

TUMOR MALIGNO DE LA VAINA NEURAL PERIFÉRICA NEUROFIBROSARCOMA ESPORÁDICO DEL RETROPERITONEO RECTO-VESICAL REPORTE DE CASO

EUSEBIO E CONTRERAS BORREGO, HAROLDO ESTRADA LÓPEZ, CÉSAR REDONDO BERMÚDEZ, CARLOS BALLESTAS ALMARIO.

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, COLOMBIA.

RESUMEN

El tumor maligno de la vaina neural periférica (neurofibrosarcoma, Schwannoma maligno) es raro, 65 % asociado a neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von-Recklinhausen), 20 % - 50 % de supervivencia a 5 años y su localización retroperitoneal representa un reto quirúrgico y controversias respecto a radioterapia. Presentamos el caso de un hombre de 50 años, quien padeció un tumor de este tipo esporádico del retroperitoneo recto-vesical, resección con enfermedad residual macroscópica, quimioterapia (ifosfamida + doxorubicina) y supervivencia de 10 meses. La escasa respuesta al tratamiento convencional está motivando investigación clínica y traslacional en nuevas alternativas y multimodalidad.

PALABRAS CLAVE: Tumor, vaina neural periférica, neurofibrosarcoma, Schwannoma maligno, sarcoma, retroperitoneal.

SUMMARY

The malignant peripheral nerve sheath tumor (neurofibrosarcoma, malignant Schwannoma) is rare, the 65 % is associated with neurofibromatosis type 1 (Von-Recklinghausen disease), 20 % - 50 % of 5 years survival and retroperitoneal location represents a surgical challenge and controversies regarding for the use radiotherapy. We report the case of 50 years old man, who suffered sporadic type of this tumor of recto bladder retro peritoneum, resection with gross residual disease, chemotherapy (ifosfamide + doxorubicin) and survival of 10 months. The poor response to conventional treatment is encouraging clinical and translational research on new alternatives and multimodality.

KEY WORDS: Tumor, peripheral nerve sheath, neurofibrosarcoma, malignant Schwannoma, retroperitoneal sarcoma.

INTRODUCCIÓN

E

l tumor maligno de la vaina neural periférica (TMVNP, neurofibrosarcoma, neurosarcoma, schwannoma maligno) es un raro sarcoma de tejidos blandos, la mayoría de casos están asociados a neurofibromatosis tipo 1 (NF1, enfermedad de Von-Recklinhausen) y su localización retroperitoneal es muy particular⁽¹⁾. Describimos las características clínicas, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un hombre de 50 años con TMVNP esporádico (sin

Recibido: 25/06/2013 Revisado: 18/10/2013

Aceptado para publicación: 22/11/2013

Correspondencia: Eusebio Contreras, Sincelejo-
Colombia: calle 29 número 17-93.

E-mail: econtrerasborrego@unicartagena.edu.co

NF-1) del retroperitoneo recto-vesical. Además, revisamos la literatura al respecto.

CASO CLÍNICO

Masculino de 50 años, sin antecedentes familiares o patológicos, quien presentó disuria-polaquiuria, dolor abdominal y deposiciones acintadas; masa palpable en hipogastrio y al tacto rectal; PSA (antígeno prostático específico): 1,4 ng/mL. Rectoscopia evidenció compresión luminal extrínseca antero-lateral. Urosonografía exhibió lesión multiloculada de 8,5 cm y bordes irregulares en pared vesical postero-lateral izquierda. Cistoscopia insatisfactoria por angulación de uretra posterior. TAC (tomografía axial computarizada) reporta masa de 16 cm x 10 cm (desde promontorio del sacro hasta topografía prostática), desplazamiento vesical anterior y densidad heterogénea. Ultrasonografía transrectal evidenció lesión de 320 mL, de la cual se tomaron biopsias, cuyo estudio histopatológico reporta: fragmentos de músculo liso infiltrados por una proliferación de células hipercromáticas, ovales y fusiformes, dispuestas de manera poco cohesiva en pequeños haces, compatible con sarcoma estromal.

Resección por laparotomía medial infra-supraumbilical, masa sólida localizada en el retroperitoneo recto-vesical (fondo del saco de Douglas), de 1 100 g, 11 cm x 11 cm x 16 cm, consistencia cauchosa, forma bilobulada, superficie irregular, fina cápsula translúcida, formaciones quísticas de contenido seroso separadas por finos septos, aparentaba contener vesícula seminal izquierda y próstata, adherido recto del que se extrajo tercio proximal, adherida uretra de la que se extrajeron 2 cm, perforación tumoral, enfermedad residual macroscópica (R2), reconstrucción urinaria y colostomía de Hartman.

El estudio histopatológico del espécimen de resección reporta: proliferación de células redondas y fusiformes (Figura 1A-B) de cromatina granular (Figura 1C) con algunos nucléolos conspicuos y múltiples figuras de

mitosis, que se disponen en haces entrelazados infiltrando ampliamente fibras musculares lisas, zonas de células fusiformes (Figura 1D) y núcleos uniformes, lesiones quísticas tapizadas por epitelio cilíndrico de citología blanda y contenido hiper-eosinofílico, infiltración hasta submucosa rectal (Figura 1E), sin evidencia de tejido prostático, vesícula seminal normal; inmunohistoquímica positiva a vimentina/CD56/S100, negativa a CD117/CD34/queratinas/AML/cromogranina y Ki-67 20 %; hallazgos compatibles con sarcoma de la vaina neural periférica moderadamente diferenciado (G2).

Fueron administrados 6 ciclos de quimioterapia (ifosfamida + doxorubicina), con remisión

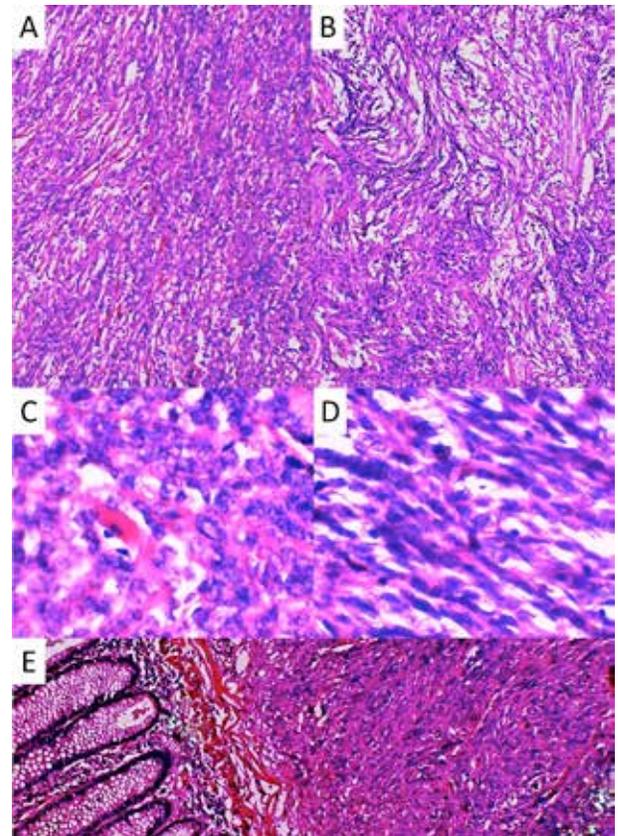


Figura 1.

completa según hallazgos en IMR (imagen por resonancia magnética), desaparición del dolor e incremento de peso. 10 meses después, IMR reporta densidad de tejidos blandos paravesicales y para-rectales de 11 cm x 11 cm x 11 cm, con compromiso de la cresta ilíaca izquierda. El paciente fue hospitalizado para resección tumoral y murió durante el preoperatorio por falla ventilatoria secundaria a neumonía nosocomial de curso muy agresivo.

DISCUSIÓN

Los TMVNPs representan 5 % de los sarcomas de tejido blando y 3 % de los sarcomas retroperitoneales^(1,2). La NF1 está asociada al 65 % de los casos y constituye 10 % de riesgo, además, los neurofibromas son 30 % precursores. La incidencia es indiferente al sexo, la edad de NF1-asociados y esporádicos oscila entre 30-40 y 60-70 años, respectivamente⁽²⁾.

La oncogénesis parece similar entre NF1-asociados y esporádicos, están involucradas células de Schwann o pluripotenciales de la cresta neural, cuya pérdida de heterocigosidad del gen-NF1 (cromosoma 17q11.2) cursa con inexpressión de neurofibromina, un supresor tumoral activado por la vía RAS. Además, la hiperactividad de PI3K-AKT está sindicada a formas NF1-asociadas y supresión de p53 a esporádicas⁽⁴⁾.

Los sarcomas retroperitoneales suelen manifestarse con discomfórt abdominal y masa palpable. La histopatología suele ser poco conclusiva; inmunohistoquímica con marcadores neurales (S100, CD56, PGP9.5 y nestina) permite el diagnóstico de TMVNP por exclusión^(5,6). Imágenes funcionales (PET-FDG) no son diferenciales respecto a tumores benignos del nervio periférico⁽⁴⁾.

La resección completa es el principal tratamiento del sarcoma retroperitoneal localizado, pueden lograrse márgenes negativos

e integridad en menos del 70 % de los casos por dificultad quirúrgica y relación tumoral con órganos y estructuras vitales, se están estudiando ventajas del manejo agresivo como resección en bloque o compartimental^(7,8).

La evidencia actual respecto a radioterapia para sarcomas retroperitoneales es insuficiente, controvertida y sugiere ventajas en control local y supervivencia libre de progresión (especialmente en enfermedad residual), sin embargo, es considerable la radio-toxicidad a órganos y estructuras vitales del retroperitoneo. El control local de TMVNPs se ha asociado a dosis mayores de 60 Gy^(3,9,10).

La quimioterapia estándar para TMVNP es ifosfamida + doxorubicina⁽¹¹⁾. Modelos animales con inhibidores de Aurora-quinasa-A demuestran inducción de diferenciación y regulación génica⁽¹²⁾. Estudios *in vitro* evidencian citotoxicidad con inhibidores de erbB + inductores de disfunción lisosomal⁽¹³⁾, marcaje pronóstico, atenuación de PI3K-AKT y disminución de proliferación-invasión-migración con inhibidores de IGF1R⁽¹⁴⁾. Hallazgos preclínicos con lovastatina + inhibidor de farnesyl-transferasa sugieren atenuación de RAS, arresto en G1 y activación de caspasas, sin toxicidad en células de Schwann sanas⁽⁴⁾.

La tasa de recurrencia de sarcomas retroperitoneales y TMVNPs es 26 %-49 % y 50 %-60 %, respectivamente. El seguimiento es más estricto en pacientes con peor diferenciación y la resección paliativa de recurrencias puede ofrecer calidad de vida. La supervivencia a 5 años con sarcomas retroperitoneales y TMVNPs es 50 %-60 % y 20 %-50 %, respectivamente^(3-5,10,15).

En conclusión, el TMVNP es un raro y agresivo sarcoma, cuya localización retroperitoneal representa un reto quirúrgico y tema de controversia respecto a control local. La escasa respuesta al tratamiento convencional está motivando investigación clínica y traslacional en nuevas alternativas y multimodalidad.

REFERENCIAS

1. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2(1):14.
2. LaFemina J, Qin LX, Moraco N, Antonescu CR, Fields RC, Crago AM, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):66-72.
3. Kolberg M, Holand M, Agesen T, Brekke HR, Liestøl K, Hall KS, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol.* 2013;15(2):135-147.
4. Katz D, Lazar A, Lev D. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): The clinical implications of cellular signaling pathways. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:30.
5. Strauss D, Hayes A, Thomas J. Retroperitoneal tumors: Review of management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(1):275-280.
6. Guo A, Liu A, Wei L, Song X. Malignant peripheral sheath nerve tumors: Differentiation patterns and immunohistochemical features: A mini-review and our new findings. *J Cancer.* 2012;3:303-309.
7. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):31-37.
8. Lochan R, Frech J, Manas D. Surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas: Aggressive re-resection of recurrent disease is possible. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(1):39-43.
9. Mohindra P, Neuman H, Kozak K. The role of radiation in retroperitoneal sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;33(6):2611-2618.
10. Paryani N, Zlotecki R, Swanson E, Morris CG, Grobmyer SR, Hochwald SN, et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1128-1134.
11. Kroep JR, Quali M, Gelderblom H, Le Cesne A, Dekker TJ, Van Glabbeke M, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: An EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol.* 2011;22(1):207-214.
12. Mohan P, Castellsague J, Jiang J, Allen K, Chen H, Nemirovsky O, et al. Genomic imbalance of HMMR/RHAMM regulates the sensitivity and response of malignant peripheral nerve sheath tumors cells to aurora kinase inhibition. *Oncotarget.* 2013;4:80-93.
13. Kohli L, Kaza N, Lavalley NJ, Turner KL, Byer S, Carroll SL, et al. The pan erbB inhibitor PD168393 enhances lysosomal dysfunction-induced apoptotic death in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *Neuro Oncol.* 2012;14(3):266-277.
14. Yang J, Ylipaa A, Sun Y, Zheng H, Chen K, Nykter M, et al. Genomic and molecular characterization of malignant peripheral sheath nerve tumor identifies the IGF1R pathway as a primary target for treatment. *Clin Cancer Res.* 2011;17(24):7563-7573.
15. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Soft tissue sarcoma (v3.2012). Disponible en: URL www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.