

Tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET): a propósito de un caso

Gastrointestinal neuroectodermal tumor (GNET): a case

► Diego Mauricio González-Ramírez^{1,2}, Juan Carlos Velásquez^{1,2}, Yenni Andrea Quevedo-Morales¹, Carlos Eduardo Bonilla¹, Ricardo Elías Bruges¹

¹ Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

² Universidad El Bosque (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

El tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET) es una entidad extremadamente rara recientemente descrita en la literatura médica y que también es conocida con el nombre de tumor similar al sarcoma de células claras en el tracto gastrointestinal (CCSLGT) por su similitud morfológica y molecular con el sarcoma de células claras de tendones y aponeurosis (CCS), pero, dada la presencia de rearrreglos de gen EWSR1 y la diferenciación neuroectodérmica, se ha considerado por algunos autores más apropiado el término GNET.

Es una enfermedad con pobre pronóstico, alta tasa de recurrencia y casi siempre metastásica desde el diagnóstico, lo que contrasta con el comportamiento relativamente indolente del CSS. En nuestro conocimiento, existen menos de 50 casos reportados de esta patología y a la fecha este sería el primero con primario localizado en hígado y con sobrevida libre de recaída prolongada luego de manejo quirúrgico adecuado y quimioterapia adyuvante.

Palabras clave: Tumor neuroectodérmico primitivo, sarcoma de células claras.

Abstract

The gastrointestinal neuroectodermal tumor malignant (GNET) is an extremely rare entity recently described in the literature and is also known as tumor-like clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract (CCSLGT) for their morphological and molecular similarity clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (CCS). However, given the presence of rearrangements of EWSR1 gene and neuroectodermal differentiation, some authors has been considered GNET more appropriate term.

It is a disease with poor prognosis and high recurrence rate almost always metastatic from diagnosis in contrast to the relatively indolent behavior of CSS. To our knowledge there are fewer than 50 reported cases of this disease and to date this would be the first case located in primary liver and prolonged relapse-free survival after appropriate surgical management and adjuvant chemotherapy.

Keywords: Neuroectodermal tumors, primitive, sarcoma, clear cell.

Introducción

El tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET) o tumor similar al sarcoma de células claras en el tracto gastrointestinal (CCSLGT) es una neoplasia de rara presentación que se ha documentado, en orden de frecuencia, en las paredes del intestino delgado, estómago e intestino grueso; predomina en niños y adultos jóvenes^{1,2}. Se asocia a alta tasa de recurrencia, metástasis y muerte temprana³.

Puede compartir similitudes inmunofenotípicas con otros tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal,

como el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), sarcoma sinovial monofásico y melanoma metastásico o primario, todos estos con distintas aproximaciones terapéuticas y pronósticas, por lo cual es de vital importancia ampliar el conocimiento de esta patología.

A continuación, se presenta el primer caso diagnosticado en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y, en nuestro conocimiento, el primer caso publicado en Colombia; se resalta la importancia de otras herramientas no convencionales en sarcomas, como la citogenética molecular.

Recibido: 16/06/2015. **Aceptado:** 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 González et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como González DM, Velásquez JC, Quevedo YA, Bonilla CE, Bruges RE. Tumor neuroectodérmico gastrointestinal maligno (GNET): a propósito de un caso.

Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):38-41.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Diego Mauricio González. **Dirección:** Calle 1 N° 9-85 Bogotá, D.C. **Celular:** 320 691 2418.

Correo electrónico: dmaurogonzalez@gmail.com

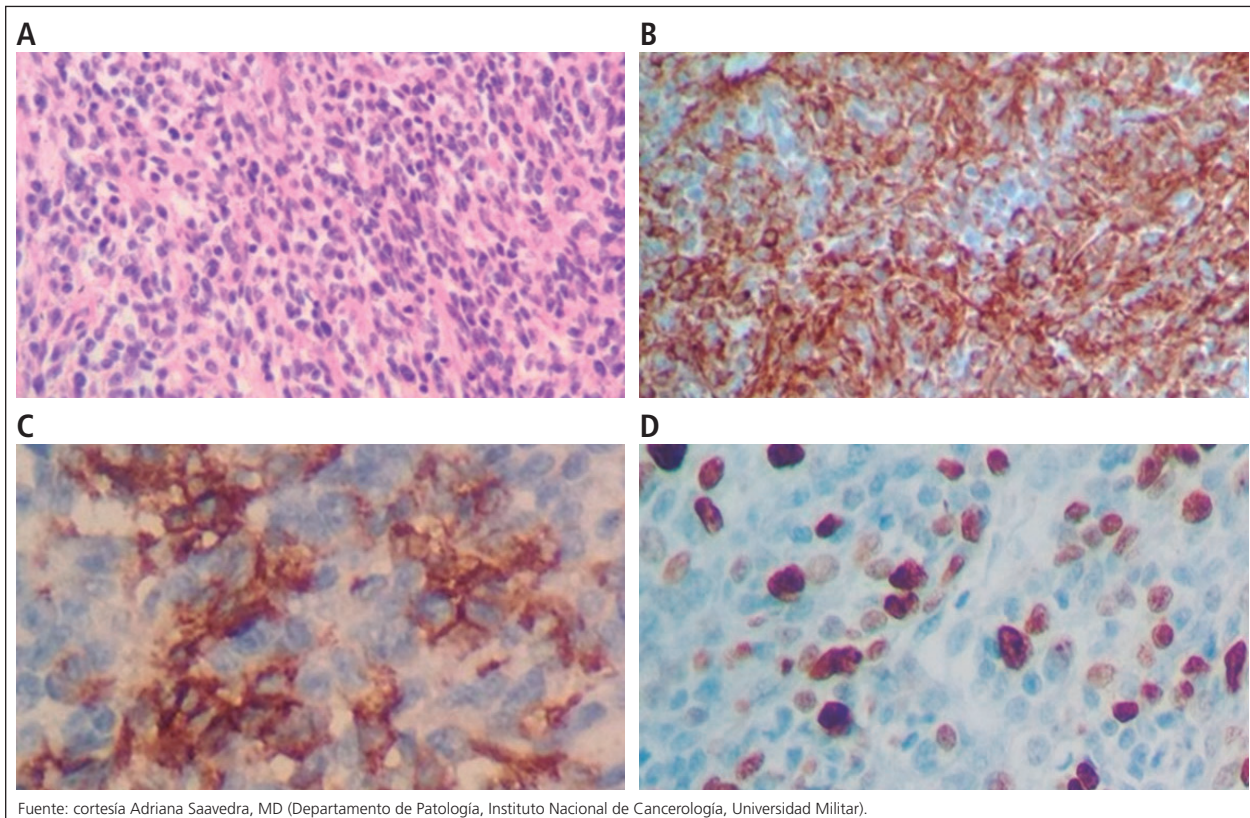
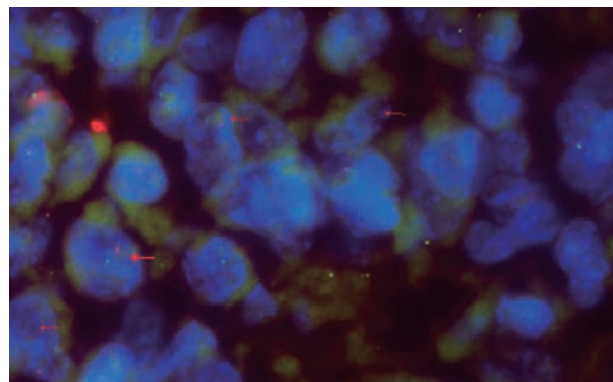


Figura 1. Patología e inmunohistoquímica de tumor en hígado (A: H/E. B: positividad CK8. C: positividad CD56. D: positividad CD99).

Descripción del caso clínico

Se trata de un hombre de 22 años de edad sin antecedente relevante que presenta un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por dolor abdominal difuso en hipocondrio derecho y pérdida de peso no explicable. Inician estudios en marzo de 2013, identificando masa única en lóbulo hepático izquierdo de 14 cm, realizan TAC de tórax y resonancia abdominopélvica sin alteración. Deciden llevar a hepatectomía izquierda más colecistectomía el 4 de abril de 2013. La descripción patológica inicial reporta tumor mal diferenciado de alto grado compatible con sarcoma de alto grado, con bordes de sección focalmente comprometidos, por lo cual se decidió iniciar quimioterapia adyuvante de cuatro ciclos protocolo MAI (mesna, doxorubicina, ifosfamida), recibéndola entre mayo de 2013 hasta julio de 2014; al finalizar el tratamiento, se lleva a cabo revaloración con PET-CT, que reporta áreas de aumento del metabolismo, pero baja intensidad (SUV 1,8) en lecho quirúrgico, sin elementos que sugieran recaída local o a distancia. En enero de 2014, se efectúan estudios de revaloración: TAC de abdomen, gammagrafía ósea, PET-CT, que no muestran signos de recaída.

La revaloración del protocolo por el servicio de patología del INC reporta tumor maligno de alto grado compatible con sarcoma sinovial, con el siguiente reporte de inmunohistoquímica (figura 1): positivo para CD34, CK8, C56, Ki67 alto, CD99, BCL-2 y negatividad para EMA, sinaptofinina, cromogranina, AML, desmina, CD31, CK7, CK20, AFP, CD10, calponina, CD117, DOG-1, FLI1, NSE y miogenina. Sugiere realizar FISH para t(X;18). Dada la dificultad diagnóstica de este tumor y considerando como diagnóstico diferencial el GNET, se solicitó



Fuente: cortesía Tatiana Indira Roncancio (Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología).

Figura 2. FISH Break Apart para rearrreglos de EWR1.

FISH Break Apart para rearrreglos EWS-1, siendo positivo este último (figura 2). No se dispone en la institución de sondas necesarias para realizar FISH en búsqueda de t(X;18). Para septiembre de 2014, el paciente continúa asintomático y sin evidencia de recaída.

Discusión

El término tumor similar al sarcoma de células claras en el tracto gastrointestinal fue descrito en el año 2003¹; inicialmente, fue nombrado 'tumor rico en osteoclastos del tracto gastrointestinal con características que recuerdan al sarcoma de células claras de partes blandas'. Es importante aclarar que un caso con hallazgos similares ya había sido descrito en 1985².

En el reporte original, era indispensable la presencia de células multinucleadas gigantes CD68 como marcador de diferenciación osteoclastica, pero los hallazgos histológicos se han ampliado y modificado³. A continuación, se describen los hallazgos reportados en la serie más grande publicada a la fecha:

- Localización principalmente en la submucosa o en la muscular propia y, en ocasiones, compromiso de la mucosa (ulceración 66%) del tracto gastrointestinal asociado a extensa necrosis.
- Presencia de nidos de células tumorales donde predomina apariencia epitelioide con actividad mitótica variable y, además, la presencia casi universal de positividad para S100^{4,5}, pero ausencia por inmunohistoquímica y estructural de diferenciación melanocítica (Melan-A y HMB45 negativo), y presencia de células gigantes multinucleadas similares al osteoclasto CD68 positivo en la mitad de los casos, a diferencia del reporte original.
- También, se describe la presencia casi universal de diferenciación neural/neuroectodérmica, por ejemplo, SOX-10 universalmente positivo y neuroendocrina: CD56 y sinaptofisina en el 70 y 56% de los casos, respectivamente. Aunque el CD99, marcador de diferenciación neuroectodérmica se describe como negativo, es importante reconocer que en esta misma serie solo se estudió el CD99 en 6 de 16 casos.
- Los marcadores de diferenciación epitelial AE1 y AE2 se consideran universalmente negativos, aunque reportaron que un caso fue positivo para CAM 5.2 (coctel de CK8 y C18); sin embargo, esta última inmunohistoquímica se realizó en 8 de 16 casos.

- Presencia casi universal de rearrreglos del gen EWS1; solo en un caso no se demostraron rearrreglos de este gen mediante técnica FISH Break Apart. Los rearrreglos documentados fueron la formación de quiméricos de fusión con ATF1 (50%) y CREB1 (25%).

A la fecha, se desconoce el origen de este tipo de neoplasia, pero los datos anteriores, sumados a análisis ultraestructurales que han identificado diferenciación neural^{3,6,7}, sugieren que el precursor es de linaje neuroectodérmico; por esto, algunos autores consideran más apropiado el termino GNET^{3,8}. No debe confundirse con el diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastrointestinales, que corresponde a una patología completamente distinta⁹.

En nuestro conocimiento, existen menos de 50 casos reportados de esta patología. Afecta principalmente a adultos de edad media y los sitios de presentación más frecuentes son las paredes del intestino delgado, estómago e intestino grueso; al momento del diagnóstico casi siempre es metastásico y se asocia con alta tasa de recurrencia, metástasis y muerte temprana, con medianas de supervivencia de 32 meses³. Los diagnósticos diferenciales más importantes son el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), melanoma metastásico o primario y sarcoma sinovial monofásico (SS).

La inmunohistoquímica tiene un papel fundamental en el diagnóstico diferencial con GIST¹⁰, ya que este último expresa CD117, DOG-1 y CD34, y la positividad para Melan-A y HMB45 en el melanoma.

Existen pocos casos SS monofásico primario de hígado y/o pared intestinal^{13,14}. Estos tumores son muy similares a GNET desde el punto de vista morfológico. Se propone búsqueda de marcadores de diferenciación epitelial, pues son casi siempre negativos en GNET³, aunque se describen casos de positividad, especialmente para CAM 5.2^{3,15,16}. Otro marcador de diferenciación mesenquimal, como es S100, que apoyaría el GNET, no excluye el diagnóstico de SS, ya que puede ser positivo hasta en un 30% de los casos¹⁸. La fuerte expresión de BCL-2, que sugiere fuertemente el diagnóstico de SS, también puede ser positiva en casos de GNET¹⁸. Existen reportes que refieren que la negatividad de CD99 y la positividad de SOX 10 apoyarían el diagnóstico de GNET sobre SS¹⁸, pero también se ha descrito positividad de CD99 en GNET¹⁹. Por lo anterior, es indispensable hacer estudios citogenéticos para la búsqueda de rearrreglos

t(X;18), que apoyan el diagnóstico de SS y de rearrreglos del EWSR1, que favorecen el diagnóstico de GNET.

Este es el primer caso de GNET en el INC y posiblemente corresponda al primer caso reportado en Colombia. A nivel internacional, en nuestro conocimiento, sería el primer caso reportado de GNET primario de hígado^{3,20}, puesto que se descartó de manera racional compromiso en otros sitios. El diagnóstico inicial fue SS, apoyándose en marcadores de diferenciación epitelial (CD8) neuroectodérmica (CD99) y neuroendocrina (CD56), junto con positividad de BCL-2, los cuales, como se discutió previamente, también pueden ser positivos en GNET; por esto, es indispensable la realización del FISH.

Se reporta sobrevida prolongada comparándola con series previas³, lo que puede sugerir una conducta terapéutica como la adoptada en este paciente (resección de tumor primario y quimioterapia adyuvante), pero a la fecha no existe consenso definitivo en este punto²¹. Actualmente, se está explorando la posibilidad de terapia sistémica mediante modulación de c-Met, ya que las proteínas de fusión formadas activan esta vía²². Se están realizando estudios clínicos con inhibidores tirosinquinasa^{23,24}.

Referencias

1. Zambrano E, Reyes-Mugica M, Franchi A, Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol.* 2003;11(2):75-81.
2. Alpers CE, Beckstead JH. Malignant neuroendocrine tumor of the jejunum with osteoclast-like giant cells. Enzyme histochemistry distinguishes tumor cells from giant cells. *Am J Surg Pathol.* 1985;9(1):57-64.
3. Stockman DL, Miettinen M, Suster S, Spagnolo D, Domínguez-Malagon H, Hornick JL, et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):857-68.
4. Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res.* 2006;12(18):5356-62.
5. Balkaransingh P, Saad SA, Govil SC, Thind PK, Ballance CM, Weiss AR. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract presenting as a second malignant neoplasm following neuroblastoma in infancy. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(3):481-2.
6. Donner LR, Trompler RA, Dobin S. Clear cell sarcoma of the ileum: the crucial role of cytogenetics for the diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(1):121-4.
7. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Sciot R, Vlasveld T, den Butter B, Hagemeyer A, et al. Clear cell sarcoma of the stomach. *Histopathology.* 2002;41(6):526-30.
8. Bridge JA, Borek DA, Neff JR, Huntrakoon M. Chromosomal abnormalities in clear cell sarcoma. Implications for histogenesis. *Am J Clin Pathol.* 1990;93(1):26-31.
9. Zafar SF, Patil DH, Kauh JS, Adsay V, Kooby DA, Brucher E, et al. Neuroendocrine tumors (NET) of the gastrointestinal tract: experience at Winship Cancer Institute of Emory University. *J Clin Oncol.* 2012;30(15).
10. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1401-8.
11. Zhang Q, Wang H, Ren L, Qi X, Liu F, Zhang D. Primary synovial sarcoma of the prostate metastatic to the liver and lung: a case report. *World J Surg Oncol.* 2014;12:194.
12. Srivastava A, Nielsen PG, Dal Cin P, Rosenberg AE. Monophasic synovial sarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(8):1047-9.
13. Holla P, Hafez GR, Slukvin I, Kalayoglu M. Synovial sarcoma, a primary liver tumor--a case report. *Pathol Res Pract.* 2006;202(5):385-7.
14. Makhlof HR, Ahrens W, Agarwal B, Dow N, Marshalleck JJ, Lee EL, et al. Synovial sarcoma of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):275-81.
15. Donner LR, Trompler RA, Dovin S. Clear cell sarcoma of the ileum: the crucial role of cytogenetics for the diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(1):121-4.
16. Abdulkader I, Cameselle-Tejero J, de Alava E, Ruiz-Ponte C, Used-Aznar MM, Forteza J. Intestinal clear cell sarcoma with melanocytic differentiation and EWS [corrected] rearrangement: report of a case. *Int J Surg Pathol.* 2008;16(2):189-93.
17. Suárez-Vilela D, Izquierdo FM, Tojo-Ramallo S, Riera-Velasco JR, Escobar-Stein J. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor showing overlapped immunophenotype with synovial sarcoma: CD99 and SOX10 antibodies are useful in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(12):1905-8.
18. Guillou LW, Kraus MD, Dei Tos AP, Fletcher CD. S-100 protein reactivity in synovial sarcomas--a potentially frequent diagnostic pitfall. Immunohistochemical analysis of 100 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 1996;4:167-75.
19. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Sciot R, Vlasveld T, den Butter B, Hagemeyer A, et al. Clear cell sarcoma of the stomach. *Histopathology.* 2002;41(6):526-30.
20. Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5356-62.
21. Thway K, Judson I, Fisher C. Clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract, presenting as a second malignancy after childhood hepatoblastoma. *Case Rep Med* 2014;2014:984369.
22. Davis IJ, McFadden AW, Zhang Y, Coxon A, Burgess TL, Wagner AJ, et al. Identification of the receptor tyrosine kinase c-Met and its ligand, hepatocyte growth factor, as therapeutic targets in clear cell sarcoma. *Cancer Res* 2010;70(2):639-45.
23. Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG, Choy E, Rosen L, Pappo A, et al. Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. *Cancer* 2012;118(23):5894-902.
24. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524926>