

## Sarcoma de Ewing/TNEP estudio inmunohistoquímico de reactividad al CD117

Sandra Tafur Granda,\* Lenny Abad Mosquera,\*\* Mauro Montenegro,\* Rocío Romero Pinos\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** c-kit es un receptor del factor de crecimiento que se expresa en diferentes tumores (leucemia mieloide crónica, neoplasias renales, etc.), incluido el sarcoma de Ewing/TNEP, lo que indica su posible función como marcador en la evolución tumoral y eventual tratamiento de estas neoplasias.

**Objetivo:** evaluar los tipos de sarcoma de Ewing positivos para CD117 (c-kit) y detectar a los pacientes que puedan beneficiarse con el tratamiento de inhibidores de la tirosina cinasa.

**Material y método:** estudio retrospectivo en pacientes con sarcoma de Ewing, en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala SOLCA de Quito, Ecuador, desde el 2003 hasta el 2007. Se revisaron bloques de tejido embebidos en parafina y se procesaron con la técnica habitual de inmunoperoxidasa con anticuerpos CD99 y CD117. La tinción se clasificó como leve (+), moderada (++) e intensa (+++).

**Resultados:** se registraron 16 pacientes, todos positivos para CD99, con lo que se corroboró el diagnóstico de Sarcoma de Ewing/TNEP; 11 (68.75%) resultaron positivos y 5 (31.25%) negativos para CD117. La tinción varió de leve (+) a intensa (+++); en todos los casos se localizó en el citoplasma o en membrana.

**Conclusiones:** los hallazgos son similares a los descritos en la bibliografía de otras partes del mundo (diferencia de 0.8%); por lo tanto, se piensa que un alto porcentaje de pacientes con estos tumores pueden beneficiarse con el tratamiento de inhibidores de la tirosina cinasa, específicamente sunitinib-imatinib.

**Palabras clave:** sarcoma de Ewing, tirosina cinasa, imatinib.

### ABSTRACT

**Background:** The c-kit is a growth factor receptor that is expressed in a variety of tumors as GIST, leukemia, renal tumors, etc, including Ewing's sarcoma/PNET, this indicates the possible role of this marker in the progression tumor and possible use in treating these malignancies. Investigations initial of inhibitors tyrosinase in development of tumour cells of Ewing's sarcoma/PNET are promising.

**Objective:** To evaluate and detect CD117 positive cases of Ewing sarcoma which could benefit from treatment with tyrosine kinase inhibitors.

**Material and methods:** It is a retrospective study of patients diagnosed with Ewing's sarcoma at the Hospital Solon Espinosa Ayala, SOLCA of Quito, Ecuador, in the period 2003-2007. We reviewed blocks of tissue in paraffin embedded and were processed with the usual technique of antibodies immunoperoxidase CD99 and CD117. The stain was classified low (+) to intense (+++).

**Results:** Of the 16 patients studied, all were positive for CD99, which confirmed the diagnosis of Ewing's sarcoma/PNET; 11 were positive for CD117 (68.75%) and 5 were negative (31.25%). The staining ranged from low (+) to intense (+++), and in all cases were found in the cytoplasm or in the membrane.

**Conclusions:** We findings compared with those described in world literature are similar, with a margin of 0.8%, so we think that a high percentage of these tumors might benefit from therapeutic strategies with the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib / imatinib).

**Key words:** Ewing's sarcoma, tyrosin-kinase, imatinib.

**E**l antígeno CD117 (c-kit) se expresa normalmente en melanocitos, células germinales, intersticiales de Cajal y progenitoras hematopoyéticas.<sup>1,2</sup> La unión con el ligando del factor

de células progenitoras (SCF) resulta en dimerización del kit y subsiguiente activación de señales de cinasas con la transducción y activación del proceso de transcripción; este proceso tiene función en ciertos tumores, como en el de células germinales y gastrointestinales del estroma, además de neoplasias de células pequeñas de pulmón, melanomas, tumores mamarios y neuroblastomas.

El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina cinasa, el cual reprime con gran potencia su actividad en el oncogén Bcr-Abl (región del punto de ruptura Abelson) *in vitro*, en células e *in vivo*. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares positivas a Bcr-Abl, y en células frescas de

\* Servicio de Patología.

\*\* Servicio de Oncología.

Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, Quito, Ecuador.

Correspondencia: Dra. Sandra Tafur Granda. Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala. Servicio de Patología. Quito, Ecuador. Tel.: 005932 (2419773 ext. 2512-2519). E-mail: s\_tafur@hotmail.com  
Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en:  
[www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

pacientes con leucemia linfoblástica aguda y positividad para el cromosoma Filadelfia.

El mesilato de imatinib también inhibe la tirosina cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de células precursoras (SCF) y c-kit, además de procesos celulares mediados por el PDGF y SCF. Los estudios *in vitro* demuestran que inhibe la proliferación e induce la apoptosis en células tumorales del estroma gastrointestinal, en la que expresan la mutación kit activada en el exón 9 u 11.<sup>3</sup> La mutación del oncogén kit es más común en el exón 11.<sup>4</sup>

En el sarcoma de Ewing/TNEP la proliferación y supervivencia también están determinadas por la activación autocrina y paracrina de factores del receptor de membrana y sus ligandos, incluido el factor semejante a insulina y péptidos de la gastrina.

Los diferentes tipos de sarcoma de Ewing/TNEP forman parte de neoplasias indiferenciadas (en diversos grados) con múltiple expresión fenotípica, todos estos con alteración del gen EWS (cromosoma 22q12).<sup>5</sup>

Antes de 1970 la supervivencia estimada a cinco años de hasta 20%; en la actualidad, con las terapéuticas modernas, se aproxima a 73% en los pacientes con enfermedad localizada, pero sigue siendo bajo en aquellos con enfermedad diseminada; por lo tanto, el estudio de factores pronósticos, morfológicos, genéticos y moleculares adquieren relevancia.<sup>6</sup>

El objetivo del presente trabajo es evaluar cuántos tipos de sarcoma de Ewing/TNEP son positivos para CD117 (c-kit) y detectar a los pacientes que puedan beneficiarse con el tratamiento de inhibidores de la tirosina cinasa.<sup>7-9</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el Servicio de Patología del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, SOLCA de Quito, Ecuador. De los archivos de esta institución se seleccionaron los casos diagnosticados como sarcoma de Ewing/TNEP, desde enero del 2003 hasta diciembre del 2007.

Se efectuó el estudio inmunohistoquímico convencional en tejidos fijados con formol embebidos en parafina. Se utilizaron testigos de páncreas para CD99 y piel para CD117, con los que se procedió de la siguiente manera:<sup>10</sup> a) bloqueador de peróxido al 3%, b) recuperación antigénica Retrieval Citra, c) incubación con anticuerpos

monoclonales de ratón CD99 (clone 12E71), y d) incubación con anticuerpos monoclonales de ratón CD117 (c-kit) (clone 7595).

La interpretación de positividad se realizó con base en la intensidad de la tinción en cruces: leve (+), moderada (++) e intensa (+++).

## RESULTADOS

Se registraron 16 pacientes, todos con resultados positivos para CD99, con diagnóstico de sarcoma de Ewing/TNEP;<sup>11</sup> 11 fueron positivos (68.75%) y 5 (31.25%) negativos para CD117. La intensidad de las tinciones varió de leve (+) a intensa (+++). Con estos resultados se determinó que un alto porcentaje de los pacientes con sarcoma de Ewing pueden beneficiarse con inhibidores de la tirosina cinasa (sunitinib-imatinib).

Las figuras A y D muestran la morfología del sarcoma de Ewing teñido con HE y las B, C, E y F, el mismo tumor con marcación positiva para CD99 y CD117.

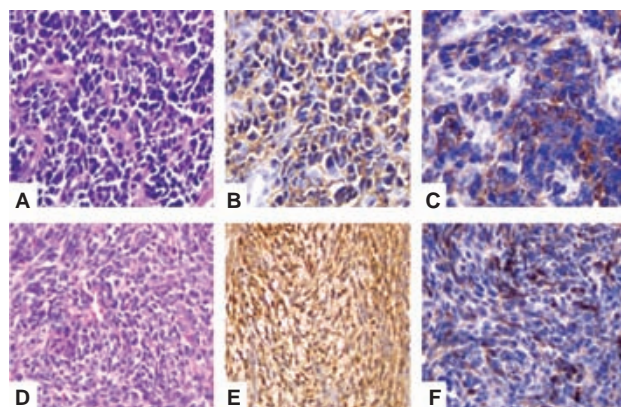


Figura 1. Morfología del sarcoma de Ewing.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

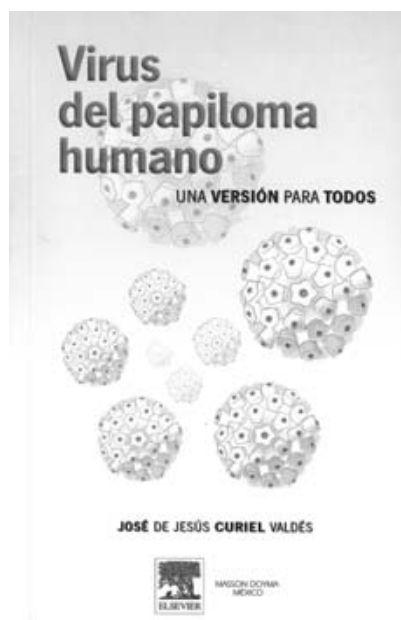
Los hallazgos obtenidos en este estudio son similares a los descritos en la bibliografía de diferentes partes del mundo (diferencia de 0.8%), por lo que se determinó que un alto porcentaje de pacientes pueden tener ventajas con la estrategia terapéutica de inhibidores de la tirosina cinasa, específicamente sunitinib-imatinib.<sup>2</sup>

Hacen falta nuevos y efectivos fármacos que incluyan blancos moleculares para actuar en la patogénesis y

evolución del sarcoma de Ewing/TNEP. Recientemente se reportaron datos contradictorios relacionados con la posible prescripción de sunitinib-imatinib.<sup>12</sup> Las concentraciones requeridas fueron mucho más altas que las necesarias para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica o GIST; sin embargo, inhibieron la proliferación de las células del sarcoma y las sensibilizaron a vincristina y doxorubicina para inducir apoptosis.<sup>13</sup> Sólo un estudio ha demostrado que imatinib-sunitinib aumenta la supervivencia en pacientes con sarcoma de Ewing/TNEP y sugiere que la inhibición de los receptores de la tirosina cinasa depende de factores autocrinos, por lo que puede ser una estrategia viable de tratamiento.<sup>14</sup> Todavía es impredecible y requiere mayores estudios de investigación.

## REFERENCIAS

1. Do I, Araujo ES, Kalil RK, Bacchini P, Bertoni F. Protein expression of KIT and gene mutation of C-kit and PDGFRs in Ewing sarcomas. *Pathol Res Pract* 2007; 203:127-34.
2. Scotlandi K, Manara M, Strammiello R, Landuzzi L, et al. C-kit receptor expression in Ewing's sarcoma: lack of prognostic value but therapeutic targeting opportunities in appropriate conditions. *J Clin Oncol* 2003;21:1952-60.
3. Hotfilder M, Lanvers C, Jürgens H, Boos J, Vormoor J. C kit expressing Ewing tumour cells are insensitive to imatinib mesylate (STI 571). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:167-9.
4. Kontny U. Regulation of apoptosis and proliferation in Ewing sarcoma: opportunities for targeted therapy. *Hematol Oncol* 2006;1:14-21.
5. Burdach S. Treatment of advanced Ewing tumors by combined radiochemotherapy and engineered cellular transplant. *Pediatric Transplant* 2004;8(Suppl 1):67-82.
6. Merchant MS, Woo CW, Mackall CL, Thiele CJ. Potential use of imatinib in Ewing sarcoma: evidence for in vitro and in vivo activity. *J Natl Cancer INST* 2002;94:1673-9.
7. Henrich M, Griffith D, Druker B, Wait C, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosinase activity by STI, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925-932.
8. Kovar H. Ewing tumor biology: perspectives for innovative treatment approaches. *Adv Exp Med Biol* 2003;532:27-37.
9. Buchdunger E, Cioffi C, Law N, Stover D, et al. ABL protein-tyrosine-kinase inhibitor STI 571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:139-45.
10. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006;pp:442-7.
11. Folpe A, Goldblum J, Rubin B, Shehata BM, et al. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors. A study of 66 genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1025-33.
12. Scotlandi K, Perdichizzi S, Bernard G, Nicoletti G, et al. Targeting CD99 in association with doxorubicin: An effective combined treatment for Ewing sarcoma. *Eur J Cancer* 2006;42:91-96.
13. Kontny U, Hammerle K, Klein R, Shayan P, et al. Sensitivity of Ewing sarcoma to trail induced apoptosis. *Cell Death Differ* 2001;8:506-14.
14. Llombart-Bosch A, Contesso G, Peydro-Olaya A. Ultrastructural study of 28 cases of Ewing sarcoma: typical and atypical forms. *Cancer* 1978;41:1362-73.



## Virus del papiloma humano. Una versión para todos

*Autor:* José de Jesús Curiel Valdés

*Tamaño:* 14 x 21 cm

*Páginas:* 80

*Editado por:* Elsevier Masson Doyma México, S. A.

*País:* México

*Edición:* primera, 2006.

El VPH es el principal virus oncógeno para nuestra especie, según la OMS ocurren cerca de 500 mil muertes por cáncer del cuello uterino y otros sitios, relacionados con este virus (6% de todos los cánceres, ¡uno de cada 20 casos!). En México mueren cerca de 4,000 mujeres al año por cáncer cervicouterino relacionado con la infección de este virus (la segunda causa de muerte por cáncer en mexicanas). El propósito de esta publicación es informar de la manera más amplia y sencilla posible sobre el VPH.