

Tumores de células redondas

Enrique de Alava

Programa de Patología Molecular.

Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca/CSIC

Salamanca

edealava@usal.es

1. Introducción

Mientras no se dispuso de un tratamiento adecuado para los tumores de células redondas, el diagnóstico de los mismos no necesitó ser particularmente preciso: se trataba en cualquier caso de tumores extraordinariamente letales. Hoy día, el diagnóstico anatomopatológico de dichas neoplasias es un auténtico reto, debido a su rareza y a su indiferenciación, pero también al hecho de que existen tratamientos eficaces y específicos para muchos de ellos, que han dejado de ser neoplasias letales.

2. Sarcoma de Ewing

La familia del tumor de Ewing (o, más brevemente, el sarcoma de Ewing) comprende el clásico sarcoma de Ewing óseo y de tejidos blandos, el tumor neuroectodérmico primitivo periférico (TNEP), el tumor de Askin, y otras variantes menos frecuentes. Es un tumor maligno constituido por una proliferación uniforme de células pequeñas y redondas que no producen matriz extracelular y que tienen una diferenciación neuroectodérmica parcial o evidente, que en su mayor parte aparecen en hueso o en los tejidos blandos, y en los que se detectan fusiones génicas que incluyen al gen EWS y a algún gen de la familia ETS de factores de transcripción.

Hasta hace poco tiempo, sin embargo, al sarcoma de Ewing y al TNEP se les consideraba tumores diferentes desde el punto de vista histogenético. Curiosamente ambos fueron descritos por primera vez en la ciudad de Nueva York, y con tres años de diferencia. James Ewing describió en 1921 un tumor indiferenciado en la diáfisis de los huesos largos que era radiosensible, y que él consideró de origen endotelial. Arthur Purdy Stout publicó en 1918 un tumor del nervio cubital, con características macroscópicas de un sarcoma, pero compuesto por células pequeñas y redondas formando rosetas, que él llamó con posterioridad 'neuroepitelioma', y que corresponde con lo que nosotros llamamos hoy TNEP.

Entre los datos que permitieron definir a la familia del tumor de Ewing encontramos, entre otros:

1. Se puede inducir en cultivos celulares de tumor de Ewing un grado de diferenciación neural variable.
2. Las células del sarcoma de Ewing y del TNEP comparten un alto nivel de expresión de la glicoproteína MIC2 p30/32 en la membrana plasmática.
3. Las técnicas de citogenética describieron idénticas translocaciones en el sarcoma de Ewing óseo, y en el TNEP, en 1983 y 1984, respectivamente. Estas translocaciones generan marcadores moleculares específicos: fusiones génicas que incluyen al gen EWS y a un factor de transcripción de la familia ETS (FLI1, ERG, ETV1, E1AF, y FEV.)

Datos clínicos

El tumor de Ewing es, por frecuencia, el segundo tumor pediátrico de hueso o partes blandas. Es más frecuente en pacientes entre los 10 y los 25 años, aunque existen casos bien documentados por encima de los 40 años. Se localiza sobre todo en las diáfisis de los huesos largos de las extremidades, pero alrededor de un tercio se observan en el esqueleto axial. Los síntomas más frecuentes son dolor e hinchazón (puede acompañarse de dilatación venosa y de aumento local de la temperatura). Con frecuencia estos síntomas se asocian a fiebre, anemia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular que pueden hacer sospechar una osteomielitis. Aproximadamente el 25% de los pacientes tienen metástasis detectables clínicamente en el momento del diagnóstico, aunque es muy probable que casi todos ellos tengan micro metástasis cuando se diagnostica la enfermedad porque la tasa de curación de la neoplasia empleando solo tratamiento local (cirugía y radioterapia) no superaba el 20%.

Macroscopía

Hoy día es insólito ver el aspecto macroscópico de un tumor de Ewing sin tratar, pues habitualmente se someten, previamente a la cirugía, a quimioterapia neoadyuvante. Clásicamente, el tumor es de color blanco-grisáceo, aspecto brillante y consistencia blanda aunque, con frecuencia, presenta áreas de hemorragia y de necrosis. Crece a partir de la medular, atraviesa la cortical, y frecuentemente se extiende a los tejidos blandos tras elevar el periostio. Este último fenómeno origina la formación de hueso reactivo en láminas paralelas a la superficie cortical. (Imagen radiológica en "piel de cebolla") o perpendiculares (imagen radiológica en "rayos de sol"). El componente del tumor en partes blandas puede ser grande, y de hecho el volumen tumoral es un parámetro pronóstico importante. Las piezas de resecciones de tumores tratados muestran cambios reparativos, como marcada esclerosis, y ensanchamiento del hueso, en muchas ocasiones sin restos de tumor viable.

Aspectos microscópicos

Está constituido por masas compactas de células pequeñas de aspecto uniforme que se hallan compartimentadas mediante finos tabiques conjuntivos. El núcleo de las células tumorales es redondeado, con cromatina fina. El citoplasma es escaso, pálido, de límites mal definidos y contiene abundante glucógeno, que se detecta con la técnica de PAS en más de la mitad de los casos, especialmente en los especímenes bien fijados. Sin embargo, como casi todos los demás tumores de células redondas muestran positividad con el PAS, esta característica no es útil para el diagnóstico diferencial. La tinción de reticulina muestra una ausencia de matriz entre las células tumorales.

Se ha descrito una variante de células grandes, también llamada atípica, que muestra un aspecto a bajo aumento similar al de los tumores de Ewing convencionales. La diferencia más llamativa se observa en los núcleos, que son más grandes e irregulares y muestran un gran nucléolo; habitualmente la tinción de PAS es negativa. Las características moleculares son similares, y no está demostrado que haya diferencias pronósticas con la variante convencional.

Los tumores de Ewing que poseen un mayor grado de diferenciación neural (*TNEP*) muestran rosetas de Homer-Wright, con una zona fibrilar central, sin luces vasculares, de modo similar a lo que se observa en el neuroblastoma. Sin embargo es más frecuente observar una disposición rosetoide (de rosetas mal formadas), centradas alrededor de espacios mal definidos. En cualquier caso expresan en mayor medida NSE o Leu-7 que las células del tumor de Ewing convencional. No hay criterios claros para definir el grado de diferenciación neural.

Algunos autores sugieren que el pronóstico del tumor de Ewing convencional pudiera ser mejor que el del TNEP, lo que haría necesaria la distinción entre ambos subtipos. Esto, no obstante, dista de estar claro, pues en dos series de pacientes tratados de manera homogénea, mientras que algunos autores siguen encontrando diferencias en una de ellas, en la otra no las encuentran. Parece que estas discrepancias se deben al uso de protocolos

terapéuticos diferentes, así como al hecho de que no hay criterios reproducibles para diferenciar un tumor de Ewing convencional de un TNEP.

Del mismo modo que en el osteosarcoma, las células tumorales muestran un grado variable de necrosis tras el tratamiento quimioterápico de inducción, y la proliferación tumoral queda reemplaza un tejido conjuntivo fibroso muy laxo. La necrosis tras el tratamiento se puede graduar según varios sistemas diferentes, y esto tiene valor pronóstico. Se han publicado varios sistemas de gradación. El propuesto por Salzer-Kuntschik y el de Huvos tienen 6 y 4 grados, respectivamente. Fueron diseñados inicialmente para el osteosarcoma, y evalúan el porcentaje de la superficie tumoral que muestra tumor viable. El sistema propuesto por el grupo de Bolonia evalúa, en cambio, la presencia o ausencia de nódulos tumorales a simple vista o al microscopio. Ambos tipos de protocolos parecen ofrecer resultados igualmente aceptables.

Inmunohistoquímica

CD99 es una glucoproteína de membrana plasmática, producto del gen MIC2. Se observa una intensa expresión con patrón de membrana en aproximadamente el 95% de los tumores de Ewing. La expresión de MIC2 carece de relación con las proteínas originadas por las translocaciones. De hecho la expresión de CD99 no es específica del tumor de Ewing, y se ha demostrado en una gran serie de tejidos normales y tumores, que incluyen otros tumores de células pequeñas y redondas. Por ejemplo, entre el 71% y el 93% de los linfomas linfoblásticos y leucemias linfoblásticas agudas expresan MIC2; 2 de 12 casos de osteosarcoma de células pequeñas, casi todos los condrosarcomas mesenquimales, entre un 10-25% de los rhabdomyosarcomas, y aproximadamente el 20% de los tumores desmoplásicos de células pequeñas y redondas. En éste último tumor, y en el rhabdomyosarcoma el patrón de tinción de CD99 es habitualmente citoplasmático, en contraste con el patrón de membrana que se observa en el tumor de Ewing. Es importante, no obstante, comentar que los neuroblastomas carecen de inmunorreactividad para CD99 en cualquier localización y grupo de edad. En conclusión, CD99 es un marcador sensible pero inespecífico de tumor de Ewing.

Diagnóstico Molecular

Las fusiones EWS-FLI1 se detectan en aproximadamente 85% de los tumores de Ewing; las EWS-ERG están presentes en 10% de los casos, mientras que un 3% corresponde a otros tipos de fusiones de EWS con un miembro de la familia ETS de factores de transcripción. Se trata de un dato específico de esta neoplasia ya que los estudios mediante PCR de otros tumores que podrían entrar en su diagnóstico diferencial, como los tumores neuroectodérmicos primitivos centrales, neuroblastomas, rhabdomyosarcomas, adamantinomas o tumores de células gigantes óseos. La detección molecular de fusiones génicas es muy útil cuando una muestra clínica contiene una cantidad limitada de tumor, cuando la morfología no es conclusiva, cuando el tumor de Ewing aparece en adultos, o en localizaciones poco frecuentes, como el riñón, la piel, o el pulmón.

Además de los factores pronósticos habituales en esta neoplasia (estadio, localización/volumen del tumor primario, edad y respuesta al tratamiento) hay estudios recientes que evalúan la contribución de la heterogeneidad molecular al pronóstico en el tumor de Ewing. Se ha comprobado que los pacientes con tumor de Ewing localizado que expresan el transcrito quimérico más común (EWS exón 7 unido a FLI1 exón 6) tienen mejor pronóstico que los que tienen cualquier otro tipo de fusión. Esto sugiere que la heterogeneidad en la estructura de los transcritos pueda definir de manera clara diferentes grupos de riesgo. La base biológica por la que se observan estas diferencias en pronóstico no está clara, aunque se ha demostrado que las diferentes fusiones génicas son factores de transcripción con diferente actividad activadora. Estos resultados han instado a la determinación del subtipo de fusión génica en los estudios clínicos prospectivos, en estos

momentos próximos a su finalización. No hay diferencias clínicas significativas entre los pacientes con EWS-FLI1 y EWS-ERG.

Estudio de enfermedad mínima residual

La RT-PCR permite la detección de números muy bajos de células tumorales circulantes o en médula ósea. Dado que las fusiones génicas son específicas, el método es potencialmente útil para la monitorización de enfermedad circulante o micrometastásica. Algunos autores encuentran que la detección de transcritos quiméricos en sangre periférica y/o médula ósea puede predecir la aparición de recidivas o un pronóstico adverso. Sin embargo, quedan muchas cuestiones técnicas, biológicas y clínicas por resolver, principalmente saber cuál es el significado clínico que hay que dar a la detección de dichas alteraciones moleculares, y si merece la pena o no cuantificar la enfermedad circulante o residual.

Aspectos de investigación traslacional (o de transferencia)

Desde el punto de vista de la investigación, existen varias razones que hacen del sarcoma de Ewing un paradigma de estudio de los tumores sólidos con translocaciones:

1. Primero, las fusiones génicas no sólo tienen valor diagnóstico, sino que son muy relevantes para la patogénia del tumor. Por ejemplo, las células fibroblásticas NIH3T3 que expresan EWS-FLI1 de manera estable son capaces de crecer en agar blando, en ausencia de suero y poseen capacidad de formar tumores en ratones atímicos. De forma paralela, la inactivación de EWS-FLI-1 mediante interferencia de ARN (RNAi) inhibe el fenotipo tumoral. Mediante la expresión forzada de EWS-FLI1 en diversos modelos celulares o su inhibición mediante sistemas de interferencia, se están descubriendo algunas dianas de la propia proteína quimérica, alguna con interés terapéutico
2. En segundo lugar, se han identificado más de 30 fusiones quiméricas en unos 15 sarcomas, un grupo de tumores en los que las fusiones génicas podrían desencadenar mecanismos patogénicos comunes a varios sarcomas.
3. El reto mayor desde el punto de vista clínico es la búsqueda ordenada de nuevas dianas terapéuticas cuya detección en muestras clínicas pueda estratificar grupos de pacientes con sarcomas. La baja tasa de respuesta del tumor de Ewing al tratamiento convencional ha originado una búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. En particular, mediante el empleo de ciertos fármacos específicos, se ha demostrado la relevancia de algunas moléculas en la señalización celular del tumor de Ewing. Destacan el bucle del (IGF-I) *Insulin-like growth factor I* y su correspondiente receptor (IGF1/IGF1R), y el del receptor *c-kit* y su ligando SCF. Entre otras moléculas implicadas en la señalización en el tumor de Ewing destaca mTOR, cuya fosforilación se puede inhibir con tratamiento mediante rapamicina. Sin embargo conviene comentar: (a) que las moléculas implicadas en señalización son numerosas, y actúan en forma de redes interconectadas y redundantes, lo que explica que el tratamiento con un fármaco dirigido contra una sola diana no sea habitualmente efectivo como monoterapia (b) que las moléculas implicadas son proteínas, a menudo con cambios post-transcripcionales y (c) que algunas de las proteínas implicadas en señalización en sarcomas lo hacen inducidas directamente por las oncoproteínas quiméricas producidas por las translocaciones, mientras que otras están siendo activadas por los bucles autocrinos previamente descritos. Esto quiere decir que la búsqueda de dianas terapéuticas en sarcomas debe comenzar mediante estudios de cribaje del proteoma, empleando modelos funcionales en los que se puedan bloquear (a) o bien las moléculas clave implicadas en señalización celular mediante fármacos específicos, o bien (b) la transcripción de las propias translocaciones, mediante sistemas de interferencia de ARN. La confirmación de dichos estudios previa a su introducción clínica debe poder realizarse mediante técnicas rutinarias, como la

inmunohistoquímica, en series bien caracterizadas de muestras tumorales obtenidas preferentemente a partir de redes cooperativas de trabajo y organizadas en forma de matrices tisulares.

4. La mayor limitación en la comprensión de la patogenia del tumor de Ewing es el desconocimiento de la célula en la que se origina la transformación celular. La expresión de EWS-FLI1 induce efectos diversos en diferentes modelos celulares lo que indica la necesidad de un contexto celular permisivo para la transformación. La caracterización de un contexto celular adecuado representa por tanto un hito clave para desarrollar un modelo coherente de sarcoma de Ewing donde poder estudiar los mecanismos de transformación. Además de comportarse como oncogén, la proteína quimérica determina el tipo de programa de diferenciación celular. En células del estroma de la médula ósea la transfección de EWS-FLI1 reprime los programas de diferenciación osteogénica y adipogénica. Sin embargo, en otros contextos celulares como las células de neuroblastoma, células Hela y rhabdomyosarcoma, la sobreexpresión de la proteína quimérica induce la adquisición de un fenotipo neural. Más recientemente la sobreexpresión de EWS-FLI1 en otra línea de rhabdomyosarcoma estimuló marcadores de cresta neural, lo que hace asumir que estos tumores podrían provenir de una célula con potencial de diferenciación primitiva. Por esta razón se han desarrollado diversos experimentos de transfección de EWS-FLI1 en células madre mesenquimales de médula ósea murina, observándose tumores muy similares a los tumores de Ewing humanos. Existen varios grupos que están intentado reproducir estos resultados en células madre mesenquimales de médula ósea de origen humano lo que, idealmente, debería ser el modelo perfecto.

3. Rhabdomyosarcoma

Existen dos tipos de rhabdomyosarcomas más prevalentes en la edad pediátrica, que son el rhabdomyosarcoma embrionario y el alveolar.

El rhabdomyosarcoma embrionario surge del mesodermo indiferenciado, y es común en la cabeza y el cuello (órbita, nasofaringe, cavidad oral y oído), tracto urogenital, retroperitoneo y el árbol biliar. Es más raro que surja en los tejidos blandos de las extremidades o de la piel. La edad típica de aparición oscila entre los 3 y 12 años.

Macroscópicamente el tumor está mal delimitado, es blanquecino y friable. Cuando crece debajo de una superficie mucosa como la vejiga, la vagina o las vías altas, lo hace en forma de masas polipoides que, por su parecido con los granos de uva se denominan clásicamente "sarcoma botrioides"; hoy se considera este cuadro anatomoclínico como un subtipo de rhabdomyosarcoma embrionario con mejor pronóstico, casi comparable al de los pólipos nasales alérgicos a los que semeja microscópicamente.

Al microscopio las células son fusiformes y pequeñas. Suelen tener un citoplasma denso y eosinófilo; a veces, en los casos mejor diferenciados se encuentran estriaciones transversales, pero esto no es lo más común y muchas veces hay que tener en cuenta otros hallazgos anatomopatológicos. Un dato que puede ayudar es la condensación celular alrededor de los vasos, dejando áreas de densidad celular más baja y de aspecto mixoide. Otro hallazgo, en esta ocasión típico de la variante botrioides, es la aparición de una capa de células indiferenciadas justo por debajo del epitelio de un órgano hueco; a este fenómeno se le denomina 'banda de Nicholson'. Algunos tumores son ligeramente anaplásicos, y están salpicados de células grandes e irregulares, pero esto no es lo habitual.

El pronóstico de un rhabdomioma embrionario es hoy día muy favorable, especialmente cuando no se observan metástasis. Éstas suelen darse en el pulmón, en tejidos blandos, superficies serosas o ganglios linfáticos. Esta última localización es más habitual en los tumores que surgen en la pelvis o en las extremidades. Además del subtipo botrioide, otro subtipo asociado a buen pronóstico es el llamado fusocelular, en el que las células tumorales se disponen en forma de haces largos o remolinos; este subtipo se origina frecuentemente en la región paratesticular.

El *rhabdomioma alveolar* se considera hoy día una entidad diferenciada. Surge en las extremidades (antebrazos) y en la pelvis, de niños mayores o adultos jóvenes (10-25 años). Microscópicamente es un tumor de células pequeñas y redondas adheridas a bandas de tejido conectivo; es muy frecuente observar el artefacto por el que las células se separan de las bandas conectivas, lo que da al tumor un aspecto alveolar, del que recibe el nombre. En algunos casos este artefacto no se observa, lo que da al rhabdomioma alveolar un patrón paradójicamente sólido; se trata de una variante particularmente difícil de diagnosticar, pues puede confundirse con muchas otras entidades tumorales presentes en este grupo de edad en estas localizaciones. Una ayuda para el diagnóstico es encontrar células gigantes y otra es que los núcleos son a veces ligeramente excéntricos y están rodeados por una escasa cantidad de citoplasma eosinofílico.

El pronóstico del rhabdomioma alveolar es mucho peor que el del embrionario, incluso con los tratamientos actuales. Los destinos metastásicos más frecuentes son el pulmón y el ganglio linfático.

El estudio de la ultraestructura es útil en el rhabdomioma porque permite detectar signos tempranos de diferenciación sarcomérica, como la presencia de bandas Z. El problema es que las muestras a estudiar requieren un tipo de fijación especial, lo que complica su aplicación a la rutina. Esto, unido a que otras técnicas especiales como la inmunohistoquímica o las técnicas de patología molecular se pueden realizar sobre material fijado en formol e incluido en parafina, hace que la microscopía electrónica esté cayendo gradualmente en el desuso.

La inmunohistoquímica se ha mostrado muy útil en el estudio de este tipo tumoral por la gran cantidad de anticuerpos más o menos específicos que están disponibles. Los más específicos son la miogenina y el MyoD1. Algunos tumores más diferenciados expresan desmina o actina, y sólo los mejor diferenciados expresan mioglobina.

Los rhabdomiomas alveolares se asocian de manera constante con las translocaciones t(2;13) y t(1;13), que originan respectivamente las fusiones génicas PAX3-FKHR y PAX7-FKHR. Estas últimas fusiones parecen caracterizar un grupo de pacientes con rhabdomioma alveolar de menor edad y mejor pronóstico. No se observan fusiones en el rhabdomioma embrionario. Las fusiones se detectan tanto en material citológico o parafinado (FISH) como en material congelado (RT-PCR).

4. Sarcoma sinovial

El sarcoma sinovial no se origina a partir del tejido sinovial (de hecho, casi nunca es intraarticular), y su nombre deriva de que algunas hendiduras presentes en tumores bifásicos están tapizadas por células que recuerdan vagamente a sinoviocitos. La presentación clínica del tumor cuenta con una edad media cercana a los 30-35 años, aunque no es excepcional en los niños, donde muestra cierta predominancia en varones, y con afectación de estructuras profundas en las extremidades. Cuando se presentan en

extremidades un diagnóstico diferencial común es el tumor maligno de las vainas de los nervios periféricos.

Además de los patrones morfológicos clásicos del sarcoma sinovial (bifásico, monofásico fusocelular y monofásico epitelioides –éste último muy infrecuente–), existe el sarcoma sinovial pobremente diferenciado. Existen tres variantes de sarcoma sinovial pobremente diferenciado que conviene conocer por su amplio diagnóstico diferencial: variante epitelioides de células grandes, variante fusocelular de alto grado, y, por último la variante de células pequeñas. Esta última tiene como principal diagnóstico diferencial un tumor de Ewing extraesquelético. La variante de células pequeñas, con respecto al resto de los sarcomas sinoviales, se caracteriza por tener con más frecuencia necrosis, una tasa mitótica superior a 10 mitosis por 10 campos de gran aumento, un patrón hemangiopericitoides, o invasión vascular. No es sorprendente, por tanto, que el pronóstico de la variante de células pequeñas sea una variante de especial mal pronóstico, y por eso merece la pena ser consciente de ella.

El patrón inmunohistoquímico es de ayuda para diferenciar el sarcoma sinovial de otros sarcomas fusocelulares porque identifica la expresión de marcadores epiteliales en hasta el 80% de los casos. Además de la clásica expresión de EMA y bcl2 se observa inmunorreactividad con cadherina E, queratinas de bajo peso (tipos 8 y 18), así como, de manera más específica, citoqueratinas 7 y 19. Precisamente estas dos últimas están ausentes en el tumor maligno de las vainas de los nervios periféricos (neurofibrosarcomas), lo que puede ayudar en ocasiones en este difícil diagnóstico diferencial. Además de una esperable reactividad para vimentina, numerosos sarcomas sinoviales expresan CD99, marcador característico del tumor de Ewing, lo que puede ser una fuente de problemas en el sarcoma sinovial poco diferenciado, que puede en ocasiones ser difícil de distinguir de un tumor de Ewing extraesquelético. Esta es una segunda razón para recordar esta variante.

La mayoría de los sarcomas de células pequeñas tienen translocaciones específicas que dan lugar a fusiones génicas. Estas alteraciones se pueden detectar en muestras anatomopatológicas mediante FISH y RT-PCR, respectivamente. La translocación t(X;18), asociada a fusiones SYT-SSX1 o SYT-SSX2, no es sólo útil para el diagnóstico, sino que además es probablemente un hecho básico para la patogenia del tumor, de manera análoga a lo que sucede en muchos otros sarcomas. Se considera que son específicas del sarcoma sinovial; los hallazgos aislados de dichas fusiones en tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (neurofibrosarcomas) no se han confirmado por numerosos investigadores y se consideran con escepticismo. Aunque la técnica de PCR con transcripción inversa es de elección cuando se cuenta con material congelado, también se puede emplear hibridación in situ con fluorescencia (FISH), especialmente útil en extensiones citológicas o en material de parafina. Se ha encontrado una clara asociación entre los tumores con patrón bifásico con los que tienen las fusiones SYT-SSX1, mientras que los tumores con SYT-SSX2 suelen ser monofásicos; la correlación de dichos tipos de fusiones con el pronóstico está menos clara. La gran mayoría de los sarcomas sinoviales (y sarcomas en general) se pueden diagnosticar sin problemas evaluando los datos clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos. En general, los estudios moleculares para hallar las fusiones génicas son especialmente útiles cuando un sarcoma sinovial aparece en localizaciones o edades poco habituales, como la infantil, o en las variantes poco diferenciadas, o más en general cuando se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros sarcomas fusocelulares, mesoteliomas, sarcomas de células redondas, mioepiteliomas de partes blandas o fibrosarcoma epitelioides.

5. Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas.

La primera serie publicada de TDCPR describe una peculiar neoplasia indiferenciada que habitualmente afecta a adolescentes varones, que se presenta clínicamente con una afectación peritoneal difusa. Histológicamente se observan células pequeñas y redondas dispuestas en nidos o trabéculas, separadas entre sí por un estroma desmoplásico. Inmunohistoquímicamente son polifenotípicos. Los estudios citogenéticos y moleculares que siguieron a esta descripción mostraron una translocación t(11;22)(p13;q12) que origina una fusión EWS-WT1 que se transcribe y traduce, por lo que sus productos pueden detectarse a nivel de RNA y como proteínas. Este tumor se diagnostica con una frecuencia creciente y, aunque la presencia de la translocación y fusión de EWS y WT1 son hallazgos constantes, hay un grado mayor de variabilidad clínica, histológica y molecular de lo que se había pensado originalmente.

6. Bibliografía recomendada

Castillero-Trejo Y, Eliazer S, Xiang L, J.A. R, Ilaria RL, Jr. Expression of the EWS/FLI-1 oncogene in murine primary bone-derived cells results in EWS/FLI-1-dependent, Ewing sarcoma-like tumors. *Cancer Research* 2005;65:8698-705.

de Alava E. Capítulo 4. Anatomía Patológica en Oncología Pediátrica. En Sierrasesumaga L, Antillón F, Eds. Tratado de Oncología Pediátrica. Pearson Educación, Madrid, 2006. ISBN: 10:84-205-4248-2

de Alava E, Gerald WL. Biology of Neoplasia. Ewing's sarcoma and related tumors. *Tumor biology and clinical applications. J Clin Oncol* 2000;18 204-213

Dehner L. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1-13.

Gerald WL, Ladanyi M, de Alava E, Cuatrecasas M, Kushner BH, LaQuaglia MP, Rosai J. Clinical, Pathologic, and Molecular Spectrum of Tumors Associated With t(11;22)(p13;q12): Desmoplastic Small Round-Cell Tumor and Its Variants. *J Clin Oncol* 1998; 16:3028-3036.

Llombart-Bosch A, Contesso G, Peydro-Olaya A. Histology, immunohistochemistry, and electron microscopy of small round cell tumors of bone. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:153-170.

Martins AS, Mackintosh C, Herrero Martín D, Campos M, Hernández T, Ordóñez JL, de Alava E. IGF1R pathway inhibition by ADW742, alone or in combination with Imatinib, doxorubicin or vincristine, is a novel therapeutic approach in Ewing Tumor. *Clinical Cancer Research* 2006 ;12:3532-40.

Riggi N, Cironi L, Provero P, Suva ML, Kaloulis K, Garcia-Echeverria C, Hoffmann F, Trumpp A, Stamenkovic I. Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Cancer Res* 2005;65:11459-68.

Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F, Sommelet-Olive D, Landman-Parker J, Bours D, Michon J, Delattre O. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized ewing tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:85-91.