

# Sarcoma de Ewing congénito, reporte de un caso y revisión de la literatura

## Congenital Ewing's sarcoma, report of a case and review of the literature

Adrián Morales-Peralta<sup>1</sup>

Anna Karen Félix-Félix<sup>2</sup>

Gilberto Covarrubias-Espinoza<sup>3</sup>

Marco Antonio Rodríguez-Florida<sup>4</sup>

Luis Fernando Barceló-Cuevas<sup>5</sup>

### RESUMEN

El Sarcoma de Ewing (SE) es el segundo tumor de hueso más frecuente en la infancia y adolescencia, que también puede surgir en partes blandas. Es un tumor altamente agresivo con una sobrevida, en países de alto ingreso, de 70% para la enfermedad localizada, mientras que aquellos con enfermedad metastásica, alcanzan solo 30%. Es un tumor extraordinariamente raro en el periodo neonatal; las series de casos reportan una sobrevida menor a 10%. El objetivo del artículo es describir el caso clínico de un paciente con Sarcoma de Ewing congénito Extraóseo (SEE) y hacer una revisión de esta patología, pues presenta características biológicas que lo convierten en un tumor altamente agresivo. El presente caso se refiere a un SEE que se detectó al momento del nacimiento, se resecó completo, recibió quimioterapia y a la fecha de publicación cumple 24 meses en vigilancia.

**Palabras clave:** Sarcoma de Ewing congénito (SE), diagnóstico, tratamiento.

Fecha de recepción: 31 agosto 2021

Fecha de aceptación: 11 de febrero 2022

1. Oncólogo pediatra adscrito al Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).
2. Oncóloga pediatra, Hospital Gineco-Pediatría (IMSS), Hermosillo, Sonora.
3. Jefe del servicio de Oncología del HIES.
4. Patología oncológica, Pediatría (UMAE), Centro Médico Nacional Siglo XXI.
5. Residente de 2º año de Oncología Pediátrica del HIES.

Responsable de correspondencia: Dr. Adrián Morales Peralta. Reforma, No. 355, entre Ocho y Once, colonia Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora. Correo electrónico: ronmperalta@hotmail.com

## ABSTRACT

Ewing's sarcoma (SE) is the second most common bone tumor in childhood and adolescence that can also arise in soft tissues. It is a highly aggressive tumor with a survival, in high-income countries, of 70% for localized disease, while those with metastatic disease reach only 30%. It is an extremely rare tumor in the neonatal period. The case series report a survival of less than 10%. This article presents the case of a patient with a congenital ES extraosseous, who was completely resected, received chemotherapy and at the date of publication is 24 months under surveillance.

**Keywords:** Congenital Ewing's sarcoma, diagnosis, therapy.

## INTRODUCCIÓN

El Sarcoma de Ewing (SE) fue reconocido por primera vez en 1921 por James Ewing, quien describió un tumor óseo maligno de origen nervioso que denominó "Endotelioma óseo o Sarcoma de Ewing".<sup>1</sup>

Es el segundo tumor de hueso con mayor frecuencia en la infancia y adolescencia, que también puede surgir de partes blandas. Corresponde a un grupo de tumores de células pequeñas, redondas, indiferenciadas, altamente agresivas, pobremente diferenciadas, con una supervivida baja en países de medianos y bajos ingresos.<sup>2</sup> En los países de primer mundo, la enfermedad localizada tiene una supervivida de 70% y para la enfermedad metastásica menos de 30%.<sup>3</sup>

Los estudios de inmunohistoquímica, citogenética, genética molecular y cultivo de tejidos indican que el SE se deriva de una célula madre mesenquimal, derivada de la médula ósea.<sup>4,5,6</sup> A menudo, expresan una translocación equilibrada que involucra el gen EWS en el cromosoma 22 y gen FLI-1 del cromosoma 11, formando un gen quimérico EWS-FLI1.<sup>7,8,9</sup>

En este contexto, el objetivo del presente artículo es describir el caso clínico de un paciente con Sarcoma de Ewing congénito Extraóseo (SEE) y hacer una revisión de esta patología, cuyas características biológicas lo convierten en un tumor altamente agresivo.

## CASO CLÍNICO

Se trata de recién nacido masculino, producto de la tercera gestación, adecuado control prenatal con ultrasonidos reportados sin alteraciones. Nació vía abdominal; se detectó tumor abdominal en cuadrante inferior derecho de aproximadamente 7 cm de diámetro, consistencia dura, no móvil. La Tomografía (TAC) abdominal evidenció formación sólida, heterogénea, con márgenes regulares y captación de medio de contraste, con desplazamiento de vejiga y asas intestinales, aparente origen en pared abdominal (figura 1). Exámenes de laboratorio sin alteraciones. A las 48 horas de vida se realizó laparotomía exploradora y resección completa del tumor extraperitoneal de 3.5 x 4.5 cm en fosa iliaca derecha, redondo, de consistencia blanda, aspecto cerebroide.

El reporte histopatológico concluyó tumor maligno fusocelular de grado intermedio con márgenes quirúrgicos libres (figuras 3 y 4), inmunohistoquímica: CD99 (+), S100 (+), FLI1 (+), Ki67 >10 mitosis, diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma Ewing. Se realizó TAC contrastada de cráneo, tórax, abdomen y pelvis; radiografía de huesos largos y aspirado/biopsia de médula ósea, descartando metástasis. La TAC de control posquirúrgico corroboró resección completa (figura 2).



Figura 1. TAC de abdomen evidencia gran tumoración de consistencia solida, con captación de contraste.



Figura 2. TAC de abdomen posquirúrgica con resección completa.

Se inició protocolo de multiqumioterapia<sup>10</sup>, con vincristina (0.05 mg/kg), ciclofosfamida (35 mg/kg), doxorubicina (0.83 mg/kg), alternando ifosfamida (30 mg/kg) y etopósido (1.6 mg/kg), con un total de 8 ciclos aplicados cada mes por mielosupresión severa y procesos infecciosos. Posterior al 4º y al 8º ciclo, se realizaron estudios de extensión: en remisión completa. Si bien la

radioterapia es parte del tratamiento en el SE, no está indicada en lactantes por el alto riesgo de complicaciones. Se suspendió tratamiento a la edad de un año un mes. Actualmente, cumple 24 meses en vigilancia sin ninguna secuela. Los factores de buen pronóstico que contribuyeron a la curación son la resección completa y la ausencia de metástasis al diagnóstico.<sup>11,12</sup>

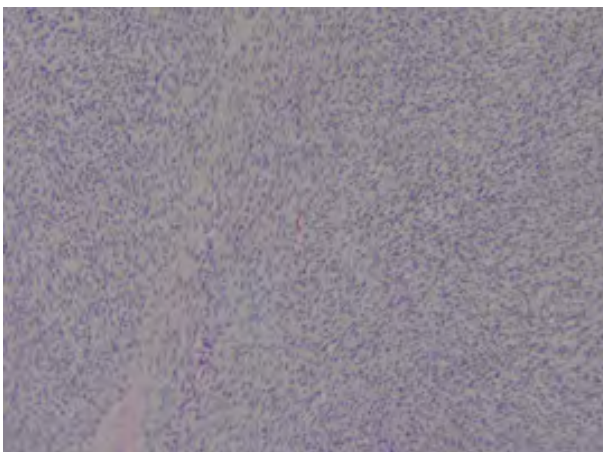


Figura 3. Tumor compuesto por fascículos de células fusiformes delgadas dentro de un estroma con predominio de colágeno (Tinción HE).

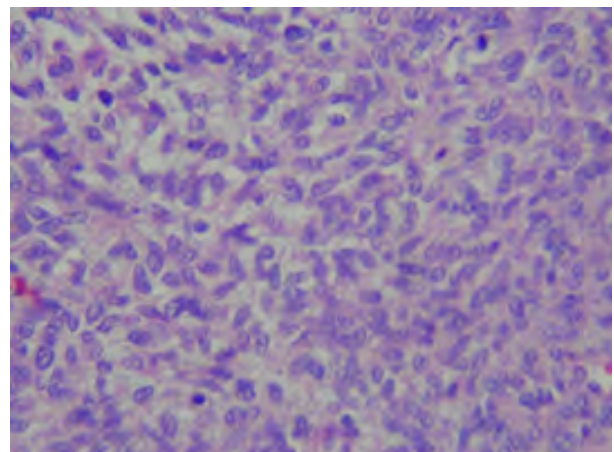


Figura 4. Células con citoplasma eosinófilo y figuras mitóticas (tinción PAS) correspondiente a Sarcoma de Ewing (SE).

## DISCUSIÓN

El SE ocurre en casi todos los grupos etarios; más de la mitad de los pacientes son adolescentes, con una mediana de edad a los 15 años. Tiene un pico de presentación en la segunda década de vida, con una incidencia de 2.9 casos/millón en menores de 20 años.<sup>13</sup> En los menores de 10 años, representa 30% de los casos. Al nacimiento se considera una entidad extremadamente rara, con reporte de 35 casos en la literatura.<sup>14,15</sup> Tiene un ligero predominio el sexo masculino con relación H:F de 1.5:1.<sup>16,17</sup>

Existen diferencias importantes en la localización del tumor dependiente del subtipo histopatológico dentro de los SE. Respecto a los primarios de hueso, representa 70% del total de casos; 53 % se localizan en extremidades y 47%, en huesos del esqueleto axial. Las localizaciones axiales son: pelvis (45%), tórax (34%), columna vertebral (12%) y cabeza y cuello (9%). El SEE comprende 10% del total. De éstos, 36% se desarrolla en partes blandas de extremidades y 64% en el tronco; el 20% restante corresponde a tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETp) principalmente de localización axial.<sup>17,18,19</sup>

En las extremidades se presenta como un tumor palpable con dolor locorregional que puede ser intermitente e intenso durante la noche, ocasionalmente asociado a parestesias. El dolor a menudo se confunde con dolor del “crecimiento” o lesiones resultantes de actividades deportivas o de la vida diaria (como tendinitis, dolor muscular u osteomielitis). En un número importante de pacientes, con tumores de localización pélvica o torácica el dolor es seguido por una masa palpable de tejido blando que puede ser imperceptible durante un tiempo prolongado. Un dolor sin causa aparente que dure más de un mes debería ser motivo de estudio.<sup>17,18</sup>

Los síntomas constitucionales como fiebre, fatiga y pérdida de peso suelen presentarse en enfermedad avanzada y afectan a 30% de los pacientes. Los exámenes de laboratorio muestran datos inespecíficos como leucocitosis, elevación de velocidad de sedimentación

globular y anemia moderada.<sup>17</sup> En los casos de presentación ósea, el tumor se desarrolla predominantemente en la diáfisis. El 20-25% de los pacientes presenta metástasis al diagnóstico, pero se considera que la mayoría cursan con micrometástasis.<sup>19,20</sup>

Dada la rareza del SE en niños pequeños, es muy poco lo que se sabe respecto al comportamiento clínico. Un estudio mostró que en pacientes menores de 6 años los tumores axiales eran más comunes.<sup>21</sup> Van den Berg y colaboradores describen en 14 niños menores de un año predominio de tumores neuroectodérmicos por encima del SE, con localización axial.<sup>22</sup>

La evaluación de un paciente con sospecha de SE comprende el estudio de imagen detallado de la zona afectada por el tumor primario y el estudio de posibles localizaciones metastásicas. Los estudios van desde una radiografía simple, tomografía computada, resonancia magnética, biopsia/aspirado de médula ósea, hasta estudios de medicina nuclear como gammagrama o PET scan.<sup>23</sup>

La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio histopatológico de una porción representativa del tumor. El sarcoma de Ewing es un tumor de células pequeñas, redondas, indiferenciadas con núcleo hipercromático y escaso citoplasma, con frecuencia PAS positivo. En algunos casos están presentes rosetas de Homer-Wright.<sup>17,19</sup> La necrosis es común con células viables de distribución perivascular. Es necesario realizar tinciones de inmunohistoquímica para su diferenciación de otros tumores con morfología similar como linfoma, rhabdomyosarcoma y neuroblastoma.<sup>17,18,19</sup> El SE muestra reactividad para CD99 y FLI-1 en la mayoría de los casos, positividad a vimentina y marcadores neuronales como enolasa neuronal específica. En la actualidad, se considera que en 85% de los casos se presenta una translocación cromosómica (11;22) (q24;q12) con fusión quimérica EWS/FLI1 e inmunofenotipo CD99 positivo.<sup>23,24</sup>

El SE es una enfermedad sistémica desde el momento del diagnóstico. El abordaje terapéutico requiere

un adecuado control local de la enfermedad macroscópica (cirugía, radioterapia, quimioterapia), junto con un control sistémico de las micrometástasis, mediante la administración de esquemas de multiquimioterapia cíclica, intensiva, compuesta por agentes de máxima actividad antitumoral. El tratamiento debe adaptarse a las características de cada paciente, tomando en cuenta la localización del primario, tamaño de la lesión, estadio y posibilidades terapéuticas según la edad.<sup>25,26</sup>

Los protocolos modernos de tratamiento incluyen un abordaje multidisciplinario de cirugía, quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia consiste en un esquema de inducción intensivo con alcaloides de la vinca, agentes alquilantes y antracíclico, cada 14 o 21 días, y una fase de mantenimiento prolongada que garantice la destrucción de células tumorales remanentes que crecen más lentamente.<sup>27,28</sup> La dosis de radioterapia varía según el residual tumoral, va de 45 a 55 cGy, y es contraindicada en lactantes por alto riesgo de secuelas como atrofia/fibrosis de tejidos blandos, alteraciones de crecimiento, edema, gastritis, enteritis, segundas neoplasias.<sup>29,30,31</sup>

Los tumores sólidos congénitos o neonatales son raros; ocupan solo 2% de los tumores malignos en pediatría.<sup>32</sup> Las neoplasias congénitas más frecuentes son neuroblastomas, teratomas, leucemias, sarcomas y tumores cerebrales. Colectivamente, estos tumores constituyen aproximadamente 85% de todos los tumores congénitos; el resto son tumores renales, hepáticos y retinoblastomas. Por tanto, el SE congénito es una entidad rara, con escasos reportes en la literatura y con un pronóstico pobre a 2 años.<sup>33,34</sup>

La sobrevida baja en este grupo etario se debe a varios factores, entre ellos, la falta de protocolos para guiar el tratamiento, la biología propia del tumor y a las limitaciones fisiológicas del recién nacido para recibir quimioterapia. La absorción, biotransformación y excreción de estos fármacos son diferentes a las de otras edades; así, la disminución del pH gástrico, los constantes cambios en las resistencias vasculares mesentéricas y periféricas, la inmadurez hepática y renal, la saturación de

las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina, por la mayor afinidad y exceso de bilirrubina y ácidos grasos libres, el relativo aumento del volumen extracelular y los excesos de grasa en el recién nacido modifican la absorción, distribución, transporte, biodisponibilidad y eliminación de los agentes quimioterápicos. La radioterapia suele omitirse por las graves secuelas a corto, medio y largo plazo.<sup>35,36</sup>

En el presente caso, si bien no se detectó en forma prenatal, tuvo factores de buen pronóstico para alcanzar la curación después de un año de tratamiento de quimioterapia y pese a tener complicaciones infecciosas posteriores a cada ciclo, como la resección completa y la ausencia de metástasis al momento del diagnóstico.

## CONCLUSIÓN

El SE congénito es una entidad extremadamente rara y altamente maligna. De estos tumores, los que mejor pronóstico tienen son los SE extraóseos. Existen escasos reportes en la literatura y la mayoría con alta mortalidad. La sobrevida ha mejorado significativamente con el entendimiento de la biología tumoral y la introducción de nuevos protocolos terapéuticos que combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia. La inmunohistoquímica es esencial para caracterizarlo y diferenciarlo de otros tumores de células pequeñas y redondas. El estadio y el control local son factores pronóstico más importantes para alcanzar la curación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Carvajal GA, Corrales IF, Garcés S, Rivera, C, Troncoso GA. Tumor neuroectodérmico primitivo periférico extraesquelético/sarcoma de Ewing metastásico en un neonato. Rev Salud Bosque [Internet]. 2016; 6(1): 79. Disponible en <http://revistas.unbosque.edu.co/index.php/RSB/article/view/1807>

2. Gaspar N, Hawkins D, Dirksen U, Lewis I, Ferrari S, Le Deley M, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27): 3036-3046.
3. Naomi J Balamuth N, Womer R. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 184-92.
4. Suvà M, Riggi N, Stehle J, Baumer K, Tercier S, Joseph J, et al. Identification of Cancer Stem Cells in Ewing's Sarcoma. *Cancer Res*. 2009; 69(5): 1776-1781.
5. Todorova R. Ewing's Sarcoma Cancer Stem Cell Targeted Therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2014; 9(1): 46-62.
6. Lessnick S, Ladanyi M. Molecular Pathogenesis of Ewing Sarcoma: New Therapeutic and Transcriptional Targets. *Annu Rev of Pathol*. 2012; 7(1): 145-159.
7. He T, Surdez D, Rantala J, Haapa-Paananen S, Ban J, Kauer M, et al. High-throughput RNAi screen in Ewing sarcoma cells identifies leucine rich repeats and WD repeat domain containing 1 (LRWD1) as a regulator of EWS-FLI1 driven cell viability. *Gene*. 2017; 596: 137-146.
8. Llombart Bosch A, Machado I, López-Guerrero J. Biomarkers in the Ewing sarcoma family of tumors. *Current Biomarker Findings*. 2014; 4: 81-92.
9. Ross K, Smyth N, Murawski C, Kennedy J. The Biology of Ewing Sarcoma. *ISRN Oncol*. 2013; article ID 799725: 7 páginas.
10. Tiwari R, Tripathy S, Sharma R. Primitive neuroectodermal tumor of hand and forearm: A rare clinical entity. *HAND (NY)*. 2012; 7(3): 306-310.
11. Grünewald T, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou E, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 5. doi.10.1038/s41572-018-0003
12. Abboud A, Masrouha K, Saliba M, Haidar R, Saab R, Khoury N, et al. Extraskeletal Ewing sarcoma: Diagnosis, management and prognosis (Review). *Oncology Letters*. 2021; 21(5): 354.
13. Biswas B, Shukla N, Deo S, Agarwala S, Sharma D, Vishnubhatla S, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(11): 1925-1931.
14. Jinkala S, Basu D, Mathath D, Dubashi B, Bhaumik A. A Rare Case of Congenital Ewing Sarcoma/PNET of the Scapula. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 36(2): e134-e135.
15. Atla B, Vara S, Sri S, Vandana G. Congenital extraskeletal Ewing's sarcoma of chest wall—a rare case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011; 54(4): 803-805.
16. Goyal S, Biswas A, Gupta R, Mohanti B. Congenital peripheral primitive neuroectodermal tumor: A case treated successfully with multimodality treatment. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014; 26(4): 219-224.
17. Hawkins DS, Bölling T, Dubois S, Hogendoorn PC, Jürgens H, Paulussen M, et al. Sarcoma de Ewing. En: Blaney S, Adamson P, Helman L. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. 7ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilki; 2016, pp. 1993-2060.
18. Dubois S, Gorlick R, Janeway K, Marina N. Malignant Bone Tumors. En Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6a Ed. Elsevier Science; 2016, pp. 749-758.
19. Sierrasesúmaga L, Sanjulian M, Aristu T. Familia de tumores de Ewing. En: Sierrasesúmaga L, Antillón F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid: Pearson Prentice Hall; 2006, pp. 617-636.
20. De Alava E. Ewing Sarcoma, an Update on Molecular Pathology with Therapeutic Implications. *Surg Pathol Clin*. 2017; 10(3): 575-585.

21. De Ioris MA, Prete A, Cozza R, Podda M, Manzitti C, Pession A, et al. Ewing sarcoma of the bone in children under 6 years of age. *PLoS One*. 2013; 8: e53223.
22. Van den Berg H, Dirksen U, Ranft A, Jürgens H. Ewing tumors in infants. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(4): 761-764.
23. Eaton B, Claude L, Indelicato D, Vatner R, Yeh B, Schwarz R, et al. Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(S2): e28355. doi: 10.1002/pbc.28355
24. Choi E, Gardner J, Lucas D, McHugh J, Patel R. Ewing sarcoma. *Semin Diagn Pathol*. 2014; 31(1): 39-47.
25. Kridis W, Toumi N, Chaari H, Khanfir A, Ayadi K, Keskes H, et al. A Review of Ewing Sarcoma Treatment: Is it Still a Subject of Debate? *Rev Recent Clin Trials*. 2017; 12(1): 19-23.
26. Galyfos G, Karantzikos G, Kavouras N, Sianou A, Palogos K, Filis K. Extrasosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, Prognosis and Optimal Management. *Indian J Surg*. 2015; 78(1): 49-53.
27. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(1): 22-29.
28. Tenneti P, Zahid U, Iftikhar A, Yun S, Sohail A, Warraich Z, et al. Role of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Children and Young Adults with Relapsed Ewing's Sarcoma: A Systematic Review. *Sarcoma*. 2018; 2018: 1-12.
29. Shen C, Perkins S, Bradley J, Mahajan A, Marcus K. Radiation therapy for infants with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(S2).
30. Bradley J, Kayton M, Chi Y, Hawkins D, Tian J, Breneman J, et al. Treatment Approach and Outcomes in Infants With Localized Rhabdomyosarcoma: A Report From the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103(1): 19-27.
31. Mohana Rao P, Shantveer G U, Amit Kumar T, Manas Kumar P, Sundaram C. Primary ewings sarcoma of cavernous sinus in an infant: a case report and review of literature. *Turk Neurosurg*. 2013; 23(1): 98-103.
32. Moore SW, Satge D, Sascio AJ, et al. The epidemiology of neonatal tumors. Report of an international working group. *Pediatr Surg Int*. 2003; 19(7): 509-519.
33. Akçalı M, Yapıcıoğlu H, Akay E, Özlü F, Kozanoğlu B, Erdoğan K, et al. A congenital soft tissue ewing sarcoma in a newborn patient. *Turk J Pediatr*. 2017; 59(1): 76-9.34. Jin S, Jiang X, Zhong L. Congenital Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neonatol*. 2016; 57(5): 436-439.
35. Littman P, D'Angio GJ. Radiation therapy in the neonate. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1981; 3: 279-85.
36. Berbel Tornero O, Ferrís i Tortajada J, Donat Colomer J, Ortega García J, Muñoz Guillén A, Verdeguer Miralles A. Tumores neonatales: características clínicas y terapéuticas. Análisis de 72 casos del hospital infantil La Fe de Valencia. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(2): 108-117.