnóstico; el restante (paciente 3), fue sometido a una toracotomía diagnóstica.

Todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía descompresiva recibieron además radioterapia posoperatoria, en dosis que oscilaron entre 3800 y 4200 cgy.

Cinco pacientes recibieron quimioterapia con planes que incluyeron fármacos que han demostrado cierta efectividad en este tipo de tumores (vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina-D, cisplatino y etopósido).

Tres pacientes han fallecido a los 3, 12 y 13 meses de realizado el diagnóstico (uno con progresión de la sintomatología neurológica que apareció en la evolución, paciente 3; otro con metástasis pulmonares múltiples, paciente 1; y el restante por una hemorragia digestiva incoercible estando en tratamiento radiante, paciente 6); un paciente se controló hasta los 17 meses, momento en que

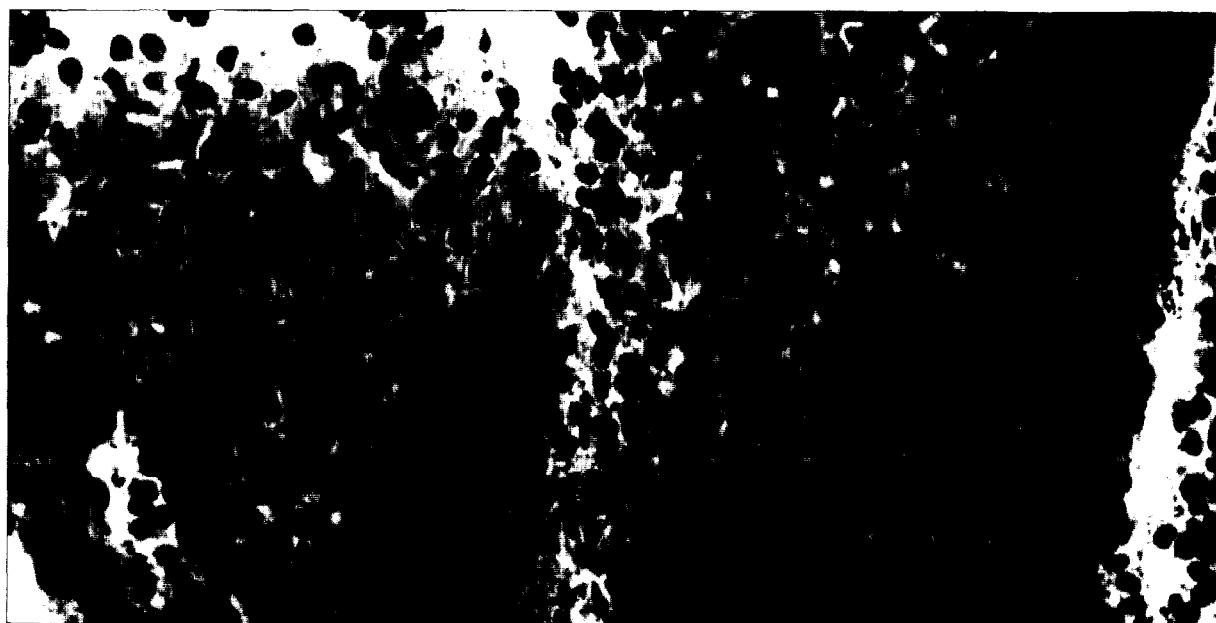


Figura 1. Espacio epidural con proliferación tumoral maligna, monomorfa, a células pequeñas redondas y azules: escaso citoplasma, alta relación núcleo-citoplasmática y núcleos hiperchromáticos centrales. (400x, hematoxilina y eosina).



Figura 2. Se observa tumor lobulado por delicado estroma conectivo-vascular. (200x, Van Gieson).

se trasladó a Buenos Aires, perdiendo contacto con nuestro servicio (paciente 2); los dos restantes (4 y 5) están vivos y sin enfermedad a los 74 y 35 meses del diagnóstico.

Discusión

La primera mención que se publica con respecto a estos tumores de células pequeñas de la región toracopulmonar en el niño y adolescente data de 1979, donde los estudios ultraestructurales de 20 pacientes sugerían un origen neuroectodérmico de estos tumores^[7].

Desde entonces han surgido nuevos trabajos que afirman se trata de una entidad definida, que se presenta en niños y adultos jóvenes, originada ya sea en tejido óseo, partes blandas, parénquima pulmonar o en todos, con características clínicas, histológicas y evolutivas propias^[8,9]. Nuestro grupo de pacientes cumple con las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas descritas.

Queremos destacar las dificultades diagnósticas que implican estos tumores^[10]; son tumores de células redon-



Figura 3. Técnica de enolasa neuronal específica con positividad aislada (200x); el resto de las técnicas empleadas (antígeno común leucocitario, vimentina, antígeno de membrana epitelial, desmina y citoqueratina) fueron negativas.

das que engloban a una variedad de neoplasias con distinto grado de diferenciación, que se agrupan bajo las técnicas de microscopía óptica como tumores indiferenciados de células pequeñas y redondas^(11,12).

Así tenemos los osteosarcomas de células pequeñas, los rabdomiosarcomas alveolares y embrionarios, los tumores polifenotípicos (expresan varias líneas tisulares, siendo la más frecuente combinación la neural y miogénica constituyendo los ectomesenquimomas malignos), los linfomas de células T del hueso (CALA +), el sarcoma de Ewing óseo y extraóseo, y los tumores neuroectodérmicos periféricos (PNET)^(2,13).

En este último grupo, la presencia de rosetas de Homer-Wright y de estructuras neurofibrilares se aceptan como elementos de diferenciación neural (no presentes habitualmente en los sarcomas de Ewing)^(10,14).

Es por ello que para el diagnóstico definitivo de estos tumores se debe recurrir a la microscopía electrónica (que puede mostrar los gránulos secretorios electrondensos), la inmunohistoquímica que puede marcar positivo para la NSE (enolasa neuronal específica), e inclusive a la citogenética que puede evidenciar traslocaciones cromosómicas relativamente constantes, la traslocación recíproca t (11;22) (q24;q12)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En cuanto a la terapéutica de estos tumores, se debe abordar con un doble enfoque; en lo local, se deben utilizar tratamientos que tiendan a evitar complicaciones mayores (compresión medular entre otras), para lo cual puede ser muy útil la radioterapia sola o la combinación de cirugía y radioterapia⁽¹⁸⁾.

La alta tasa de recaída a distancia en los pacientes que

reciben tratamiento local exclusivo, apoyaría el planteo que la mayoría de estos tumores presentan micrometástasis a distancia al momento del diagnóstico, por lo que siempre deben recibir tratamiento sistémico asociado.

La diseminación se da principalmente por vía hematogena hacia los pulmones (38%), hueso (31%), y médula ósea (11%); frecuentemente se encuentra diseminación por contigüidad a la pleura dada su proximidad a la gotera.

Los agentes quimioterapéuticos más frecuentemente utilizados son vincristina, ciclofosfamida y adriamicina, con o sin actinomicina-D; no obstante, en los últimos años han surgido nuevas combinaciones de fármacos tales como etopósido e ifosfamida, que según los trabajos presentados por grupos cooperativos aumentaría la sobrevida global de estos pacientes. Asimismo la intensificación de dosis de adriamicina tendría un efecto similar^(19,20).

Este enfoque, utilizando tratamientos sistémicos agresivos, ha tenido gran impacto en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de los pacientes, por lo que debe ser el tratamiento de elección, ya sea que se presenten bajo forma localizada o diseminada^(21,22).

Creemos que se debe hacer hincapié en que estos pacientes presentan diseminación desde el inicio (aunque no pueda demostrarse por los métodos habitualmente disponibles), y que por ello, una vez realizado el diagnóstico deben estadificarse y tratarse con criterio local y sistémico.

Por último, queremos mencionar las nuevas estrategias terapéuticas que apuntan a revertir la resistencia a múltiples fármacos, mediada entre otros, por la p-glicoproteína, observándose que aquellos tumores que muestran positividad para la p-glicoproteína tienen respuesta más po-

bre a la quimioterapia y por ende sobrevida más corta; en este subgrupo de peor pronóstico se están utilizando los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y los inhibidores de las topoisomerasa 1 (topotecan, irinotecan) con resultados que se podrán evaluar recién en los próximos años⁽²³⁾.

Summary

The aim of this report is to show the clinical course of 6 young patients carriers of little differentiates tumors of the costovertebral roof during 7 years.

A brief comment is given on this infrequent entity in the oncologic field.

Also analyzed are the diagnostic difficulties as well as the most common differential diagnoses.

Lastly, we deal with the therapeutic options resorted to in these cases and their relationship with pertinent literature.

Résumé

Le but de ce travail est de montrer l'évolution de 6 jeunes patients porteurs de tumeurs peu différenciées de la goutte costo-vertébrale.

On fera un bref commentaire de cette affection peu fréquente en oncologie. On y analyse les difficultés diagnostiques ainsi que les diagnostics différentiels les plus courant. Bref, on commente les choix thérapeutique qu'on a utilisés et leur lien avec la bibliographie.

Bibliografía

1. Horowitz M, DeLaney T, Malawer M, Tsokos M. Ewing sarcoma family tumors: Ewing sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo P, Poplack D, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott, 1993: 115-52.
2. Triche T. Pathology of pediatric malignancies. In: Pizzo P, Poplack D, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott, 1993: 131-47.
3. Triche T. Molecular pathology of childhood sarcomas. Educational Book of the ASCO (American Society of Clinical Oncology). 1993: 185-94.
4. Schamberger R, Holcombe G, Weinstein H, Perez-Atayde A, Tarbell N. Chest wall tumors in infancy and childhood. *Cancer* 1989; 63: 774-85.
5. Jürgens H, Verena B, Harms D, Beck J, Brandeis W, Etspüler G et al. Malignant peripheral neuroectodermal tumors: a retrospective analysis of 42 patients. *Cancer* 1988; 61: 349-57.
6. Silliman C, Mierau G, Strain J, White Y, McNeely L, Wilson H. Peripheral neuroepithelioma of the soft tissues: a retrospective analysis of fifteen pediatric patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15(3): 299-305.
7. Askin F, Rosai J, Sibley R, Dehner L, McAlister W. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood. *Cancer* 1979; 43: 2438-51.
8. Contesso G, Llombart-Bosch A, Terrier P, Peydro-Olaya A, Henry-Amar M, Oberlin O et al. Does malignant small round cell tumor of the thoracopulmonary region (Askin tumor) constitute a clinicopathologic entity? *Cancer* 1992; 69: 1012-20.
9. Fink Y, Kurtz D, Cazenave L, Lieber M, Miser J, Chandra R. Malignant thoracopulmonary small-cell ("Askin") tumor. *Am J Radiol* 1985; 145: 517-21.
10. Schmidt D, Herrmann C, Jürgens H, Harms D. Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewings sarcoma. *Cancer* 1991; 68: 2251-9.
11. Machinami R. Small round cell tumors of bone. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991; 418: 475-8.
12. Fujii Y, Hongo T, Nakagawa Y, Nasuda K, Mizuno Y, Igarashi Y et al. Cell culture of small round cell tumor originating in the thoracopulmonary region. *Cancer* 1989; 64: 43-51.
13. Israel M. Peripheral neuroepithelioma. In: Williams CJ, Krikorian J, Green M, Raghavan D, eds. *Textbook of Uncommon Cancer*. New York: J Wiley, 1988: 683-90.
14. Linnoila R, Tsokos M, Triche T, Marangos P, Chandra R. Evidence for neural origin and PAS-positive variants of the malignant small cell tumor of thoracopulmonary region ("Askin Tumor"). *Am J Surg Pathol* 1986; 10(2): 124-33.
15. Marina N, Etcubanas E, Parham D, Bowman L, Green A. Peripheral primitive neuroectodermal tumor (peripheral neuroepithelioma) in children. *Cancer* 1989; 64: 1952-60.
16. Ambros Y, Ambros P, Strhl S, Kovar H, Gardner H, Salzer-Kuntzschik M. MIC2 is a specific marker for Ewings sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 1990; 67: 1886-93.
17. Triche T, Cavazzana A. Ewings sarcoma and its congeners: an interim appraisal. *Lancet* 1992; 339: 99-100.
18. Dunst J, Sauer R, Burgers J, Hawliczek R, Kürten R, Winkelmann W et al. Radiation therapy as local treatment in Ewings sarcoma. *Cancer* 1991; 67: 2818-25.
19. Sato Y. The therapy of malignant bone tumors in adolescents. Educational book of the ASCO (American Society of Clinical Oncology) 1996: 282-7.
20. Smith M, Ungerleider R, Horowitz M, Simon R. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewings sarcoma. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 1460-9.
21. Miser J, Kinsella T, Triche T, Steis R, Tsokos M, Wesley R. Treatment of peripheral neuroepithelioma in children and young adults. *J Clin Oncol* 1987; 5(11): 1752-8.
22. Kushner B, Hajdu S, Gulati S, Erlandson R, Exelby P, Lieberman P. Extracranial primitive neuroectodermal tumors: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1991; 67: 1825-9.
23. Roessner A, Ueda Y, Bockhorn G. Prognostic implication of immunodetection of PGP in Ewings sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119(4): 185-9.