

Universidad Internacional de La Rioja  
Facultad de Ciencias de la Salud

Máster Universitario en Avances en Oncología y  
Hematología Pediátricas

Sarcomas Ewing-like:  
características moleculares, diagnóstico y  
tratamiento.

Trabajo fin de estudio presentado por:	Belén Valcárcel Ruescas
Tipo de trabajo:	Revisión sistemática
Director/a:	Dra. Ana Isabel Benito Bernal
Fecha:	13/09/2021

## Resumen

**Introducción:** Los sarcomas Ewing-like constituyen un conjunto de tumores agresivos de huesos y tejidos blandos propios de adolescentes y adultos jóvenes. Aunque actualmente se engloban dentro de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing, carecen de las anomalías moleculares patognomónicas del sarcoma de Ewing clásico.

**Objetivos:** Revisar los conocimientos actuales sobre el diagnóstico, características moleculares, enfoque terapéutico y pronóstico de los sarcomas Ewing-like.

**Material y métodos:** Se realiza una revisión sistemática de la literatura mediante el análisis de 38 artículos originales sobre los sarcomas Ewing-like, publicados entre 2009 y 2021 y localizados en la base de datos PUBMED.

**Resultados:** Los avances en las técnicas de diagnóstico molecular han permitido la caracterización de diversos subtipos de sarcomas Ewing-like. Entre las variantes moleculares mejor conocidas se encuentran los reordenamientos CIC y BCOR, con pronóstico y comportamiento clínico propios.

**Conclusiones:** Los sarcomas Ewing-like agrupan varios subtipos tumorales, cada uno de ellos con características únicas que los diferencian de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing.

**Palabras clave:** sarcomas Ewing-like, sarcoma de células redondas indiferenciado, BCOR–CCNB3, CIC–DUX4.

## Abstract

**Introduction:** Ewing-like sarcomas are a group of aggressive bone and soft tissue tumors typical of teenagers and young adults. Usually these entities are described within the Ewing sarcoma family tumors, but they lack the pathognomonic molecular abnormalities of classic Ewing's sarcoma.

**Objectives:** To review the current knowledge regarding diagnosis, therapeutic approach and prognosis of Ewing-like sarcomas.

**Material and methods:** A systematic review is carried out analyzing 38 original papers focused on the Ewing-like sarcomas, published between 2009 and 2021, and identified in PUBMED database.

**Results:** The advances in molecular diagnostic methods have allowed the identification of various subtypes of Ewing-like sarcomas. The CIC and BCOR rearrangements are the best characterized molecular variants, harboring individual clinical behaviour and outcomes.

**Conclusions:** Ewing-like sarcomas are entities with unique characteristics that makes them different from the other tumors of the Ewing sarcoma family.

**Keywords:** Ewing-like sarcoma, undifferentiated small round cell sarcoma, BCOR–CCNB3, CIC–DUX4.

## Índice de contenidos

1. Introducción .....	5
2. Objetivos .....	6
2.1. Objetivo general .....	6
2.2. Objetivos específicos .....	6
3. Material y métodos .....	6
4. Resultados .....	7
4.1. Sarcomas Ewing-like. Similitudes y diferencias con el sarcoma de Ewing clásico. ....	7
4.2. Sarcomas Ewing-like con reordenamiento en el gen de fusión CIC. ....	9
4.3. Sarcomas Ewing-like con reordenamientos en el gen de fusión BCOR. ....	12
4.4. Sarcomas con fusiones de EWSR1 con genes no pertenecientes a la familia ETS .....	16
4.5. Sarcomas de células redondas indiferenciados/no clasificados.....	17
5. Discusión .....	18
6. Conclusiones .....	18
7. Referencias bibliográficas .....	21

## 1. Introducción

Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFEw) engloban una serie de neoplasias de células redondas pequeñas y azules de origen neuroectodérmico, siendo el sarcoma de Ewing (SE) el subtipo más frecuente y menos diferenciado de este grupo.

En los últimos años se han incluido dentro de los TFEw nuevos subtipos histológicos denominados sarcomas “Ewing-like” (SEL) (1).

Los SEL constituyen un conjunto de tumores agresivos de huesos y tejidos blandos propios de adolescentes y adultos jóvenes (2,3). Son sarcomas de células pequeñas redondas y azules, con algunas características similares al SE (4) pero con morfología e inmunohistoquímica inespecíficas (5). Su diagnóstico se basa en la integración de los hallazgos clínico-radiológicos, histológicos e inmunohistoquímicos, así como en la presencia de alteraciones moleculares específicas. Aunque se clasifican dentro de la familia de los SE, carecen de las anomalías genéticas moleculares patognomónicas del SE clásico, como es la translocación entre un gen de la familia TET (*formada por las proteínas Translocated in liposarcoma (TLS), Ewing sarcoma (ES) y TATA-binding protein-associated factor 15 (TAF15)*), de unión a ARN (*Ewing Sarcoma RNA-binding protein 1 (EWSR1) o Translocated in Liposarcoma/Fusion (FUS)*) con un gen de la familia de transcripción ETS (*E26-transformación-específica*): FLI1, ERG, ETV1, ETV4 o FEV (6,7).

La aparición y desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva ha permitido la identificación de subtipos diferenciados de SEL (3,4), caracterizados por la presencia de translocaciones cromosómicas específicas y con comportamiento clínico propio (3,6).

En la presente revisión se describen los conocimientos actuales sobre las características clínicas y moleculares de los SEL, especialmente de los subtipos definidos por los reordenamientos en el gen represor transcripcional capicúa (CIC) y Bcl6 co-represor (BCOR) (8–12), así como sus diferencias con el SE clásico. La caracterización precisa de estos sarcomas tendrá en el futuro un impacto significativo en su diagnóstico y manejo terapéutico.

## 2. Objetivos

### 2. 1. Objetivo general

Proporcionar una visión actualizada sobre los conocimientos publicados en la literatura acerca de los SEL y sus subtipos: sarcomas con fusiones EWSR1 con genes no pertenecientes a la familia ETS, reordenamientos CIC, reordenamientos BCOR y sarcomas de células redondas indiferenciados.

### 2.2. Objetivos específicos

**2.2.1.** Revisar la información disponible sobre las nuevas estrategias de diagnóstico molecular que han permitido una mejor caracterización de este raro y heterogéneo grupo de tumores.

**2.2.2.** Analizar la implicación pronóstica de dichas alteraciones moleculares estudiando el comportamiento clínico y el enfoque terapéutico de cada uno de los SEL.

## 3. Material y métodos

Se realiza una revisión sistemática de la literatura tras la búsqueda exhaustiva, objetiva y reproducible de trabajos originales sobre los SEL en la base de datos PUBMED. Se usaron los términos “Ewing-like sarcoma” y “undifferentiated small round cell sarcoma”, limitando la búsqueda a publicaciones de los últimos 12 años, revisiones, guías, artículos originales y ensayos clínicos. En una primera fase de revisión general se incluyeron todos los estudios publicados entre 2009 y 2021 en inglés o español sobre SEL referentes a su diagnóstico y características moleculares. Se excluyeron los estudios sobre aspectos específicos de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento del SE clásico. Tras la lectura de los títulos y resúmenes se eliminaron los artículos duplicados y los que no se correspondían con el objeto de la revisión. En un segundo cribado se incorporaron los estudios encontrados mediante una búsqueda manual y finalmente se seleccionaron los artículos de estudios secundarios para su análisis pormenorizado. Así, se seleccionaron 38 artículos en inglés ajustados al enfoque del estudio y considerados relevantes para los objetivos planteados

(Figura 1).

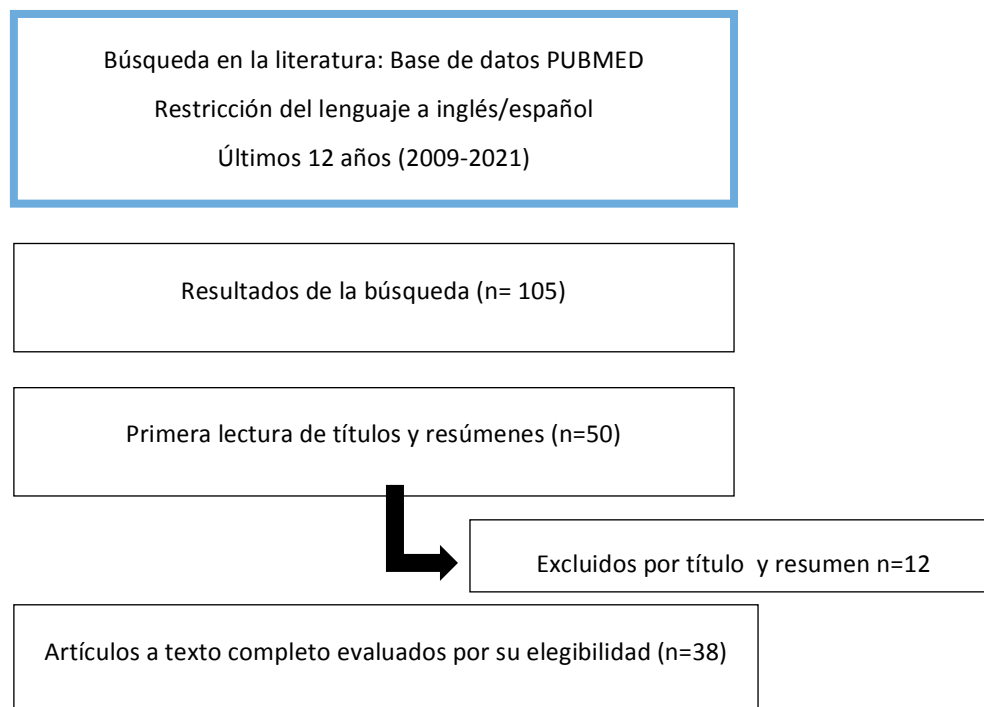


Figura 1. Diagrama de búsqueda de artículos en PUBMED.

## 4. Resultados

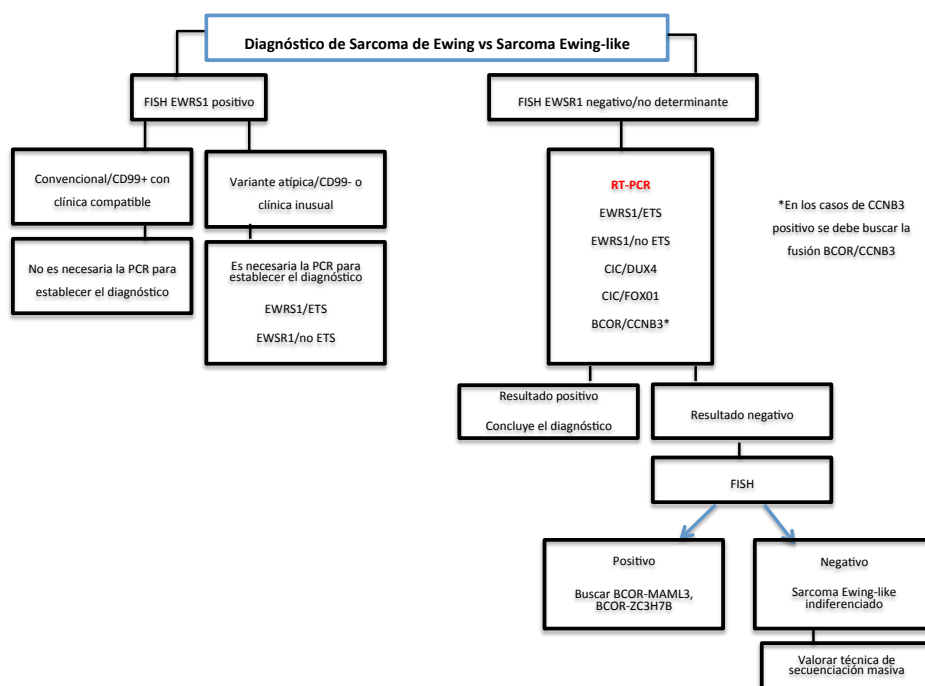
### 4.1. Sarcomas Ewing-like. Similitudes y diferencias con el sarcoma de Ewing clásico

El SE clásico constituye el segundo tumor óseo primario más frecuente en niños y adolescentes, representando el 2,9% de todos los cánceres infantiles (13). Se caracteriza por la presencia de translocaciones cromosómicas que originan genes de fusión entre el gen EWSR1 y diferentes miembros de la familia de factores de transcripción ETS, principalmente FLI1 (factor de transcripción *friend leukemia integration 1*). El gen de fusión resultante, EWS-FLI1, es un factor de transcripción aberrante que desempeña un papel central en el origen del SE regulando la transcripción de otros genes diana.

Los SEL, englobados dentro de la familia de “sarcomas de células redondas, pequeñas e indiferenciados” presentan similitudes morfológicas con el SE (7) pero carecen de lo fundamental para reconocerlos como tal, esto es, el reordenamiento del gen EWSR1 con

un gen de la familia ETS (14). En conjunto, representan la segunda categoría más frecuente de sarcomas de células redondas (11%), tras el SE (80%) (3). Considerando la superposición morfológica con el SE clásico y la relativamente reciente descripción de estas entidades, el análisis molecular es mandatorio para diagnosticar estas neoplasias con certeza (15,16).

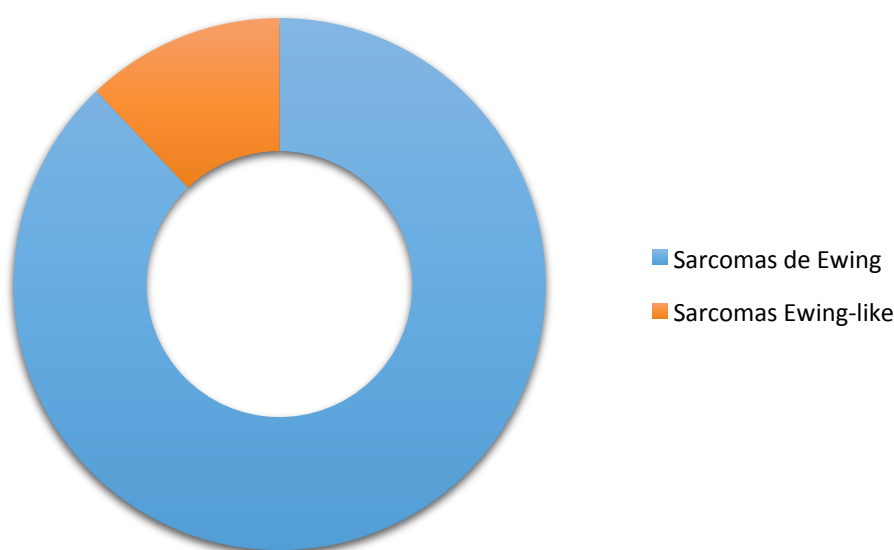
En general, el primer paso para realizar el diagnóstico molecular de un TFEw con reordenamiento EWSR1 se basa en la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH), aunque sus resultados no siempre son concluyentes. En este contexto, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) será la siguiente prueba a realizar, particularmente en aquellos TFEw con histología atípica (células grandes, fusiformes o pleomórficas), localización inusual o presentación clínica o radiológica poco común. En aquellos casos en los que el diagnóstico no sea concluyente sería fundamental poder realizar un cribado con técnicas de secuenciación masiva NGS (next generation sequencing). En la *Figura 2* se describe el algoritmo diagnóstico propuesto por *Machado I et al.* (17).



**Figura 2. Diagnóstico molecular de los Tumores de la familia de Ewing y sarcomas Ewing-like.** Adaptado de *Machado I et al.* (17).



Los avances en las técnicas de diagnóstico molecular de los últimos años han permitido la caracterización cada vez más precisa de los SEL. Aunque en la Clasificación de la OMS de 2013 aún no se reconocen como subtipos independientes de sarcoma (3), en la próxima edición se subclasificarán en cuatro categorías (11,18): sarcomas con reordenamientos CIC, sarcomas con reordenamientos BCOR, sarcomas con fusiones de EWSR1 con genes no pertenecientes a la familia ETS y sarcomas de células redondas indiferenciados/no clasificados (3,7). La Figura 3 ilustra la frecuencia de cada uno de estos sarcomas.



**Figura 3. Frecuencia de los SEL con respecto al SE (3,19,20).**

La integración de los aspectos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares garantizará una mejor precisión en el diagnóstico de la mayoría de los SEL en el futuro (17). En las *Tablas 1 y 2* se resumen las características fundamentales de los TFEw y de los SEL.

## **4.2. Sarcomas Ewing-like con reordenamiento en el gen de fusión CIC**

### **4.2.1. Generalidades**

Caracterizados por primera vez en 2006 por *Kawamura-Saito et al.* (21,22), los sarcomas con reordenamientos CIC constituyen el tipo más frecuente de SEL (*Figura 3*) (3). Estos tumores presentan reordenamientos recurrentes del gen CIC ubicado en el cromosoma

19p13.2 (*Tabla 2*) (3,23,24). Los reordenamientos CIC representan el segundo evento genético más frecuente presente en los sarcomas de células redondas tras las translocaciones EWSR1, observándose fusiones en CIC en un 66% de los pacientes EWSR1 negativos (24).

#### **4.2.2. Mecanismo de acción**

CIC codifica un gen represor de la transcripción ubicado en el cromosoma 19p13.2, siendo DUX4 su compañero de fusión más común (3,25). DUX4 (*Double Homeobox 4*) constituye un gen homodominio doble, que contiene una secuencia de repetición en tándem de 3.3 kb ubicada en las regiones subteloméricas de los brazos largos de los cromosomas 4 y 10. CIC puede fusionarse con DUX4 en 4q35 o en 10q26, dando lugar a las translocaciones t(4; 19) (q35; q13) y t(10; 19) (q26; q13). La proteína quimérica CIC-DUX4 actúa como factor de transcripción oncogénico al inducir la regulación positiva del activador potenciador del gen poliovirus 3 (PEA3) que regula la transcripción de los fibroblastos (3,26). PEA3 es parte de la familia de factores de transcripción relacionados con ETS que incluyen ETV4 (*ETS Translocation Variant 4*), también conocido como E1AF o PEA3 (21). Otras fusiones reconocidas alternativas a DUX4 han sido FOXO4 (proteína *Forkhead Box O4*) (27), identificado más recientemente, y NUTM1 (*NUT midline carcinoma family member 1*) (28).

#### **4.2.3. Características clínico-radiológicas**

Los sarcomas con reordenamiento del gen CIC afectan a pacientes dentro de un amplio rango de edad (desde los 6 hasta los 81 años), pero con mayor frecuencia se presentan en el adulto joven, en la 3ª – 4ª década de la vida, y con una leve predilección por el sexo masculino (*Tabla 1*) (8,23,26,29).

Estos sarcomas se localizan principalmente en tejidos blandos profundos, objetivándose en el 59% de los casos en las extremidades (*Tabla 1*) (23,26). También se pueden encontrar en tejidos blandos superficiales y en vísceras (3,23). La localización primaria ósea es rara, observándose en menos del 5%, lo que lo diferencia del SE clásico, aunque es un lugar de diseminación habitual. La frecuencia de metástasis al diagnóstico es elevada, siendo en algunas series de hasta el 59%, con localización habitual en los pulmones hasta en un 41%

de los casos (26). Desde el punto de vista radiológico no presenta características específicas. La hemorragia y la necrosis intratumorales son habituales (29).

#### **4.2.4. Características microscópicas**

Los sarcomas con reordenamiento CIC son sarcomas de células redondas con un aspecto menos monomórfico que el del SE, aunque pueden ser focalmente indistinguibles. Las células tumorales varían desde células pequeñas a medianas con bordes mal definidos y amplio citoplasma eosinófilo (*Tabla 2*). Sus núcleos son relativamente heterogéneos con variaciones en tamaño y forma, mostrando de forma habitual cromatina gruesa salpicada de distintos nucléolos. En su mayoría, las células tumorales están dispuestas en láminas sólidas. La formación de rosetas es poco común y hay un estroma intermedio mínimo, con cambios mixoides estromales frecuentes, también con necrosis y hemorragia. Su índice mitótico es elevado (3,23).

#### **4.2.5. Características inmunohistoquímicas**

La tinción de membrana de CD99 está presente hasta en un 85% de los casos, de forma heterogénea y en su mayoría focal, lo que contrasta con la tinción difusa propia de la mayoría de los SE (*Tabla 2*) (3,23). ETV4 se expresa de forma difusa en el 93% de los casos, siendo rara su negatividad (3,5%). A pesar de ello, su presencia o ausencia no son específicas, pues se tiñe focalmente en el 10% de SE y ocasionalmente en tumores desmoplásicos pequeños, rabdomiosarcomas y melanomas.

*ERG* (*V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog*) y *FLI1* se expresan frecuentemente pero no son útiles para discriminar entre los sarcomas con reordenamientos en el gen CIC y el SE (23). La expresión del gen *SWT1* (gen supresor del Tumor de Wilms) nuclear se ha reportado en el 75% de los casos mientras que la expresión focal de desmina, proteína S100, MUC4, antígeno de membrana epitelial (EMA), citoqueratinas, y calretinina se observan ocasionalmente. Sin embargo, la inmunotinción de DUX4 se ha señalado como un marcador sensible para tumores asociados con fusiones CIC-DUX4 (22).

#### **4.2.6. Diagnóstico anatomopatológico**

Para el diagnóstico definitivo se requiere la confirmación del reordenamiento de CIC en el estudio molecular mediante las técnicas de citogenética convencional, FISH y RT-PCR (Figura 2) (26,30,31). RT-PCR puede identificar la fusión de transcripción CIC-DUX4, ya que hay pocas variaciones en las posiciones de los puntos de corte genómicos. Sin embargo, esta técnica puede arrojar resultados falsos negativos si la posición de los puntos de corte genómicos varían o si participan genes de fusión alternativos (3,25,32).

En cuanto a su diagnóstico diferencial (3,7) el SE representa el principal tumor a tener en cuenta. Otros como el condrosarcoma mixoide extraesquelético, el fibrosarcoma epitelioidesclerosante, el sarcoma sinovial, el sarcoma torácico SMARCA4 negativo o el angiosarcoma epitelioides pueden generar dudas diagnósticas. El cribado molecular será necesario para confirmar definitivamente el diagnóstico.

#### **4.2.7. Pronóstico y manejo terapéutico**

A pesar de que los datos clínicos aún son limitados, principalmente basados en pequeñas series retrospectivas (23,24), estos tumores han mostrado un curso más agresivo, con rápida progresión y presencia de enfermedad metastásica cercana al 59% al diagnóstico (Tabla 1) (8,26). Se asocian con una menor supervivencia (8,26) y una sensibilidad reducida a los regímenes de quimioterapia propios del SE clásico (27,29), en los que se basa su tratamiento.

### **4.3. Sarcomas Ewing-like con reordenamientos en el gen de fusión BCOR**

#### **4.3.1. Generalidades**

Los sarcomas de células redondas BCOR se identificaron por primera vez en 2012 a través de un proceso de secuenciación de ARN realizado en tumores con fusión negativa sospechosos de SE. Representan aproximadamente el 4% de los SEL, siendo menos comunes que los sarcomas con reordenamientos CIC (19,20).

En los estudios iniciales se demostró su asociación con la ciclina B3 específica de testículo (CCNB3) (33), detectándose desde entonces otros reordenamientos alternativos de BCOR.

Los sarcomas con reordenamiento BCOR tienen perfiles transcripcionales distintos de los SE y los sarcomas con reordenamiento CIC, por lo que representan un subtipo de sarcoma distinto.

#### **4.3.2. Mecanismo de acción**

Las fusiones BCOR-CCNB3 representan aproximadamente el 60% de las alteraciones detectadas en BCOR (*Tabla 2*) (33). Ambos genes están ubicados en el cromosoma X y su fusión implica una inversión central que induce expresiones desreguladas de CCNB3. BCOR, por otro lado, es un co-represor transcripcional que forma parte de un complejo que se une a la oncoproteína Bcl6 que actúa como regulador epigenético de la función de las células madre adultas (34).

Otros reordenamientos alternativos de BCOR identificados recientemente incluyen BCOR-MAML3 y ZC3H7B-BCOR. Estas variantes genéticas parecen compartir características morfológicas similares a la de los sarcomas BCOR-CCNB3. Estas fusiones representan aproximadamente del 1% al 2%, respectivamente.

#### **4.3.3. Características clínico-radiológicas**

Los sarcomas con reordenamiento BCOR afectan predominantemente a adolescentes y adultos jóvenes con una edad media de 15 años (*Tabla 1*). La distribución por edades es amplia, desde los 2 a los 70 años (19) con predominio masculino (*Tabla 1*), superior al que se observa en el SE. Los sarcomas BCOR-CCNB3 se desarrollan en los huesos en el 85% de los casos, afectando tanto a huesos largos como a huesos planos, presentando la mayoría de los pacientes enfermedad localizada al diagnóstico (19).

Los sarcomas de células redondas BCOR pueden afectar cualquier tipo de hueso con una ligera predilección por la zona metafisodiafisaria de huesos largos o columna vertebral (*Tabla 1*). Las características radiológicas no son específicas. Se observan zonas con

reacción perióstica y destrucción cortical infiltrando tejidos blandos, lo que refleja la agresividad de estos tumores (3).

#### **4.3.4. Características microscópicas**

Los sarcomas de células redondas BCOR se componen de células uniformes de tamaño mediano con aspecto fusiforme en el 45% de los casos (*Tabla 2*). Las células tumorales están dispuestas en láminas o fascículos cortos aunque también pueden disponerse en fascículos largos con un patrón de espina de pescado. Los núcleos celulares están salpicados de cromatina. A veces, las células tumorales pueden asociar estroma fibroso o mixoide. Necrosis y hemorragia están presentes en dos tercios de los casos y el índice mitótico es alto en la mayoría. Los tumores metastásicos o recurrentes muestran un mayor grado de pleomorfismo y aumento de celularidad (19).

#### **4.3.5. Características inmunohistoquímicas**

La expresión de CD99 es heterogénea, expresándose de manera focal en el 27% de los casos (19,20). La fusión BCOR-CCNB3 conduce a la reexpresión de CCNB3 en los núcleos celulares del tumor (*Tabla 1*). CCNB3 es altamente específico aunque podemos observar su presencia en el citoplasma de otros tumores como el sarcoma sinovial, SE y rabdiomiosarcomas alveolares. Aún así, la tinción con BCOR se ha demostrado recientemente como un marcador sensible de sarcomas de células redondas BCOR. SATB2 se expresa en un 75% de sarcomas BCOR, de forma similar al osteosarcoma. También se ha visto expresión de CD117 pero no de desmina ni citoqueratina.

#### **4.3.6. Diagnóstico anatomopatológico**

Estos sarcomas se caracterizan porque carecen de la fusión en los genes diana EWSR1-FLI1. Las fusiones BCOR-CCNB3 solo se pueden evidenciar por métodos FISH de doble fusión (31,34), aún así la presencia de reordenamientos en BCOR no es específica de estos tumores, ya que podemos observarla en otras neoplasias de origen mesenquimal, incluyendo tumores fibromixoides osificantes y sarcomas estromales de endometrio. La

técnica RT-PCR solo es útil para el cribado de una fusión conocida, como es el caso de CCNB3. El uso de secuenciación de ARN dirigida es especialmente relevante en estos sarcomas debido a la heterogeneidad de alteraciones de BCOR que pueden presentar.

En su diagnóstico diferencial (3,7) el SE es clave. La expresión difusa de CD99 es poco usual en los sarcomas BCOR pero la positividad para CCNB3 y BCOR puede orientarnos hacia un sarcoma de este tipo. Otras entidades que nos pueden llevar a dudas son el sarcoma sinovial, el rabdomiosarcoma o los tumores malignos de la vaina del nervio periférico, que en el contexto clínico de la neurofibromatosis tipo 1 ayudará a asegurar el diagnóstico.

#### 4.3.7. Pronóstico y manejo terapéutico

La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad localizada, con una supervivencia global a 5 años de aproximadamente el 75% (34,35), similar al SE. Sin embargo, aquellos localizados en el esqueleto axial y tejidos blandos parecen tener una supervivencia significativamente más corta (*Tabla 1*).

Los sarcomas BCOR parecen mostrar una alta quimiosensibilidad en pacientes que reciben quimioterapia preoperatoria. Estos pacientes presentan altas tasas de remisión completa cuando se tratan con esquemas de tratamiento similares al SE, basados en la combinación de ifosfamida y antraciclinas y el tratamiento local de la enfermedad (19).

	Tumores de la familia Ewing	Sarcomas con reordenamiento BCOR	Sarcomas con reordenamiento CIC
<b>Edad</b>	2ª década de la vida (media 15 años)	2ª década de la vida (media 15 años)	3ª-4ª década de la vida (media 30 años)
<b>Sexo (niños/niñas)</b>	1,5:1	1,8:1 (19)	1,1:1 t(4;19) (26) 1,75:1 t(10;19)
<b>Localización de metástasis</b>	Pulmón, huesos, médula ósea	Pulmón, cerebro Localizados al diagnóstico en su mayoría	Pulmón (41%) (26), cerebro, hueso y peritoneo (26) Metastásico en 59% (26)
<b>Tratamiento</b>	Quimioterapia, cirugía y/o radioterapia Megaterapia con ATPH en casos de alto riesgo	Quimioterapia (ifosfamida-antraciclinas), cirugía	Esquemas de tratamiento de sarcoma de Ewing clásico

<b>Pronóstico</b>	SLE a 5 años: 75-77%	SLE a 5 años: 75%	SLE a 5 años: 43% -49%
	No metastásicos: SLE 60-70%	SLE a 10 años: 55%	Más agresivos y con rápida progresión
	Metastásicos: 20-30%	Menos agresivos si se encuentran en extremidades	

**Tabla 1. Características clínicas de los Tumores de la Familia de Ewing y de los sarcomas Ewing-like con reordenamientos BCOR y CIC.** Adaptado de *Carter CS, Patel RM (7)*.

#### **4.4. Sarcomas con fusiones de EWSR1 con genes no pertenecientes a la familia ETS**

##### **4.4.1. Generalidades**

Son un subconjunto de sarcomas de células redondas con reordenamiento de EWSR1 que involucra fusiones con genes que no son miembros de la familia de factores de transcripción ETS, a diferencia de los encontrados en los TFEw (FLI1, ERG, ETV1 / 4 y FEV).

##### **4.4.2. Características clínicas**

Los pacientes afectados parecen ser significativamente mayores que los pacientes con SE. Se han reportado fusiones EWSR1-PATZ1 en sarcomas de la pared torácica, mientras que los sarcomas de células redondas EWSR1-NFATc2 asientan preferentemente en el hueso (36,37) .

##### **4.4.3. Características microscópicas e inmunohistoquímicas**

Esta categoría no se ha estudiado sistemáticamente en series clínico-patológicas por lo que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, las características atípicas son un hallazgo común. Los sarcomas con reordenamientos EWSR1-NFATc2 (37) albergan nucléolos diferentes, pleomorfismo, y las células tumorales pueden organizarse en nidos. CD99 es positivo en la mayoría de estos tumores, al igual que en el SE (*Tabla 2*). Otras fusiones que no pertenecen a ETS han sido descritas de forma aislada (SP3,7 PATZ1,5 y SMARCA5).



#### 4.4.4. Diagnóstico anatomopatológico

El diagnóstico se basa principalmente en la identificación de reordenamientos de EWSR1 por FISH (31). El cribado de secuenciación masiva con ARN sin duda facilitará su diagnóstico (*Figura 2*) en la practica diaria y ayudará a delinear mejor sus características clínico-patológicas.

Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con el SE, pues ambos presentan reordenamientos EWSR1, así como con el sarcoma sinovial diferenciado.

#### 4.5. Sarcomas de células redondas indiferenciados/no clasificados

En torno a un 11% de los sarcomas de células redondas siguen sin clasificar (3), aunque esta categoría se ha reducido desde el uso de las técnicas de secuenciación masiva, que permiten encontrar reordenamientos no detectados por FISH o RT-PCR (*Tabla 2*) así como nuevas translocaciones no conocidas previamente. A pesar de ello, su importancia biológica y clínica todavía se desconoce.

	Tumores de la familia Ewing	Sarcomas con reordenamiento BCOR	Sarcomas EWSR1/no perteneciente a ETS	Sarcomas con reordenamiento CIC	Sarcomas indiferenciados
<b>Citomorfología</b>	Células monomórficas Cromatina fina, núcleolos discretos	Células redondas y fusiformes Cromatina fina, núcleolos discretos	Características atípicas Patrón anidado si NFATc2	Núcleo redondo monomórfico y amplio citoplasma. Cromatina vesicular	Fenotipo de célula redonda
<b>Biología molecular</b>	t(11;22) (gen quimérico EWS-FLI1) , EWSR1-ERG, EWSR1-PATZ1, FUS-ERG.	BCOR-CCNB3, BCOR-MAML3, ZC3H7B-BCOR.	NFATc2, PATZ1, SP3, SMARCA5	CIC-DUX4, CIC-DUX4L, CIC-FOXO4.	Desconocido
<b>Inmunohistoquímica</b>	CD99+ membrana difuso, WT1 (5%)	CD99+/- focal, TLE1, BCOR, CCNB3. BCOR-CCNB3: sonda FISH de doble fusión. BCOR-ITD: RT-PCR. Otras fusiones BCOR: FISH.	CD99+ difuso Falso negativo por separación EWSR1. FISH si PATZ1 está involucrado	CD99+ (85%) focal, ETV4, WT1, ERG y FLI1, DUX4 (específico).	Variable  Técnica NGS

<b>Localización</b>	Diáfisis de huesos largos Esqueleto axial 45%	Hueso pélvico y región metafiso-diafisaria de extremidades inferiores.	Pared costal en PATZ1 Huesos en NFATc2	Tejidos blandos del tronco/pelvis y extremidades (50%) Óseos <5%
---------------------	--	--	---	---

**Tabla 2. Características moleculares de los distintos subtipos de sarcomas Ewing-like.**

*Adaptado de Carter CS, Patel RM (7).*

## 5. Discusión

Clásicamente los SEL se han incluido dentro de los TFEw puesto que presentan características histopatológicas y morfológicas y un origen anatómico similares. Sin embargo, mientras que desde el punto de vista molecular los TFEw se definen por la presencia de reordenamientos cromosómicos que resultan de la fusión del gen EWSR1 con un gen de la familia ETS (FLI-1 en 90-95%; ERG en 5-10%; ETV1, E1A-F o FEV en <1%) (6,7), los SEL son un conjunto heterogéneo de sarcomas de células redondas negativos para estos genes de fusión (5).

En los últimos años, el desarrollo de las técnicas moleculares y su incorporación rutinaria a la metodología del diagnóstico anatomopatológico ha mejorado significativamente la identificación de los sarcomas óseos y de tejidos blandos, facilitando así mismo la caracterización de los SEL (17). De este modo, conforme se ha progresado en el conocimiento y la descripción de estas lesiones, se han ido segregando del grupo de "sarcomas de células redondas indiferenciados" varias entidades tumorales propias, entre las que los sarcomas con reordenamientos CIC y BCOR son los mejor conocidos (3,7,19,22).

Sin embargo, aunque numerosas evidencias (4,7,8,19) sugieren que los SEL son subtipos de sarcomas diferentes, aún no se han incluido como tales en la última Clasificación de la OMS de 2013 (3,32). La próxima clasificación, la quinta edición, si los ordenará en función de sus características moleculares en las cuatro categorías conocidas hasta la fecha: los sarcomas con reordenamientos CIC, sarcomas con reordenamientos BCOR, sarcomas con fusiones de EWSR1 con genes no pertenecientes a la familia ETS y sarcomas indiferenciados (31).

Típicamente los TFEw se presentan como un tumor primario de huesos largos en las dos primeras décadas de la vida, tienen citomorfología difusa y una fuerte expresión de CD99 y se caracterizan por una buena sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia. En cambio, los SEL parecen presentar mayores tasas de quimiorresistencia primaria con peores resultados de supervivencia.

Los sarcomas CIC se caracterizaron por primera vez en 2006 (21,22) y constituyen el subtipo más frecuente de SEL (3). Se han descrito fusiones de CIC con DUX4 o, con menor frecuencia, FOXO4 o DUX4L, en casi 200 casos de SEL (3). Estos tumores se presentan en edades más avanzadas que el SE y se comportan de forma más agresiva (21), exhibiendo menores tasas de respuesta a la terapia sistémica. En 2016 *Yoshida et al.* en el Hospital Nacional de Tokio (23) llevó a cabo un estudio que valoraba la evolución de 20 pacientes con sarcomas con reordenamientos CIC y 53 pacientes con sarcomas con reordenamiento clásico EWSR1, demostrándose peor supervivencia global en los primeros, de forma estadísticamente significativa (SG 15% vs 65%, respectivamente). Según datos de varios estudios (17,26), como el desarrollado por Choy et al. (3), presentan menor sensibilidad a los regímenes de quimioterapia habituales que incluyen doxorrubicina e ifosfamida, solas o combinadas con vincristina y etopósido. Aún no existe consenso sobre el manejo específico de estos sarcomas pues los datos clínicos son limitados y principalmente basados en series retrospectivas, por lo que a día de hoy se tratan con esquemas propios del SE. Desde el punto de vista diagnóstico, en el estudio inmunohistoquímico presentan CD99 positivo de manera focal, a diferencia del patrón difuso propio del SE clásico, siendo preciso demostrar la presencia del reordenamiento CIC mediante FISH y/o RT-PCR para su diagnóstico definitivo (26,30,31).

Por otro lado, los sarcomas con reordenamiento BCOR representan <5% (19,20) y tienen perfiles transcripcionales propios, por lo es evidente que constituyen un subtipo de sarcoma distinto al anterior. Afectan predominantemente a varones adolescentes y adultos jóvenes y presentan un curso clínico más indolente (8,26). En la mayoría de los casos se trata de lesiones localizadas con predilección por las regiones metafisodifisarias de los huesos largos (3). Según varios estudios retrospectivos, el tratamiento con esquemas de quimioterapia similares al SE consigue altas tasas de remisión completa con una

supervivencia global a los 5 años cercana al 75% (34,35), resultados comparables a los del SE típico. En el estudio de Puls et al. (34) se demostró que la mayoría de los pacientes presentaban enfermedad localizada al diagnóstico, altamente sensible a la quimioterapia preoperatoria. Aún así, son necesarios más estudios que contribuyan a avanzar en el conocimiento de este subtipo de SEL y determinar el tratamiento más adecuado (19).

En cuanto a la estrategia diagnóstica de cribado en el sarcoma BCOR, ésta dependerá del tipo de alteración de BCOR subyacente y de la fusión involucrada. Las fusiones BCOR-CCNB3 sólo se pueden evidenciar por métodos FISH de doble fusión (31,34) mientras que la RT-PCR sólo es útil para identificar una fusión conocida, como CCNB3, por lo que las técnicas de secuenciación masiva pueden llegar a ser necesarias en el estudio de este tipo de tumores.

En el caso de los sarcomas con fusiones de EWSR1 con genes no pertenecientes a la familia ETS aún falta evidencia definitiva para determinar si representan variantes de SE o subtipos biológicamente distintos (3).

A pesar de todos los avances alcanzados en la última década en el estudio de estos tumores, en torno a un 11% de los sarcomas de células redondas siguen aún sin clasificar (3). Serán las técnicas de secuenciación masiva con paneles NGS (Next Generation Sequencing) las que sin duda permitirán esclarecer mejor las características moleculares de los SEL en los próximos años (38).

## 6. Conclusiones

Aunque los SEL son tumores raros, su adecuado reconocimiento es fundamental para categorizar mejor cada una de sus variantes y evaluar apropiadamente su comportamiento clínico. Es primordial que oncólogos y patólogos sean conocedores de la existencia de estas entidades y las características que las diferencian de los sarcomas de la familia Ewing, con el fin de ofrecer el mejor diagnóstico y enfoque terapéutico posible a nuestros pacientes. En el futuro es de esperar que se identifiquen nuevas variantes, con diferentes alteraciones moleculares, que podrían constituirse en dianas terapéuticas donde la medicina personalizada tendría un papel fundamental.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Alaggio R, Bisogno G, Rosato A, Ninfo V, Coffin CM. Undifferentiated sarcoma: does it exist? A clinicopathologic study of 7 pediatric cases and review of literature. *Hum Pathol* [Internet]. 2009;40(11):1600–10.
2. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, Alexe G, Kurek KC, Calicchio ML, et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov*. 2014;4(11):1326–41.
3. Le Loarer F, Pissaloux D, Coindre JM, Tirode F, Vince DR. Update on Families of Round Cell Sarcomas Other than Classical Ewing Sarcomas. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(3):587–620.
4. Renzi S, Anderson ND, Light N, Gupta A. Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell sarcomas. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):7999–8007.
5. Machado I, Noguera R, Mateos EA, Calabuig-Fariñas S, López FIA, Martínez A, et al. The many faces of atypical Ewing's sarcoma. A true entity mimicking sarcomas, carcinomas and lymphomas. *Virchows Arch*. 2011;458(3):281–90.
6. Machado I, Cruz J, Lavernia J, Rubio L, Campos J, Barrios M, et al. Superficial EWSR1-negative undifferentiated small round cell sarcoma with CIC/DUX4 gene fusion: A new variant of Ewing-like tumors with locoregional lymph node metastasis. *Virchows Arch*. 2013;463(6):837–42.
7. Carter CS, Patel RM. Important Recently Characterized Non-Ewing Small Round Cell Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(1):191–215.
8. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, Chen S, Deniz K, Huryn JM, et al. Sarcomas With CIC-rearrangements are a distinct pathologic entity with aggressive outcome: A clinicopathologic and molecular study of 115 cases. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):941–9.
9. Sedighim S, Burke J, Schneider D, Kamdjou T, Diaz-Perez JA, Trent J, et al. CIC-rearranged round cell (Ewing-like) sarcoma of the uterus: Review of the literature. *Gynecol Oncol Reports*. 2020;33:100592.
10. Machado I, Navarro S, Llombart-Bosch A. Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCOR-rearranged-sarcomas). A systematic review. *Histol Histopathol*. 2016;31(11):1169–81.

11. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, et al. New Entities Emerging With Molecular Studies of CNS Embryonal Tumours. *Cell*. 2016;164(5):1060–72.
12. Antonescu C. Round cell sarcomas beyond Ewing: Emerging entities. *Histopathology*. 2014;64(1):26–37.
13. Brohl AS, Solomon DA, Chang W, Wang J, Song Y, Sindiri S, et al. The Genomic Landscape of the Ewing Sarcoma Family of Tumors Reveals Recurrent STAG2 Mutation. *PLoS Genet*. 2014;10(7).
14. Xiong J, Zhu K, Mao J, Cai J, He M, Li L, et al. Ewing-like sarcoma/undifferentiated round cell sarcoma in an infant with APC and MSH6 variation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(45):e17872.
15. Res M, Ruts C, Hospital CR, Sciences M, Committee IE, Crh-smims S. Ewing-like sarcomas: New molecular diagnosis in need of optimized treatment approaches. *Indian J Med Res*. 2019;150(6):521–3.
16. Wang WL, Lazar AJ. Undifferentiated “round” cell (“Ewing-like”) sarcoma: not always so-round nor Ewing-like. *Virchows Arch*. 2017;470(4):371–2.
17. Machado I, Navarro L, Pellin A, Navarro S, Agaimy A, Tardío JC, et al. Defining Ewing and Ewing-like small round cell tumors (SRCT): The need for molecular techniques in their categorization and differential diagnosis. A study of 200 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2016;22:25–32.
18. Kinnaman MD, Zhu C, Weiser DA, Mohiuddin S, Hingorani P, Roth M, et al. Survey of paediatric oncologists and pathologists regarding their views and experiences with variant translocations in ewing and ewing-like sarcoma: A report of the children’s oncology group. *Sarcoma*. 2020;2020.
19. Cohen-Gogo S, Cellier C, Coindre JM, Mosseri V, Pierron G, Guillemet C, Italiano A, Brugières L, Orbach D, Laurence V, Delattre O MJ. Ewing-like Sarcomas With BCOR-CCNB3 Fusion Transcript: A Clinical, Radiological and Pathological Retrospective Study From the Société Française des Cancers de L’Enfant Sarah. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:2191–8.
20. Peters TL, Kumar V, Polikepahad S, Lin FY, Stephen F, Liang Y, et al. BCOR-CCNB3 Fusions Are Frequent in Undifferentiated Sarcomas of Male Children. *Mod Pathol*. 2015;28(4):575–86.

21. Kawamura-Saito M, Yamazaki Y, Kaneko K, Kawaguchi N, Kanda H, Mukai H, et al. Fusion between CIC and DUX4 up-regulates PEA3 family genes in Ewing-like sarcomas with t(4;19)(q35;q13) translocation. *Hum Mol Genet.* 2006;15(13):2125–37.
22. Graham C, Chilton-Macneill S, Zielenska M, Somers GR. The CIC-DUX4 fusion transcript is present in a subgroup of pediatric primitive round cell sarcomas. *Hum Pathol.* 2012;43(2):180–9.
23. Yoshida A, Goto K, Kodaira M, Kobayashi E, Kawamoto H, Mori T, et al. CIC-rearranged sarcomas: A study of 20 cases and comparisons with Ewing sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(3):313–23.
24. Choi EYK, Thomas DG, McHugh JB, Patel RM, Roulston D, Schuetze SM, et al. Undifferentiated small round cell sarcoma with t(4;19)(q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion a novel highly aggressive soft tissue tumor with distinctive histopathology. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(9):1379–86.
25. Siegele B, Roberts J, Black JO, Rudzinski E, Vargas SO, Galambos C. DUX4 Immunohistochemistry Is a Highly Sensitive and Specific Marker for CIC-DUX4. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(3):423–9.
26. Haidar A, Arekapudi S, DeMattia F, Abu-Isa E, Kraut M. High-grade undifferentiated small round cell sarcoma with t(4;19)(q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion: Emerging entities of soft tissue tumors with unique histopathologic features – A case report and literature review. *Am J Case Rep.* 2015;16:87–94.
27. David A. Solomon, MD, PhD1, Andrew S. Brohl, MD2, Javed Khan, MD3 and M, Miettinen, MD P. Clinicopathologic features of a second patient with Ewing-like sarcoma harboring CIC-FOXO4 gene fusion. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(12):1724–5.
28. Sugita S, Arai Y, Tonooka A, Hama N, Totoki Y, Fujii T, et al. A Novel CIC-FOXO4 Gene Fusion in Undifferentiated Small Round Cell Sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(11):1571–6.
29. Italiano A, Sung YS, Zhang L, Singer S, Maki RG, Coindre JM AC. High Prevalence of CIC Fusion with Double-Homeobox (DUX4) Transcription Factors in EWSR1-Negative Undifferentiated Small Blue Round Cell Sarcomas. *Genes Chromosom Cancer.* 2012;51(3):201–18.
30. Brčić I, Brodowicz T, Cerroni L, Kashofer K, Serbanescu GL, Kasseroler MT, et al.

Undifferentiated round cell sarcomas with CIC-DUX4 gene fusion: expanding the clinical spectrum. *Pathology*. 2020;52(2):236–42.

31. MacHado I, Noguera R, Pellin A, Lopez-Guerrero JA, Piqueras M, Navarro S, et al. Molecular diagnosis of ewing sarcoma family of tumors: A comparative analysis of 560 cases with fish and rt-pcr. *Diagnostic Mol Pathol*. 2009;18(4):189–99.
32. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch*. 2020;476(1):109–19.
33. Shibayama T, Okamoto T, Nakashima Y, Kato T, Sakurai T, Minamiguchi S, et al. Screening of BCOR-CCNB3 sarcoma using immunohistochemistry for CCNB3: A clinicopathological report of three pediatric cases. *Pathol Int*. 2015;65(8):410–4.
34. Puls F, Niblett A, Marland G, Gaston CLL, Douis H, Mangham DC, et al. BCOR-CCNB3 (Ewing-like) sarcoma: A clinicopathologic analysis of 10 cases, in comparison with conventional Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(10):1307–18.
35. Kao YC, Sung YS, Zhang L, Huang SC, Argani P, Chung CT, Graf NS, Wright DC, Kellie SJ, Agaram NP, Ludwig K, Zin A, Alaggio R AC. Recurrent BCOR Internal Tandem Duplication and YWHAENUTM2B Fusions in Soft Tissue Undifferentiated Round Cell Sarcoma of Infancy – Overlapping Genetic Features with Clear Cell Sarcoma of Kidney. *PAm J Surg Pathol*. 2016;40(8):1009–20.
36. Koelsche C, Kriegsmann M, Kommos FKF, Stichel D, Kriegsmann K, Vokuhl C, et al. with EWSR1-NFATc2 fusion from Ewing sarcoma. 2020;145(5):1273–81.
37. Koelsche C, Kriegsmann M, Kommos FKF, Stichel D, Kriegsmann K, Vokuhl C, et al. DNA methylation profiling distinguishes Ewing-like sarcoma with EWSR1–NFATc2 fusion from Ewing sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(5):1273–81.
38. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;340(6127):1546–58.