

TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO (PNET) DE LA MAMA.

REPORTE DE UN CASO

FELIPE SALDIVIA ¹, YSMAEL VEGAS ¹, RICARDO LÓPEZ ¹, RODOLFO PÉREZ ¹, SILVIA RAMOS ¹, ALDO REIGOSA ²

¹SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, ²SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO, VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

El tumor neuroectodérmico primitivo, se incluye entre las neoplasias de células redondas y azules, forma parte de la familia de tumores de Ewing. El tumor neuroectodérmico primitivo es uno de los tumores que pertenecen a la familia de neoplasias formadas por células redondas, pequeñas, indiferenciadas que presentan una expresión fenotípica neuroectodérmica. Aparece con mayor frecuencia en la segunda década de la vida. Tiene varias formas de presentación, la más frecuente es en hueso, seguida de partes blandas, cavidad abdominal, área torácico-pulmonar, columna vertebral y sistema nervioso central. Excepcionalmente, se han descrito casos en miocardio, vulva y meninges. El caso que presentamos a continuación, es el segundo caso reportado en la literatura mundial diagnosticado en la glándula mamaria, así como, la revisión de la literatura en relación con esta patología.

PALABRAS CLAVE: Tumor neuroectodérmico primitivo, PNET, tumor de Ewing, Sarcoma, mama.

SUMMARY

The primitive neuroectodermic tumor, is included among the blue and round cell's neoplasm's, it is a part of The Ewing Tumor's Family. The primitive neuroectodermic tumor is one of the tumors that belong to the family of neoplasm's form by round, small, undifferentiated cells, which present a neuroectodermic phenotypic expression. It is more frequently found during the second decade of life. It has several presentations, been the bones the more frequent place, followed by soft tissues, abdominal cavity, lung and thoracic area, spinal cord, and Central Nervous System. There have been exceptional cases in the myocardium, vulvae area and meninges. The case we are presenting here by is the second one reported world wide; diagnosed in the mammary gland, as well as the literature review related with to this pathology.

KEY WORDS: Primitive neuroectodermic tumor, PNET, Ewing's tumor, sarcoma, breast.

INTRODUCCIÓN

El tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), es uno de los tipos histológicos más indiferenciados de tumor maligno, el

cual, pertenece a una familia de neoplasias formadas por células redondas, pequeñas, indiferenciadas que presentan una expresión fenotípica neuro-ectodérmica. Pertenece a la familia de tumores de Ewing, siendo la forma más diferenciada en comparación con el tumor de Ewing que representa la forma más indiferenciada de este tipo de lesiones. Se han propuesto numerosas hipótesis histogénicas, entre las que existe una preferente concordancia para aceptar que, estas células redondas y

Recibido: 10/01/2004 Revisado: 14/03/2005

Aprobado para publicación: 30/03/2005

Correspondencia: Dr. Felipe Saldivia. Servicio de Patología Mamaria. Instituto de Oncología Miguel Pérez Carreño, Valencia, Venezuela

Tel: (241) 868.8284

E-mail: yvegas68@hotmail.com

pequeñas entrarían dentro de la categoría de aquellas derivadas de la cresta neural, expresando un diverso grado de diferenciación y variable capacidad madurativa, lo que condiciona un cierto grado de heterogeneidad fenotípica. Ella se va a manifestar por una complicada diversidad histológica y también con una expresión genética compleja, que causa en última instancia una clínica variada, aunque siempre muy maligna ⁽¹⁾.

Se conoce muy poco acerca de los factores etiológicos relacionados con este tumor. Hay tendencia a producirse en gente joven durante la fase de mayor crecimiento y en los huesos largos (corresponde con el período de mayor crecimiento esquelético). No existe agregación familiar aunque ha sido descrito en algunos gemelos. El PNET aparece con mayor frecuencia en la segunda década de la vida.

Existen varias formas de presentación, la más frecuente es en hueso, seguida de partes blandas (tejidos esqueléticos) y en vísceras (riñón, cavidad abdominal), área torácico pulmonar, columna vertebral y sistema nervioso central (SNC). También se han descrito casos de localización primitiva en piel (dermis). Estos últimos tendrían un comportamiento clínico menos agresivo. Excepcionalmente, se han descrito casos en miocardio, vulva y meninges.

La distinta expresión fenotípica ofrece una ayuda considerable para el diagnóstico de estos tumores de células redondas y pequeñas, porque a través de ella se consigue un perfil específico que complementa perfectamente tanto la histología como la citología. Una larga serie de antígenos neuroectodérmicos se han detectado en este grupo de tumores con una caprichosa y variada frecuencia. El perfil inmunohistoquímico de estas lesiones presenta los siguientes marcadores: Enolasa neuronal específica (NSE), HNK-1 (Leu7) equivalente al CD57, S-100, PGP 9,5, neurofilamentos, receptores de transferrina y antígenos HLA-C II. La expresión de estos epitopos neurales serviría para marcar

un mayor grado de diferenciación neuroectodérmica.

A pesar de los logros obtenidos en el tratamiento de estos tumores, su pronóstico continúa siendo infausto en un buen número de casos. El estudio de factores predictivos pronósticos es, por tanto, importante tanto a nivel morfológico como genético y de biología molecular. También se hace necesario el ensayo de nuevas aproximaciones terapéuticas, distintas de las empleadas en la actualidad.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una adolescente de 13 años, con el antecedente de mastectomías parciales derechas (la primera en 1999 y la segunda en 2002), con reporte histológico benigno en ambas muestras (fibroadenomas), la cual, refiere inicio de enfermedad en abril de 2002, cuando presenta aumento de volumen rápido y progresivo de la mama derecha, por lo cual, es referida a nuestro centro. A su ingreso, en octubre de 2002, la paciente presentaba asimetría mamaria, a expensas de un aumento de volumen de la mama derecha, la cual, presenta un tumor de 10 cm x 10 cm de diámetro, retroareolar, pétreo, fijo a planos profundos, sin evidencias clínicas de adenopatías axilares ni supraclaviculares (Figura 1). La mama izquierda sin evidencias de lesión.

Se solicitan los estudios radiológicos (ecsonograma, TAC) (Figura 2A y 2B) donde se evidencia una masa multilobulada que reemplaza en su totalidad la arquitectura glandular; la revisión de las láminas de las biopsias anteriores, la primera confirma el diagnóstico de fibroadenoma del año 1999, pero la segunda se concluye como un tumor maligno de células redondas, de alto grado histológico, por lo que se solicitan estudios de inmunohistoquímica, los cuales, reportan compatible con heman-giopericitoma vs. tumor neuroectodérmico



Figura 1. Tumor de 10 cm x 10 cm de diámetro, retroareolar, pétreo, fijo a planos profundos, sin evidencias clínicas de adenopatías axilares ni supraclaviculares.

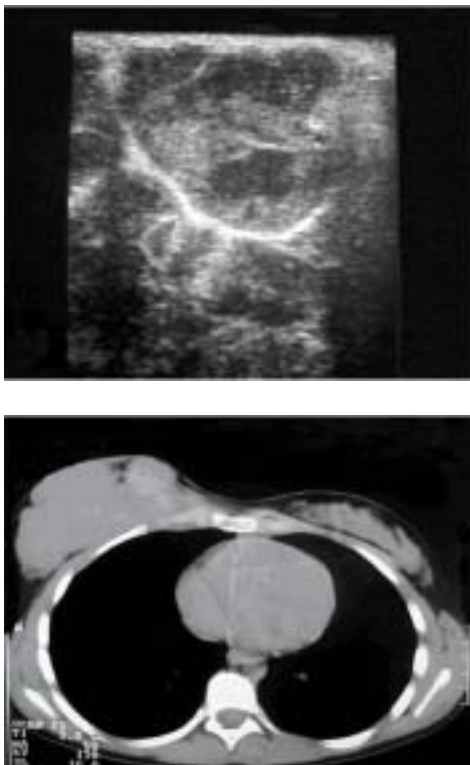


Figura 2. A Imagen del tumor por ultrasonido B Imagen del tumor por TAC. Donde se evidencia una masa multilobulada que reemplaza en su totalidad la arquitectura glandular.

primitivo. En vista de los hallazgos, la paciente es sometida a tratamiento quirúrgico, en octubre de 2002 se realiza mastectomía total derecha con resección parcial del pectoral mayor; la biopsia informa: tumor neuroectodérmico primitivo con márgenes de resección adecuados (Figura 3) y se confirma el diagnóstico por inmunohistoquímica, siendo positivo para vimentina, enolasa y CD-99 (Figura 4A, 4B, 4C). Recibió tratamiento adyuvante con radioterapia 6000 cGys, culminando en diciembre de 2002 y quimioterapia 6 ciclos del régimen VACA, hasta mayo de 2003, en controles posteriores al tratamiento se evidencia progresión de enfermedad a pulmón, globo ocular y columna dorsal a nivel de T4, por lo cual se indica tratamiento paliativo con radioterapia a órbita, 1000 cGy. Se realiza laminectomía descompresiva, confirmándose el diagnóstico clínico de metástasis, por lo que recibió etopósido, ifosfamida y mesna por 6 semanas. Paciente presentó derrame pleural izquierdo y progresión de enfermedad a mediastino, la paciente fallece en noviembre de 2003.



Figura 3. Imagen macroscópica del tumor.

DISCUSIÓN

Como ya fue descrito el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), representa un

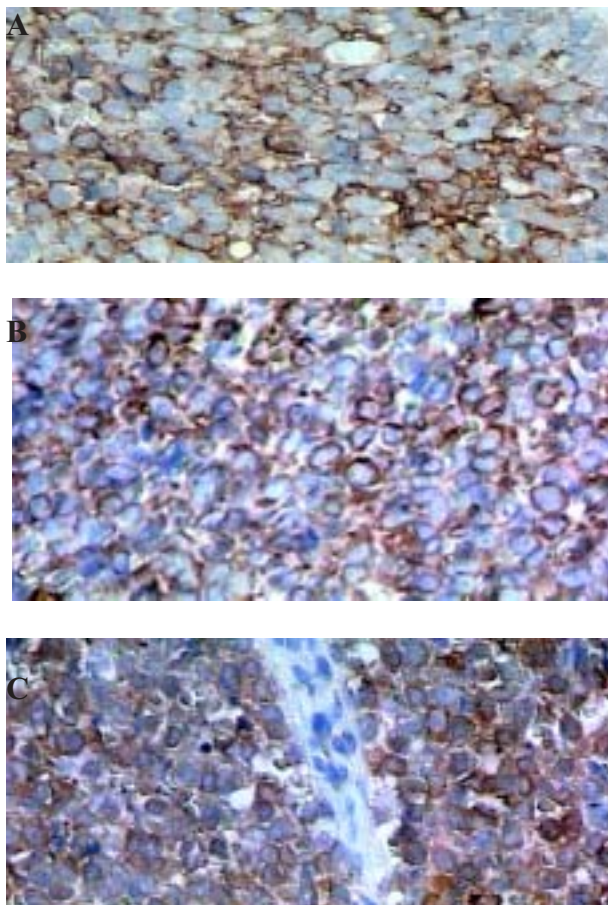


Figura 4. Estudios de inmunohistoquímica con CD 99 (A), vimentina (B), y enolasa (C).

eslabón dentro de la gran familia de neoplasias formadas por células redondas, pequeñas e indiferenciadas, que presentan una expresión fenotípica neuroectodérmica y una alteración genotípica común ^(2-5,15). Representa una de las neoplasias malignas más indiferenciadas e histológicamente su morfología es variada y compleja. También la clínica y la localización, tanto en hueso como en partes blandas así como en diversos territorios orgánicos, hacen de este grupo de sarcomas un modelo interesante de estudio y un reto para la clínica, no resuelto en la actualidad ^(2-5,15).

Existe una preferente concordancia para

aceptar que estas células redondas y pequeñas entrarían dentro de la categoría de aquellas derivadas de la cresta neural y tendrían un carácter neuroectodérmico, expresando un diverso grado de diferenciación y variable capacidad madurativa, lo que condiciona un cierto grado de heterogeneidad fenotípica. Ella se va a manifestar por una complicada diversidad histológica y también con una expresión genética compleja, que causa en última instancia una clínica variada, aunque siempre maligna ^(2,7,8).

La detección en 1983 por Aurias y col. de una translocación genética balanceada presente en gran número de Es y de PNET a nivel de los cromosomas t(11;22)(q24;q12) abrió una nueva perspectiva diagnóstica para este grupo de sarcomas. Sería ya a principio de la pasada década, cuando en 1992 el grupo francés Thomas, encabezado por Delattre demostraría que esta translocación está asociada a una fusión génica aberrante entre el llamado gen EWS localizado a nivel 22q12 y el gen FLI1 perteneciente a una familia conocida como ETS (erythroblastic transforming sequence) situado en el cromosoma 11q24. Otros genes de la misma familia ETS están también implicados en este grupo de neoplasias ^(1,6,8,10,15-18,20).

El PNET es una lesión poco diferenciada de origen incierto, con un comportamiento agresivo a nivel local y sistémico, que responde mal al tratamiento cuando la enfermedad se diagnostica tardíamente. La cirugía es, en muchos casos, la forma más efectiva de control en la enfermedad temprana, la respuesta al tratamiento combinado es pobre en la enfermedad avanzada. Lo infrecuente de la patología en esa localización, un solo caso reportado en la literatura consultada, nos de lo raro de ésta y lo difícil del diagnóstico ^(14,15,19).

La distinta expresión fenotípica ofrece una ayuda considerable para el diagnóstico de estos tumores de células redondas y pequeñas, porque a través de ella se consigue un perfil específico que complementa perfectamente tanto la

histología como la citología ^(8,9,14,15,18).

Independientemente una larga serie de antígenos neuroectodérmicos, se han detectado en este grupo de tumores, con una caprichosa y variada frecuencia. Estos marcadores son: enolasa neuronal específica (NSE), HNK-1 (Leu7) equivalente al CD57, S-100, PGP 9.5, neurofilamentos, receptores de transferrina y antígenos HLA-C II. La expresión de estos epitopos neurales serviría para marcar un mayor grado de diferenciación neuroectodérmica. Si bien, no disponemos de un anticuerpo con especificidad absoluta frente a este grupo de tumores, sí existe una serie de anticuerpos con una buena sensibilidad y especificidad que pueden ayudar decisivamente en el diagnóstico diferencial frente a otras neoplasias que histológicamente presentan un cierto grado de semejanza y, sin embargo, pertenecen a otras categorías tumorales. El CD 99 y CD57 junto con los marcadores neurales ENS, S-100, NF y Pgp 9,5, continúan ofreciendo suficiente soporte para este diagnóstico ^(8,9,14,15,18).

Diagnóstico diferencial

Este diagnóstico incluye un número relativamente extenso de sarcomas de hueso y partes blandas, compuestos por células redondas pequeñas que semejan el Es o algunas de sus variantes. Su diagnóstico diferencial es importante, por cuanto, el pronóstico y tratamiento varía radicalmente ^(11,12).

Los siguientes tipos tumorales merecen especial atención: a. Ewing y sus variedades. b. Osteosarcoma anaplásico microcelular. c. Condrosarcoma mesenquimal. d. Condrosarcoma mixoide. e. Sarcoma primitivo de hueso y partes blandas. f. Linfoma no Hodgkin. g. Neuroblastoma.

Pronóstico y criterios terapéuticos

No hay criterios pronósticos aceptados con un carácter definitivo para este grupo de sarco-

mas. Son criterios fundamentales: la localización del tumor primario y la presencia o ausencia de metástasis en el momento del diagnóstico. La edad también parece tener una débil relación pronóstica, mientras que, no existen diferencias pronósticas relacionadas con el sexo ^(12,15).

En general, los tumores localizados en el tronco tienen un pronóstico evolutivo peor que los localizados en las extremidades y, particularmente, los tumores de localización en extremidades distales ofrecen mayores supervivencias ^(2,4,5,14,15).

En la actualidad se buscan insistentemente criterios clínico-patológicos que indiquen una mayor o menor agresividad clínica que justifique un tratamiento más intensivo o menos agresivo. Estos criterios se buscan a distintos niveles: histopatológicos, citogenéticos, biología molecular. Hasta ahora, los resultados son contradictorios, si bien, nuevas puertas se abren a la esperanza ^(2,4,5,14,15).

Un segundo factor, de mayor agresividad clínica, de estos sarcomas es la presencia de necrosis tumoral extensa en tumores no tratados con quimioterapia neoadyuvante ^(2,4,14,15).

En base al cuadro clínico el diagnóstico inicial debe referirse al tumor Filodes, como primer diagnóstico u otras lesiones más frecuentes, otros sarcomas o linfomas. En el caso referido en la literatura, se trataba de una paciente de 60 años con un tumor de crecimiento rápido en mama derecha y se realizó un tratamiento similar: mastectomía y quimioterapia con VACA. La resección amplia, seguida de radioterapia y quimioterapia, es el régimen estándar de tratamiento de este tipo de tumores. Algunos autores consideran que estas lesiones se podrían originar de los nervios intercostales subyacentes por lo que se considerarían como un tumor de Askin. Sin embargo, en nuestro caso se consiguió un margen profundo libre de enfermedad y las lesiones metastásicas a pulmón, además de ser bilaterales, no estaban

en continuidad con el área de localización del primario. Por lo cual, se podría plantear como

una lesión primaria de los nervios de la mama ^(2-4,6,14,15).

REFERENCIAS

1. No author listed. Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. *N Engl J Med.* 1983;309(8):496-497.
2. Batsakis JG, Mackay B, el-Naggar AK. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor: An interim report. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(10):838-843.
3. d'Amore ES, Ninfo V. Soft tissue small round cell tumors: Morphological parameters. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13(3):184-203.
4. Dehner LP. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(1):1-13.
5. Dehner LP. On trial: A malignant small cell tumor in a child: Four wrongs do not make a right. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(6):662-668.
6. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors — a subgroup of small— round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med.* 1994;331(5):294-299.
7. Giovannini M, Biegel JA, Serra M, Wang JY, Wei YH, Nycum L, et al. EWS-erg and EWS-Flt1 fusion transcripts in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors with variant translocations. *J Clin Invest.* 1994;94(2):489-496.
8. Llombart-Bosch A, Carda C, Peydro-Olaya A, Noguera R, Perez-Bacete M, Pellin A, et al. Soft tissue Ewing's sarcoma. Characterization in established cultures and xenografts with evidence of a neuroectodermic phenotype. *Cancer.* 1990;66(12):2589-2601.
9. Llombart-Bosch A, Contesso G, Peydro-Olaya A. Histology, immunohistochemistry, and electron microscopy of small round cell tumors of bone. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13(3):153-170.
10. May WA, Lessnick SL, Braun BS, Klemsz M, Lewis BC, Lunsford LB, et al. The Ewing's sarcoma EWS/FLI-1 fusion gene encodes a more potent transcriptional activator and is a more powerful transforming gene than FLI-1. *Mol Cell Biol.* 1993;13(12):7393-7398.
11. McManus AP, Gusterson BA, Pinkerton CR, Shipley JM. The molecular pathology of small round-cell tumours—relevance to diagnosis, prognosis, and classification. *J Pathol.* 1996;178(2):116-121.
12. Meis-Kindblom JM, Stenman G, Kindblom LG. Differential diagnosis of small round cell tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13(3):213-241.
13. Parham DM, Dias P, Kelly DR, Rutledge JC, Houghton P. Desmin positivity in primitive neuroectodermal tumors of childhood. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(5):483-492.
14. Pathology and Genetics Tumors of Soft tissue and Bone, WHO, Edición 2002:298-300.
15. Pellin A, Boix J, Blesa JR, Noguera R, Carda C, Llombart-Bosch A. EWS/FLI-1 rearrangement in small round cell sarcomas of bone and soft tissue detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction amplification. *Eur J Cancer.* 1994;30A(6):827-831.
16. Peter M, Couturier J, Pacquement H, Michon J, Thomas G, Magdelenat H, et al. A new member of the ETS family fused to EWS in Ewing tumors. *Oncogene.* 1997;14(10):1159-1164.
17. Sorensen PH, Shimada H, Liu XF, Lim JF, Thomas G, Triche TJ. Biphenotypic sarcomas with myogenic and neural differentiation express the Ewing's sarcoma EWS/FLI1 fusion gene. *Cancer Res.* 1995;55(6):1385-1392.
18. Thorner P, Squire J, Chilton-MacNeil S, Marrano P, Bayani J, Malkin D, et al. Is the EWS/FLI-1 fusion transcript specific for Ewing sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor? A report of four cases showing this transcript in a wider range of tumor types. *Am J Pathol.* 1996;148(4):1125-1138.
19. Ushigome S, Shimoda T, Nikaido T, Nakamori K, Miyazawa Y, Shishikura A, et al. Primitive neuroectodermal tumors of bone and soft tissue. With reference to histologic differentiation in primary or metastatic foci. *Acta Pathol Jpn.* 1992;42(7):483-493.
20. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Douglass EC, Israel MA. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. *N Engl J Med.* 1984;311(9):584-585.