

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**SARCOMA DE EWING AXIAL, EVALUACION  
DEL TRATAMIENTO MULTIMODAL**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE  
P R E S E N T A :  
EL DR. DANIEL VARGAS GARCIA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**



MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

No hay palabras que puedan expresar mi profundo agradecimiento al Divino Creador por la vida, por mi vida, por la oportunidad de ofrecerle un pequeño grano de arena a su Divina Obra.

A mis Padres, por dedicar una vida entera para que me convirtiera en un hombre.

A Perla, por tu infinita paciencia y tu apoyo incondicional, por tu amor, porque con tu compañía mi vida ha tomado un nuevo significado, por ser una esposa y una madre que ha sabido construir con amor una gran familia. Te amo. Lunas.

A Lalo y Chío, por su amistad y comprensión.

A mi hija, porque con su presencia se hace realidad el significado de felicidad.

A Mina, porque solo sabes amar.

A mis amigos, Victor y David, gracias por enseñarme el gran valor de la amistad.

A mis profesores, al Dr Alberto Olaya, a quien debo la realización de este estudio.

A todos los niños del INP, por su gran valor y su amor a la vida.

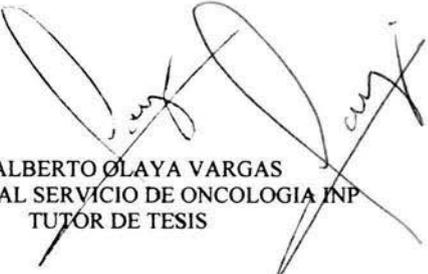
A mis suegros, rosi y demás amigos y familiares porque cada uno tiene un valor muy especial para mi.

---

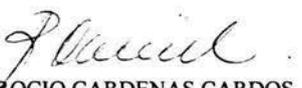
**SARCOMA DE EWING AXIAL, EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO MULTIMODAL**

  
DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA INP

  
DR. LUIS HESHKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO INP

  
DR ALBERTO OLAYA VARGAS  
ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA INP  
TUTOR DE TESIS

  
DR CARLOS ALBERTO CALDERON EL VIR  
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA ONCOLOGICA  
ASESOR ADJUNTO DE TESIS

  
DRA ROCIO CARDENAS CARDOS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA INP



## Sarcoma de Ewing Axial, Evaluación de la Respuesta al Tratamiento Multimodal

Dr Daniel Vargas García,\* Dr Alberto Olaya Vargas, \*\* Dr Carlos Alberto Calderón Elvir,\*\*\* Dra Rocío Cárdenas Cardós.\*\*\*\*

\*Residente de 3er año de Pediatría del INP.

\*\*Adscrito al Servicio de Oncología del INP.

\*\*\*Jefe del Departamento de Cirugía Oncológica del INP.

\*\*\*\*Jefe del Departamento de Oncología del INP.

### RESUMEN

**ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN:** El Sarcoma de Ewing (SE) representa el 1% de todos los tumores de la infancia y es el segundo tumor maligno primario de hueso después del Osteosarcoma. Su distribución anatómica se divide entre el esqueleto Axial (Cráneo, columna vertebral, pelvis, pared torácica) y el Extra Axial (extremidades). El pronóstico para los pacientes con presentación Axial sigue siendo malo a pesar de que se han elaborado nuevos protocolos de tratamiento. En el Instituto Nacional de Pediatría, en el último estudio realizado de 1983 a 1993, la supervivencia para pacientes con Sarcoma de Ewing Axial, no superaba el 25%. A partir de esta fecha se incluyó un esquema de tratamiento que incluye el uso de quimioterapia neoadyuvante, además de la radioterapia y/o cirugía y terapia de mantenimiento con quimioterapia que en conjunto componen el llamado "tratamiento multimodal", por lo que es indispensable conocer si con este nuevo esquema de tratamiento la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Evento se han logrado incrementar.

**OBJETIVOS:** Objetivo Primario: Evaluar si el uso de un esquema multimodal (quimioterapia neoadyuvante -radioterapia/cirugía-terapia de mantenimiento) logra una Supervivencia Global mayor al 25% a 36 meses de seguimiento en pacientes con Sarcoma de Ewing Axial.

Objetivo Secundario: Evaluar la Toxicidad Hematológica y no Hematológica del tratamiento multimodal del Sarcoma de Ewing Axial.

**MATERIAL Y METODOS:** Se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el INP con diagnóstico histopatológico de Sarcoma de Ewing Axial en el periodo comprendido entre 1998 y 2003. Los datos que se recopilaron fueron: Edad, género, localización, valores enzimáticos (DHL), tamaño del tumor, estudios de gabinete (TAC), respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante, tiempo libre de enfermedad, recaídas (locales y metástasis) y metástasis al momento del diagnóstico. El esquema de tratamiento a evaluar consiste en quimioterapia neoadyuvante: IFOS, VCR, ADR/Act D, radioterapia/cirugía-terapia de mantenimiento: IFOS, VCR, VP 16. Se describieron los efectos adversos relacionados a la quimioterapia y radioterapia.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** La Supervivencia se determinó mediante el método de Kaplan-Meier y se ajustó de acuerdo a los diferentes factores de riesgo mediante la prueba de Log Rank.

**RESULTADOS:** En un periodo comprendido entre 1998 y el 2003, encontramos un total de 19 pacientes con diagnóstico histopatológico de Sarcoma de Ewing de localización Axial, que fueron diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. La Supervivencia Global (SG) calculada mediante el método de Kaplan-Meier fue de 28% a 53.45 meses, mientras que la Supervivencia Libre de Evento (SLE) fue de 23% a 53 meses.

Al correlacionar diversos factores pronósticos que influyeron en la supervivencia de pacientes con SE, evaluados con ajuste con prueba de Log Rank, se encontró que solo las siguientes variables tuvieron un peso específico en el resultado de la Supervivencia Global: 1) La presencia de metástasis al momento del diagnóstico, ( $p=0.07$ ). 2) Tamaño tumoral mayor de de 100cm<sup>3</sup>, ( $p=0.03$ ). 3) Niveles de DHL mayores de 150 U/L al momento del diagnóstico, ( $p=0.02$ ).

Por otra parte, la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, no tuvo un valor estadísticamente significativo en relación a la Supervivencia Global ( $p=0.5637$ ).

**CONCLUSIÓN:** El esquema actual de tratamiento para el Sarcoma de Ewing no mostró ser mejor que el tratamiento anterior a pesar de combinar de manera integral el uso de diferentes modalidades terapéuticas, lo que significa que en este grupo de pacientes se deben establecer nuevas estrategias de tratamiento para explorar nuevas directrices diferentes a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia como lo puede ser la terapia inmunológica o el trasplante de médula ósea.

## INTRODUCCION

El Sarcoma de Ewing (SE) representa el 1% de todos los tumores de la infancia y es el segundo tumor maligno primario de hueso después del Osteosarcoma.<sup>1</sup> Fue descrito por James Ewing en 1921,<sup>2</sup> como un tumor osteolítico agresivo con gran tendencia a diseminarse sistemicamente. El SE se caracteriza por la traslocación t(11;22) (q24;q12) en más del 85% de los casos y pertenece a la Familia de Ewing o Tumores Neuroectodérmicos Primitivos (TNEP), la cual define un subgrupo de neoplasias de “células pequeñas y redondas de origen neuroectodérmico” y que ocurren más comúnmente en niños y adultos jóvenes.<sup>3</sup> Debe realizarse diagnóstico diferencial de otros tumores con las mismas características y en niños como: el Neuroblastoma, Rabdomiosarcoma, Linfomas o el Osteosarcoma de células pequeñas. La acumulación de glucógeno le confiere la propiedad de ser Acido Schiff positivo (PAS +). Los marcadores inmunohistoquímicos clásicos para el diagnóstico de SE son el MIC2, NFP, Vimentina y HBA-71, y más recientemente el CD99 que inicialmente se consideró patognomónico de la familia del SE y que ahora se comparte con múltiples neoplasias malignas.<sup>4-5-6</sup>

Los estudios de laboratorio para el diagnóstico y evaluación del tratamiento incluyen la DHL y la Fosfatasa Alcalina. Los niveles de DHL son especialmente útiles como indicadores de la eficacia de la quimioterapia y como marcador de enfermedad recurrente.<sup>7</sup>

El SE es encontrado más frecuentemente en la diáfisis de los huesos largos, siendo de éstos el fémur la localización más común, seguido de la tibia y el húmero. La Pelvis es el segundo sitio más frecuente.

La presentación clínica depende de la localización; pues cuando se encuentra en alguna

extremidad, se manifiesta con dolor e hinchazón de ésta, con leve o moderado eritema, y ocasionalmente con fractura patológica. Mientras que en los casos en los que el tumor se encuentra en la pelvis, los signos y síntomas son más insidiosos, Frassica <sup>8</sup> refiere el dolor como el síntoma predominante en el 100%, 19% con dolor referido a una extremidad o al tobillo y 37% con febrícula, conduciendo a diagnósticos iniciales distintos, tales como infección de vías urinarias, inflamación de la articulación sacro-iliaca, neuritis del nervio obturador, apendicitis o bursitis trocantérica. Venkateswaran <sup>9</sup> encontró al dolor en el 97% de sus pacientes; localizado(72%) e irradiado(66%), así como déficit neurológico en 93.9%; motor(81.8%), sensitivo (57.6%), disfunción vesical (tanto retención como incontinencia, en un 42.2%) y disfunción intestinal (27.3%).

Las manifestaciones radiológicas del SE son la lesión diafisaria y metafisaria de los huesos largos. La lesión típicamente muestra una reacción perióstica que refleja la rápida expansión del tumor, pobremente marginada y con un patrón osteolítico.

Existen múltiples factores pronósticos que determinan la Supervivencia Libre de Evento y Global a largo plazo, entre los más importantes destacan la presencia de enfermedad localizada en donde las tasas de supervivencia se encuentran alrededor del 55% hasta el 80% dependiendo las series,<sup>8-11-12</sup> en comparación con la enfermedad metastásica, en donde en la experiencia mundial la Supervivencia no rebasa el 25%.<sup>10-11-12</sup> Otro de los factores que se han estudiado con mayor atención es el Volumen Tumoral, ya que se ha demostrado que los pacientes con volúmenes tumorales menores a 9cm o 100cm<sup>3</sup> tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen volúmenes tumorales mayores.<sup>11-15</sup> Recientemente con el advenimiento del concepto de quimioterapia neoadyuvante en el SE <sup>13</sup> se ha estudiado la respuesta a esta terapia evaluando el porcentaje de necrosis tumoral, encontrando que aquellos pacientes con respuesta histológica con más del 90% de necrosis después de la

neoadyuvancia tiene una mejor supervivencia que aquellos pacientes con menores porcentajes de necrosis.<sup>14</sup>

El sitio de metástasis juega un papel fundamental en la supervivencia a largo plazo ya que existen múltiples estudios que han demostrado que la presencia de metástasis pulmonares infieren un mejor pronóstico que la presencia de metástasis a hueso en donde la supervivencia es menor al 10%.<sup>11</sup>

Finalmente una de las piezas angulares en la toma de decisión del mejor esquema de tratamiento del SE y su pronóstico es la localización del tumor primario. Dividido en dos grandes grupos, el Sarcoma de Ewing se puede separar en aquellos tumores primarios del esqueleto extra axial, cuya supervivencia global se reporta entre el 50% hasta el 80%,<sup>10-12-14</sup> mientras que la presentación axial confiere un mal pronóstico que mucho tiene que ver con la dificultad para el control de la enfermedad primaria, en este grupo de pacientes la supervivencia global se reporta por debajo del 30%.<sup>10-12</sup>

En México, en el Instituto Nacional de Pediatría,<sup>10</sup> se describieron 55 pacientes con SE vistos entre 1980 y 1993, con una edad promedio de 9.7 años, encontrando una diferencia significativa en el sitio de presentación con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, con un 25% en aquellos con SE en el esqueleto axial contra un 50% con SE localizado en extremidades (P=0.01). La relación entre la supervivencia libre de enfermedad y la localización de las metástasis también fue analizada: 44% para pacientes sin metástasis, 20% para pacientes con metástasis a pulmón exclusivamente y 8% para pacientes con metástasis pulmonar y extra pulmonar (P=0.0061).

En este estudio se compararon tres distintos esquemas de tratamiento : En el primer régimen se administró radioterapia seguida de quimioterapia con un supervivencia libre de enfermedad del 20% , en el segundo régimen se administró primero la quimioterapia

seguida de radioterapia, encontrando una supervivencia libre de enfermedad de 28% a 36 meses, mientras que el último régimen de tratamiento consistió en una terapia que incluyó resección quirúrgica, seguida de quimioterapia y radioterapia, observando una supervivencia libre de enfermedad de 35% a 36 meses (P=0.01). Cuadro 1.

Régimen	Primera fase	Segunda fase	Tasa de SLE
Régimen 1 (Antes de 1983)	1)Radioterapia con Cobalto-60, dosis de 50 Gy por 6 semanas.	2)VCR1.5mg/m <sup>2</sup> , ADR30mg/m <sup>2</sup> , Ciclofosfamida 1.2 g/m <sup>2</sup> , cada 3 semanas por 12 cursos	20%
Régimen 2 (De 1984 a 1988)	1)VCR1.5mg/m <sup>2</sup> , ADR30mg/m <sup>2</sup> Ciclofosfamida 1.2 g/m <sup>2</sup> , cada 3 semanas por 12 cursos	2)Radioterapia con Cobalto-60, dosis de 50 Gy por 6 semanas.	28%
Régimen 3 (De 1988 a 1994)	1)Resección quirúrgica de ser posible. 2)Ciclofosfamida 150mg/m <sup>2</sup> x7días y ADR en el día 8 alternando con Cisplatino 100mg/m <sup>2</sup> y ADR 35mg/m <sup>2</sup> . ( 1 curso)	3)Radioterapia con Cobalto-60, a dosis de 55Gy en 5 ½ semanas. 4)Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> y ADR 35mg/m <sup>2</sup> alternado cada 3 semanas con ciclofosfamida 300mg/m <sup>2</sup> y etopósido 200mg/m <sup>2</sup> por 3 días por 6 cursos hasta un mínimo de30 semanas.	47%

Cuadro 1. SLE= Supervivencia libre de Enfermedad. VCR= Vincristina. ADR=Adriamicina.

A partir de este estudio se ha empleado quimioterapia neoadyuvante, además de haber modificaciones en la quimioterapia convencional, radioterapia y /o cirugía, que en conjunto se ha denominado tratamiento multimodal. Ya se han descrito en otros lugares los resultados de emplear este esquema de tratamiento, con diferentes conclusiones:

En el Instituto de Rizzoli, Italia, se llevó a cabo a cabo un estudio (REN-2) <sup>12</sup> entre 1988 y 1991, en el cual se añadió Ifosfamida al tratamiento de mantenimiento para pacientes con Sarcoma de Ewing no metastásico. Con un seguimiento promedio de 7 años, se encontró una supervivencia libre de enfermedad de 54% y la supervivencia global, de 59%, no encontrando diferencia significativa en este respecto en comparación con un estudio llevado a cabo anteriormente (REN-1), en el cual no fue utilizada la Ifosfamida en el tratamiento de mantenimiento, concluyendo no tener beneficio agregar Ifosfamida a la quimioterapia. Por otra parte, si se encontró diferencia significativa en la recaída local entre los dos estudios (P=0.009), atribuible a que en el segundo estudio un mayor número de pacientes recibió radioterapia tras la resección quirúrgica. En el estudio se reportó un paciente que desarrolló leucemia relacionado al régimen utilizado de I/E.

En otro trabajo realizado por el Estudio Cooperativo Italiano,<sup>14</sup> entre 1991 y 1997 en 165 pacientes con SE no metastásico, el tratamiento del protocolo incluyó una terapia multimodal consistente en quimioterapia que incluye de Ifosfamida a la terapia neoadyuvante y convencional, combinada con cirugía y /o radioterapia. El tratamiento local se llevó a cabo 9 semanas después de la quimioterapia de inducción. La respuesta histológica fue evaluada de acuerdo con el criterio de Picci: Grado I (evidencia macroscópica de tumor); Grado 2 (evidencia microscópica de tumor); Grado 3 (sin evidencia de tumor).

La supervivencia a 5 años fue de 83.6% y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 69.4%, 19% de los pacientes presentó recaída. La respuesta encontrada en este estudio fue mejor a la del estudio previo,<sup>12</sup> en donde solo se utilizó la Ifosfamida en el tratamiento de mantenimiento, sin embargo, cabe señalar que el seguimiento en el actual estudio es de tres años, por lo que probablemente los resultados varíen tomando en cuenta los pacientes con recaídas tardías.

La Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica(SFOP),<sup>2</sup> examinó retrospectivamente 59 casos de niños con SE pélvico no metastático tratados con tres protocolos consecutivos de quimioterapia recomendados por la SFOP entre 1984 y 1995, uno de los cuales sin incluir Ifosfamida al tratamiento, y los otros dos con Ifosfamida incluida en el tratamiento neoadyuvante y de mantenimiento. . El tratamiento local fue cirugía exclusiva en 17 casos, radiación en 27 y la combinación de ambos en 9 casos. El seguimiento promedio fue de 6.5 años no encontrando diferencia significativa en el control local o supervivencia entre los tres protocolos de QXTX. La tasa global de supervivencia a 5 años para esta población fue de 54%. En el análisis del tratamiento local encontraron que las tasas de supervivencia libres de progresión local a 5 años fueron 63% para el grupo de radioterapia, 75% para el grupo quirúrgico y 89% para la combinación de ambos( $p=0.42$ ), diferencia no significativa. La supervivencia global fue significativamente mejor en pacientes que se sometieron a cirugía en comparación con los que no lo fueron: 72% vs 44% ( $p=0.043$ ). En el estudio se confirmó que la respuesta clínica a la quimioterapia de inducción, es un buen indicador pronóstico ( $P=0.0139$ ). El tamaño de tumor tuvo relevancia pronóstica en este estudio, ya que tumores mayores de 200ml correlacionaron con un alto riesgo de progresión ( $P=0.004$ ).

Finalmente, en un estudio realizado en el Instituto Rizzoli,<sup>13</sup> en 77 pacientes con SE pélvico

no metastásico, entre 1979 y 1996, utilizando 4 protocolos distintos de QXTX, dos de ellos con el régimen convencional de VACAc y los otros dos añadiendo Ifosfamida /Etopósido, encontrando correlación entre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y el uso o no de Ifosfamida (58% vs 31%; P=0.02), sin embargo, esta última variable perdió su significancia en el análisis con variables múltiples.

De los estudios anteriores se concluye que diversos factores influyen en el pronóstico, como son la presencia o no de metástasis al momento del diagnóstico,<sup>10-11</sup> el volumen tumoral,<sup>11-15</sup> los niveles de DHL, la edad y la localización, teniendo la presentación axial un pronóstico más sombrío que la de localización en las extremidades .<sup>10-11-12</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

En el Instituto Nacional de Pediatría, en el último estudio realizado de 1983 a 1993, la supervivencia para pacientes con sarcoma de Ewing Axial, no superaba el 25%. A partir de esta fecha se incluyó un esquema de tratamiento multimodal que incluye el uso de quimioterapia neoadyuvante, además de la radioterapia y/o cirugía y terapia de mantenimiento con quimioterapia que en conjunto componen el llamado tratamiento multimodal, por lo que es indispensable conocer si con este nuevo esquema de tratamiento la supervivencia global y la libre de evento se ha logrado incrementar.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo Primario

Evaluar si el uso de un esquema multimodal (quimioterapia neoadyuvante-radioterapia/cirugía-terapia de mantenimiento) logra una supervivencia global mayor al 25% a 24 meses de seguimiento en pacientes Sarcoma de Ewing Axial.

### Objetivo Secundario.

Evaluar la Toxicidad Hematológica y no Hematológica del tratamiento multimodal del sarcoma de Ewing Axial.

## **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**

Retrospectivo, comparativo con seguimiento longitudinal.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisarán los expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el INP con diagnóstico de Sarcoma de Ewing Axial en el periodo comprendido entre 1998 y 2003. Los datos que se recopilarán se encuentran incluidos en la hoja de recolección y entre otros serán: Edad en años, género, localización, valores enzimáticos (DHL), tamaño del tumor, estudios de gabinete (TAC), tratamiento. Terapia neoadyuvante, cirugía, efectos secundarios (Toxicidad hematológica y no hematológica), tiempo libre de enfermedad, recaídas (locales y metástasis), metástasis al momento del diagnóstico y supervivencia global.

Los resultados se mostraran en tablas y gráficos, mostrando las distintas prevalencias de acuerdo a edad, género y localización, así como la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier y ajustados en relación al tamaño tumoral, niveles de DHL, metástasis al momento del diagnóstico y tratamiento mediante la prueba de Log-Rank.

Se compararán los resultados del estudio previo en el INP en relación a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global y por lo tanto estableciendo la eficacia de los tratamientos multimodales actuales en nuestro Instituto. Cuadro 2

1)Quimioterapia Neoadyuvante	2)Cirugía y radioterapia	3)Quimioterapia Adyuvante
Curso A: Ifosfamida 3000mgm2 (3 días) VCR 1.5mgm2 (días 1,8 y 15) ADR 35mgm2 (días 1 y 2). Curso B :	El paciente pasa a cirugía si hay control de la enfermedad sistémica , si no, pasa a terapia adyuvante. Pasa a radioterapia si no es	Curso C: Ifosfamida 3000mgm2 (3 días) VCR 1.5mgm2(días 1,8 y 15) VP 16 150mgm2 (días 1,2 y 3).

<p>Ifosfamida 3000mgm<sup>2</sup> (3 días)  VCR 1.5 mgm<sup>2</sup>(días 1, 8 y 15)  Actinomicina D 0.5mgm<sup>2</sup>(días 1,2,3).</p> <p>Los cursos se dan alternados, con intervalo de 3 semanas, dos veces cada curso.</p>	<p>resecable, a excepción del primario de pelvis en el cual se difiere la radioterapia al final de la quimioterapia adyuvante.</p>	<p>Se dan 4 cursos con intervalos de 3 semanas.</p>
--	--	---

Cuadro 2. Régimen actual a evaluar. ADR= Adriamicina. VCR= Vincristina. VP 16=Etopósido. \*

La dosis es por día.

Se evaluaron los estudios realizados entre cada curso de quimioterapia, así como el número de internamientos intercurrentes y sus motivos asociados a toxicidad hematológica y no hematológica asociada al uso de quimioterapia y/o radioterapia y Cirugía, clasificándolos de acuerdo a los criterios de la OMS, para lo cual se cuenta con un apartado especial en la hoja de recolección de datos.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- a) Pacientes de ambos géneros.
- b) Diagnosticados entre 1998 y 2003
- c) Con diagnóstico histopatológico realizado en el INP coma Sarcoma de Ewing/PINET de localización axial.
- d) Que hallan terminado el esquema completo de tratamiento.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- a) Pacientes que no hallan completado al menos 6 meses de seguimiento posterior al cese electivo de quimioterapia
- b) Que no cuenten con expediente clínico o radiológico completo.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- a) Por tratarse de un estudio retrospectivo no proceden.

### **DEFINICIONES OPERACIONALES.**

Sarcoma de Ewing- Neoplasia de células pequeñas y redondas con confirmación inmunohistoquímica para Sarcoma de Ewing.

Localización Axial- Aquellos con localización en pelvis (incluyendo sacro), columna vertebral, escápulas, costillas.

Supervivencia libre de Enfermedad (Remisión completa continua)- Tiempo transcurrido entre el primer control libre de enfermedad y alguna recaída (local o metastásica) y/o último seguimiento.

Supervivencia global- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el último seguimiento o fallecimiento.

Recaída- Confirmación de actividad tumoral (local o metastásica), posterior a remisión completa.

Toxicidad- Complicaciones tanto hematológicas como no hematológicas atribuidas a la

quimioterapia y/o radioterapia.

Criterios de toxicidad- Grado 0 = Ausencia de toxicidad

Grado 4 = Toxicidad fatal

a) Toxicidad hematológica:

-Grado 4: Muerte debida a infecciones bacterianas o micóticas, o hemorragia asociada con neutrófilos de menos de 500/ml o plaquetas por debajo de 10,000/ml.

-Grado 3: Neutrófilos mayores de 500 y menores de 1000, plaquetas mayores de 10,000/ml, requiere transfusión de paquete globular.

-Grado 2: Neutrófilos mayores de 1000 y menores de 1500, plaquetas mayores de 10,000, Hb de 5-8gr/%.

-Grado 1: Neutrófilos mayores de 1500 y menores de 2000, plaquetas mayores de 10,000/ml, Hg mayor de 8 y menor de 10gr/%

-Grado 0: Neutrófilos mayores de 2000, plaquetas por arriba de 100,000/ml, Hb mayor de 10gr/%.

b) Toxicidad gastrointestinal

-Grado 3: Vómito incoercible, úlceras en el tracto gastrointestinal, incapacidad para la alimentación por la vía oral, diarrea con sangre.

-Grado 2: Náusea y vómito, puede alimentarse por vía oral, deshidratación.

-Grado 1: Náusea, ardor, sin deshidratación.

-Grado 0: Asintomático

c) Toxicidad nefrológica y genitourinaria

-Grado 4: Uremia sintomática, uropatía obstructiva.

-Grado 3: Nitrógeno ureico > 60mg/%, creatinina > 4.0, proteinuria 4+, hematuria macroscópica con presencia de coágulos.

-Grado 2: Nitrógeno ureico de 41 a 60mg/%, creatinina de 2.1 a 4.0, proteinuria 2+, hematuria macroscópica.

-Grado 1: Nitrógeno ureico de 21 a 40 mg /%, creatinina de 1.3 a 2.0, proteinuria de 1+, hematuria microscópica

-Grado 0: Nitrógeno ureico = o < de 20 mg /%, creatinina = o < de 1.2, proteinuria negativa, hematuria negativa.

Tratamiento multimodal- Tratamiento que incluye quimioterapia neoadyuvante más cirugía y /o radioterapia y quimioterapia convencional.

Volumen tumoral- En mililitros calculados sobre la TAC del tumor primario.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS**

Se realizará una descripción de las variables poblacionales y sus frecuencias así como un resumen de las mismas a través de Pruebas de Tendencia Central y de Dispersión. Dependiendo del tipo de distribución, los resultados se presentarán en tablas de frecuencia y gráficos de barras.

La supervivencia se determinará mediante el método de Kaplan Meier y se ajustarán de acuerdo a los diferentes factores de riesgo mediante la prueba de Log Rank.

## **ETICA**

El estudio no requiere consideraciones éticas, ya que es un estudio retrospectivo.

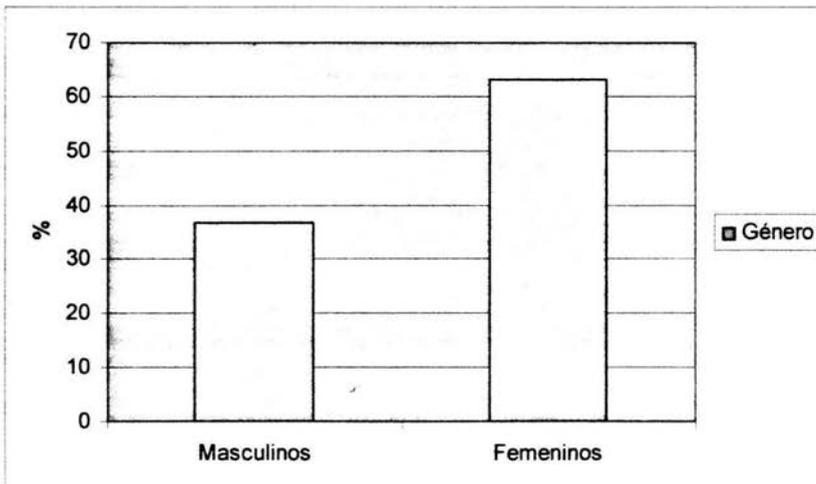
## RESULTADOS

En un periodo comprendido entre 1998 y el 2003, encontramos un total de 19 pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing de localización axial diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. La edad promedio fue de 88 meses, con un rango entre 12 y 180 meses de edad. De los 19 pacientes estudiados, 36.8% fueron masculinos(n=7) y 63.2% femeninos(n=12). Tabla 1.

**Tabla 1. Género de los pacientes con Sarcoma de Ewing Axial en el actual estudio**

	No.	%
Masculinos	7	36.8
Femeninos	12	63.2
<b>Total</b>	19	100

**Gráfico 1. Género de pacientes con SE Axial en el actual estudio**



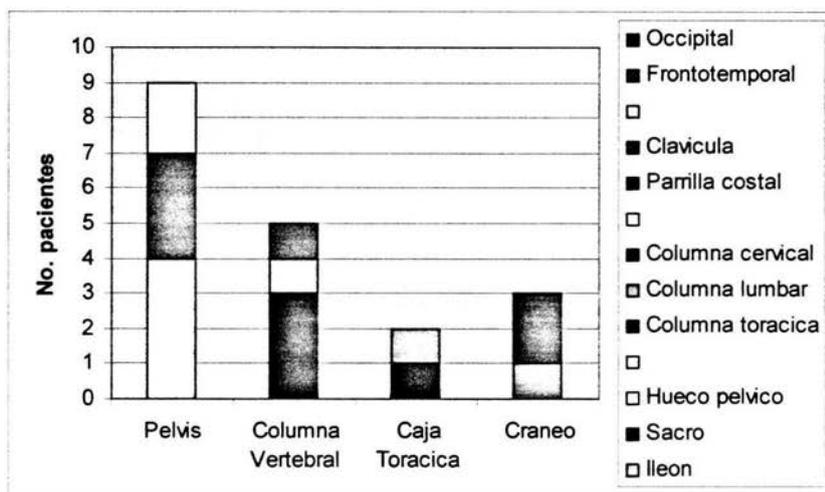
La localización más frecuente encontrada fue la Pelvis, con un 47.4% (n=9), seguida de la Columna Vertebral 26.3%(n=5) y finalmente Cráneo 15.8% (n=3) y Caja torácica 10.5% (n=2). La localización más frecuente dentro de la Pelvis fue la Cresta Iliaca, 44.44% (n=4); seguida del Sacro, 33.33%(n=3). Mientras que la localización dentro de la Columna Vertebral que con mayor frecuencia se encontró, fue la Columna Torácica, 60% (n=3).

Tabla 2

**Tabla 2. Localización del Sarcoma de Ewing primario en el estudio actual.**

	Pelvis	Columna Vertebral	Caja Toracica	Craneo
Ileon	4			
Sacro	3			
Hueco pelvico	2			
Columna toracica		3		
Columna lumbar		1		
Columna cervical		1		
Parrilla costal			1	
Clavicula			1	
Frontotemporal				1
Occipital				2
<b>Total</b>	<b>9(47.4%)</b>	<b>5(26.3%)</b>	<b>2(10.5%)</b>	<b>3(15.8%)</b>

**Grafico 2. Localización del Sarcoma de Ewing primario en el estudio actual**

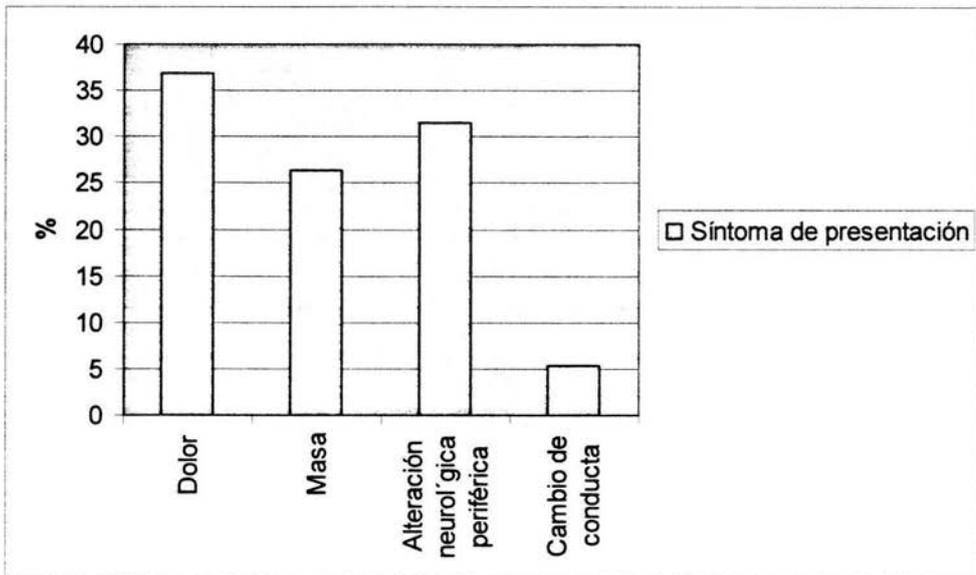


De las manifestaciones clínicas de presentación, el dolor fue la más frecuente con 36.84% (n=7), seguida de manifestaciones neurológicas periféricas (tales como parestesias de miembros pélvicos o incontinencia) con un 31.57 % (n= 6) y la presencia de masa como manifestación inicial con un 26.31% (n=5). Tabla 3.

**Tabla 3. Manifestación clínica de presentación al momento del diagnóstico en pacientes con Sarcoma de Ewing Axial**

	NO.	%
Dolor	7	36.84
Masa	5	26.31
Alteración neurológica periférica	6	31.57
Cambio de Conducta	1	5.28

**Grafico 3. Manifestación clínica de presentación del SE Axial en el actual estudio**



Un paciente con tumor en cráneo presentó cambios de conducta como la primera manifestación clínica de la enfermedad.

En cuanto a los valores hematológicos encontramos un valor de Hemoglobina medio de 11.28 g/dl, con un valor máximo de 15.7 y un valor mínimo de 6.9 g/dl. El valor de Hematocrito medio fue de 33.8%, con un máximo de 47 y un mínimo de 20%.

El valor de Leucocitos medio encontrado fue de 10,761, con un valor máximo de 27,000 y un valor mínimo de 3,500.

En cuanto a los niveles de DHL, encontramos un valor medio de 1,167 UI/L, con un valor máximo de 10,349 y un valor mínimo de 125 UI/L. Tabla 4

**Tabla 4. Características hematológicas de los pacientes con SE Axial al momento del diagnóstico.**

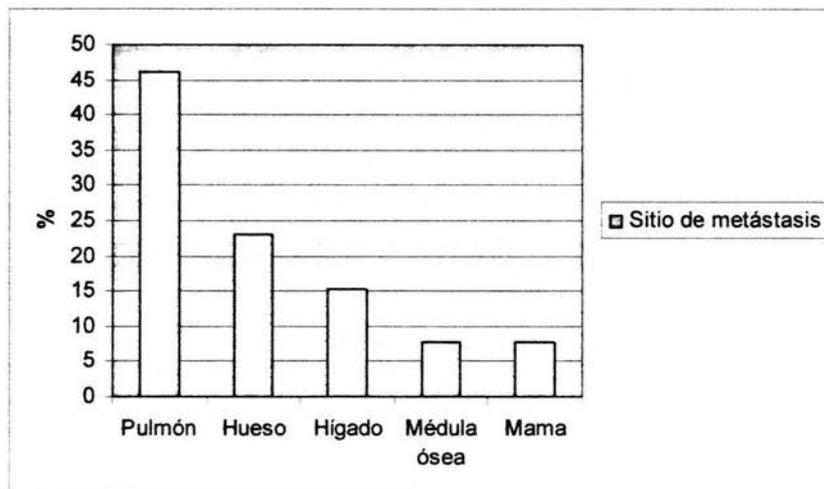
	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	MEDIA
Hemoglobina	15.7	6.9	11.28
Hematocrito	47	20	33.8
Leucocitos	27,000	3,500	10,761
Plaquetas	707,000	186,000	371,789
DHL	10,349	125	1,167

Un total de 13 pacientes (68.4%), presentó metástasis al momento del diagnóstico, de los cuales 6 presentaron metástasis a pulmón (46.2%), 3 a hueso (23.1%), 2 a hígado (15.4%), uno a médula ósea (7.7%) y uno a mama (7.7%). Tabla 5

**Tabla 5. Localización de las metástasis al momento del diagnóstico**

	No.	%
Pulmón	6	46.2
Hueso	3	23.1
Hígado	2	15.4
Médula ósea	1	7.7
Mama	1	7.7
<b>Total</b>	13	100

**Gráfico 4 Localización de las metástasis al momento del diagnóstico**



De los 19 pacientes en estudio, solo 13 de ellos (68.4%) recibieron el tratamiento de neoadyuvancia completo, 5 lo recibieron incompleto, y un paciente no alcanzó a recibir quimioterapia de neoadyuvancia debido a la evolución rápidamente progresiva de la enfermedad.

A todos los pacientes se les realizó biopsia de la tumoración, pero solo 12 pacientes (63.2%) fueron sometidos a resección quirúrgica del mismo. Tres pacientes fueron sometidos a dos intervenciones quirúrgicas. De las 15 cirugías practicadas, 3 fueron resección radical de la tumoración de primera intención (25%), 6 fueron conservadoras de primera intención (50%), 5 fueron radicales de segunda intención (41.66%) y una conservadora de segunda intención (8.33%). Solo 6 de las 12 intervenciones quirúrgicas

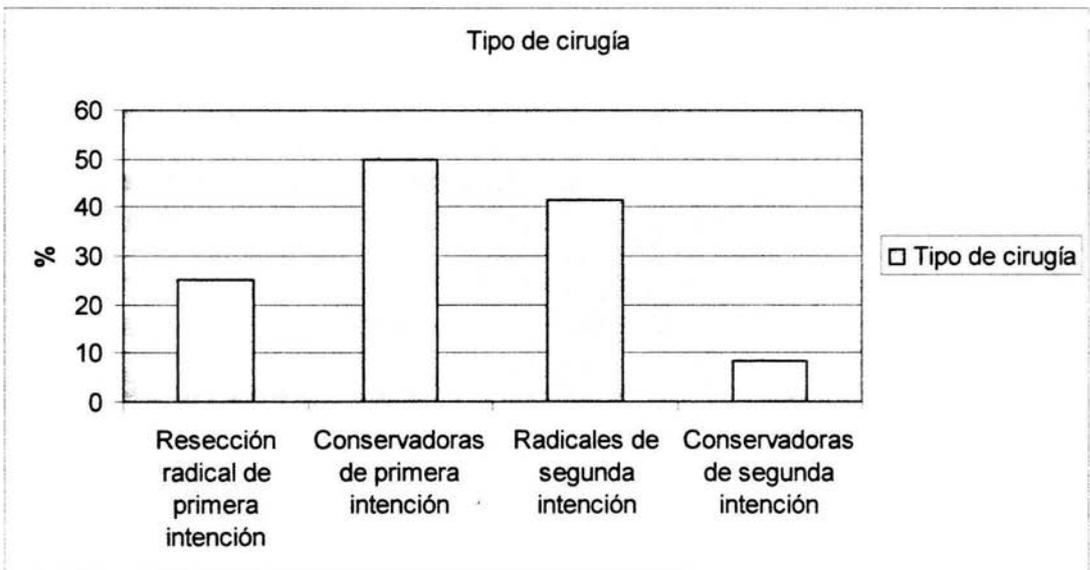
alcanzaron resección total, (50 %), mismo porcentaje que se reportó con márgenes quirúrgicos negativos. Tabla 6

**Tabla 6. Cirugías practicadas a los pacientes con SE Axial**

	No.	%
Resección radical de primera intención	3	25
Conservadoras de primera intención	6	50
Radicales de segunda intención	5	41.66
Conservadoras de segunda intención	1	8.33
Total	15	100

De las piezas histológicas, seis (50%) se reportaron con necrosis postquirúrgica del 100%.

**Gráfico 5. Cirugías practicadas a los pacientes con SE Axial**



El tratamiento de adyuvancia completo fue recibido por 5 pacientes (29.4%), 8 pacientes lo recibieron incompleto (47.1%) y el resto no alcanzó a recibir la quimioterapia de adyuvancia.

Un total de 15 pacientes recibieron Radioterapia, con un valor máximo de 65Gys y un valor mínimo de 27.6 Gys.

En cuanto a la toxicidad relacionada a la quimioterapia, un total de 13 pacientes (68.4%), requirieron hospitalización, con un máximo de 5 hospitalizaciones por paciente y un mínimo de una hospitalización. La forma de toxicidad más frecuente fue la hematológica, ya que 9 pacientes (47.4%) presentaron toxicidad hematológica grado III y 4 (21.1%) grado IV, mientras que 7 pacientes (36.8%) presentaron toxicidad gastrointestinal grado III. Tabla 7

**Tabla 7 Toxicidad Hematológica Relacionada a la Quimioterapia**

	No.	%
Toxicidad Hematológica		
Grado I	-	-
Grado II	-	-
Grado III	9	47.4
Grado IV	4	21.1

A la fecha del estudio 4 pacientes han presentado recaída, 2 de forma local y 2 metastásica, 3 pacientes se encuentran vivos con tumor (15.8%), 4 pacientes vivos sin evidencia de

tumor (21.1%), 7 pacientes muertos con tumor (36.8%) y 5 pacientes con abandono al tratamiento y con tumor (26.3%).

La Supervivencia Global (SG) calculada mediante el método de Kaplan-Meier fue de 28% a 53.45 meses, mientras que la Supervivencia Libre de Evento (SLE) fue de 23% a 53 meses.

Al correlacionar diversos factores pronósticos que influyeron en la supervivencia de pacientes con SE, evaluados con ajuste con prueba de Log Rank, se encontró que solo las siguientes variables tuvieron un peso específico en el resultado de la Supervivencia Global:

Para pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico, la SG fue del 78% comparado con un 25% para pacientes con metástasis al momento del diagnóstico, ( $p = 0.07$ ). El paciente con metástasis a médula ósea falleció, mientras que en los pacientes con metástasis a mama e hígado se encontró un 100% de SG, 75% para pacientes con metástasis a pulmón y 50% para los que presentaron metástasis a hueso.

La SG para pacientes con tumores con menos de 100cm<sup>3</sup> fue de un 80%, en tanto que para los pacientes con tumores mayores de 100cm<sup>3</sup>, la supervivencia fue de un 23%, ( $p = 0.03$ ).

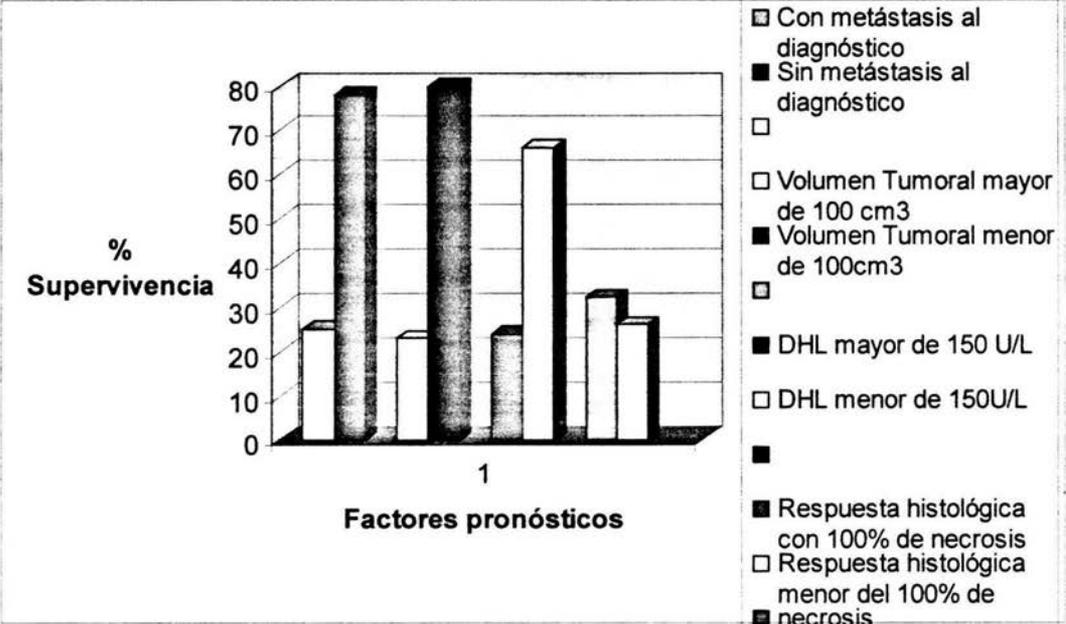
Para pacientes con niveles de DHL menores de 150 U/L la SG fue de 66%, mientras que los pacientes con DHL mayores de 150 U/L fue de 24%, ( $p = 0.02$ ).

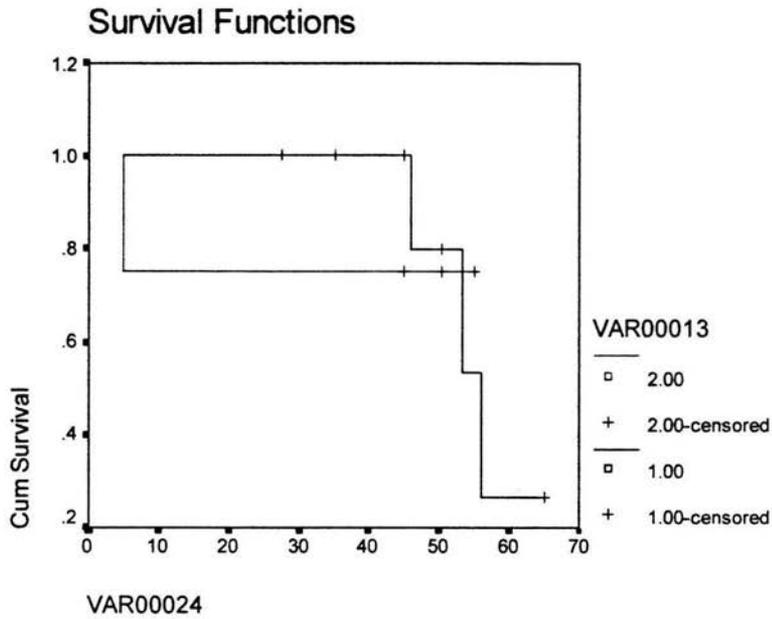
Por otra parte, para pacientes que alcanzaron un 100% de necrosis mediante la quimioterapia neoadyuvante, la SG fue de 32.3%, mientras que los pacientes con un menor porcentaje de necrosis fue de un 26.1% ( $p = 0.5637$ ), diferencia no significativa.

**Tabla 8. Supervivencia Global de los pacientes con Sarcoma de Ewing Axial relacionados a diferentes factores pronósticos**

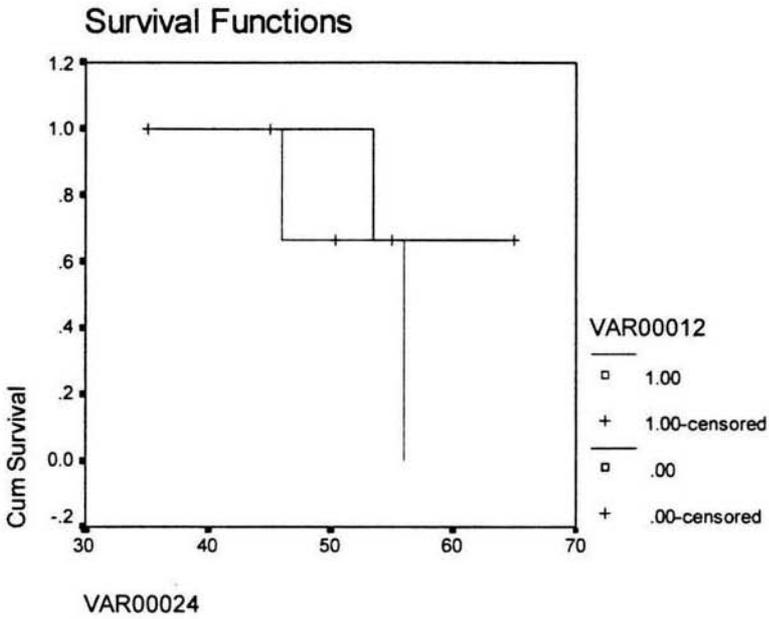
	SUPERVIVENCIA GLOBAL %	P
Con metástasis al diagnóstico	25	0.07
Sin metástasis al diagnóstico	78	
Volumen Tumoral mayor de 100 cm <sup>3</sup>	23	0.03
Volumen Tumoral menor de 100cm <sup>3</sup>	80	
DHL mayor de 150 U/L	24	0.02
DHL menor de 150U/L	66	
Respuesta histológica con 100% de necrosis	32.3	0.5637 (NS)
Respuesta histológica menor del 100% de necrosis	26.1	

**Gráfico 6. Supervivencia global de los pacientes con SE Axial relacionados con diferentes factores pronósticos**

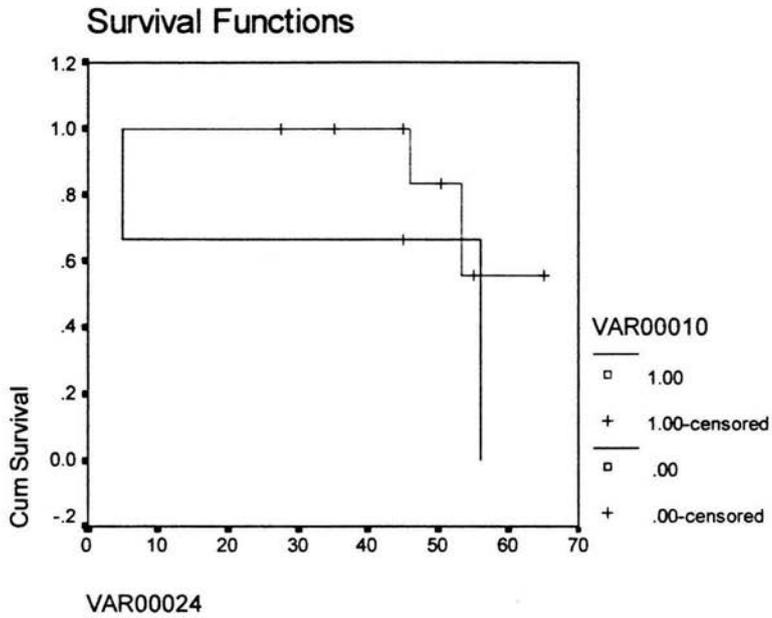




**Gráfico 7. Supervivencia Global en relación a la presencia o no de metástasis al momento del diagnóstico.**



**Gráfico 8. Supervivencia Global en relación al tamaño tumoral (mayor o menor de 100 cm<sup>3</sup>).**



**Gráfico 9. Supervivencia Global en relación a los niveles de DHL (mayores o menores de 150 U/L).**

## DISCUSION

En el presente estudio, encontramos, al igual que en el estudio previo realizado por la Dra Cárdenas y colaboradores<sup>10</sup> así como en estudios internacionales como el de Cotterill,<sup>11</sup> que la localización más frecuente dentro del esqueleto Axial fue la Pelvis, y dentro de ésta, el Ileon fue la localización más frecuente, dato ya también publicado por Hoffmann y colaboradores en un estudio de 241 casos con Sarcoma de Ewing Pélvico<sup>18</sup>.

La edad y el género no fueron relacionados con la supervivencia en el presente estudio, sin embargo si se ha señalado con anterioridad su relación, ya que en pacientes mayores de 15 años se encontró mayor proporción de ellos con localización del SE en pelvis y con mayor volumen tumoral,<sup>11</sup> lo cual se relaciona con un peor pronóstico. En nuestro estudio, debido al número relativamente pequeño de pacientes, esta relación no se estudió.

Los síntomas de presentación del Sarcoma de Ewing Axial que encontramos en nuestra investigación en orden descendente por frecuencia fueron dolor, manifestaciones neurológicas periféricas y masa, síntomas que como ya se estableció, son inespecíficos e íntimamente relacionados a la localización del tumor. Sin embargo, a diferencia de la descripción clínica de otros autores,<sup>8-9</sup> en nuestra serie reportamos el síntoma inicial y predominante, aunque al igual a lo descrito por Frassica et al.<sup>8</sup> y Venkateswaran et al.,<sup>9</sup> encontramos que el dolor y las manifestaciones neurológicas periféricas se manifestaron en más del 90% de nuestros pacientes.

Respecto a la SLE que encontramos (23%), no difirió de la encontrada en el estudio previo en el INP (25%), sin embargo hay que señalar que el seguimiento del estudio previo fue a 36 meses, mientras que en nuestro estudio fue a 53 meses, por lo que podemos inferir que en realidad, si tomamos en cuenta esta diferencia, se obtuvo una mejor Supervivencia

Libre de Evento en relación al tiempo en el estudio actual. En el estudio anterior, la supervivencia global no fue reportada, por lo que no se realizó la debida comparación.

Dentro de los factores pronósticos en el Sarcoma de Ewing relacionados con la Supervivencia, ya analizados ampliamente por Cotterill y colaboradores en un estudio europeo de 975 pacientes,<sup>11</sup> encontramos al igual que ellos los siguientes factores:

1) La presencia de metástasis al momento del diagnóstico, que resultó un factor muy importante al correlacionarlo con la SG, ya que los pacientes que presentaron metástasis tuvieron una supervivencia notablemente más baja respecto a los pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico. En la experiencia internacional,<sup>11-19</sup> los pacientes con presencia de metástasis al momento del diagnóstico presentaron una supervivencia libre de evento del 21%, comparado con un 55% para pacientes sin metástasis, mientras que en nuestro estudio la supervivencia para pacientes con metástasis fue muy similar a la internacional (25%), pero la supervivencia para pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico tuvo una mejor supervivencia (78%). Además, en la experiencia mundial se ha observado que las metástasis a hueso tienen una peor supervivencia, ya que por ejemplo, en el estudio de Cotterill et al.,<sup>11</sup> solo alcanzaron un 19%, sin embargo, en nuestro estudio los pacientes con metástasis a hueso al momento del diagnóstico, alcanzaron una SG del 50% a 53 meses.

2) Otro factor de igual importancia, fue el tamaño tumoral, ya que los pacientes con tumores mayores de 100cm<sup>3</sup>, tuvieron una Supervivencia Global muy baja comparada con los pacientes con tumores menores de 100cm<sup>3</sup>, lo cual corrobora lo ampliamente revisado en la literatura,<sup>9-11-15-18</sup> en donde el tamaño tumoral ha quedado establecido como un factor de gran relevancia pronóstica: en el CESS 86<sup>15</sup> la supervivencia libre de evento para

pacientes con volumen tumoral menor de 100cm<sup>3</sup> fue de 63 +/-13% , mientras que para los pacientes con volumen tumoral mayor de 200cm<sup>3</sup> fue de 32% a 9 años.

3) Paralelo a este factor, se encuentran los niveles de DHL al momento del diagnóstico, ya que se relacionan al tamaño tumoral. En nuestro estudio encontramos una diferencia significativa cuando los niveles se encontraron por arriba de 150 U/L, con una Supervivencia Global menor en relación a los pacientes con niveles menores de 150U/L, resultados que concuerdan con los observados internacionalmente,<sup>11</sup> ya que los niveles de DHL al momento del diagnóstico guardan relación con el tamaño tumoral. Por otra parte contrastan con anteriores estudios en donde a los niveles de DHL se les relaciona con enfermedad recurrente pero sin valor pronóstico al momento del diagnóstico.<sup>7</sup>

A pesar de que en la literatura ya se ha establecido que la respuesta histológica al tratamiento de neoadyuvancia tiene una importancia estadísticamente significativa en relación a la supervivencia,<sup>14-18</sup> con un 56 vs 13% de supervivencia a 5 años, en nuestro estudio la necrosis tumoral total postquirúrgica, como respuesta histológica a la terapia neoadyuvante no tuvo una diferencia estadísticamente significativa en relación a la supervivencia comparada con los pacientes que tuvieron porcentajes menores de necrosis, lo que atribuimos al número relativamente pequeño de pacientes en nuestro estudio, sin embargo, si se observó una diferencia clínica, ya que los pacientes con necrosis total postquirúrgica tuvieron una evolución clínica más favorable.

Hay que señalar que factores tales como el tamaño tumoral y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico se encuentran íntimamente relacionados con el tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que a pesar de contar con nuevas opciones dentro de la quimioterapia y aplicarla adecuadamente en conjunción con la radioterapia y cirugía, los

resultados siguen siendo desalentadores cuando la enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas. Por tales circunstancias, además de proponer tratamientos nuevos y más complejos, debemos recalcar la importancia de la detección oportuna de la enfermedad, así como métodos que faciliten dicho propósito. Como ya ha quedado constatado, síntomas inespecíficos, tales como dolor y manifestaciones neurológicas periféricas resultan más frecuentes que la propia masa como síntomas iniciales de la enfermedad, por lo que la presencia de dichos síntomas debe alertar al clínico sobre la posible presencia de una enfermedad oculta de graves consecuencias como lo es el Sarcoma de Ewing. También es de suma importancia hacer conciencia a los familiares de continuar y completar el tratamiento, ya que el hecho de que 5 pacientes (26.31%), hayan abandonado el tratamiento es una población muy importante que nos debe alertar para que se tomen medidas conducentes a que disminuya esta deserción.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

El sitio más frecuente de localización del Sarcoma de Ewing en el esqueleto axial fue la Pelvis, y dentro de ésta el Ileon es el lugar de mayor afección.

En más del 90 % de nuestros pacientes estuvieron presentes el dolor y las manifestaciones neurológicas periféricas como parte de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, sin embargo, como síntomas de presentación, en orden descendente por frecuencia, encontramos dolor, manifestaciones neurológicas y masa.

La SLE en porcentaje no tuvo diferencia con la encontrada en el estudio previo en el INP (27%), sin embargo el tiempo de seguimiento actual fue más largo, por lo que se concluye una mejor supervivencia para estos pacientes.

Los factores pronósticos en el Sarcoma de Ewing Axial que en nuestro estudio tuvieron relevancia estadística fueron el tamaño tumoral, la presencia de metástasis y los niveles de DHL al momento del diagnóstico, lo cual concuerda con lo establecido en la literatura.

La respuesta histológica al tratamiento de neoadyuvancia no tuvo significancia estadística en relación a las Supervivencia, sin embargo, observamos una evolución clínica más favorable para estos pacientes.

Conclusión: El esquema actual de tratamiento para el sarcoma de Swing no mostró ser mejor que el tratamiento anterior a pesar de combinar de manera integral el uso de diferentes modalidades terapéuticas, lo que significa que en este grupo de pacientes se deben establecer nuevas estrategias de tratamiento para explorar nuevas directrices diferentes a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia como lo puede ser la terapia inmunológica o el trasplante de médula ósea.

## REFERENCIAS

- 1 Kennedy J, Frelinghuysen P, et al.: Ewing Sarcoma: current concepts in diagnosis and treatment. *Current Opinion in Pediatrics* 2003, 15:53-57.
- 2 Carrie C, Mascard E, et al.: Nonmetastatic Pelvic Ewing Sarcoma: Report of the French Society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 1999, 33:444-449.
- 3 Delattre O, Zucman J, et al.: The Ewing Family of Tumors-A Subgroup of Small-Round –Cell Tumors defined by specific Chimeric Transcripts. *N Engl J Med* 1994, 331:294-299.
- 4 De Alva E, Panizo A, et al.: Association of EWS-FLI1 Type Fusión with Lower Proliferative Rate in Ewing's Sarcoma. *Am J Pathol* 2000; 156:849-855.
- 5 Wei G, Antonescu C, et al.: Prognostic Impact of INK4A Deletion in Ewing Sarcoma. *Cancer* 2000;89:793-9.
- 6 Fröstad B, Tani E, et al.: Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis and Management of Children and Adolescents With Ewing Sarcoma and Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor. *Med Pediatr Oncol* 2002, 38:33-40.
- 7 Farley F, Healey J, et al.: Lactase Dehydrogenase as Tumor Marker for Recurrent Disease in Ewing's Sarcoma. *Cancer* 1987;59:1245-1248.
- 8 Frassica F, Frassica D, et al.: Ewing Sarcoma of the Pelvis. Clinicopathological features and treatment. *J Bone Joint Surg [Am]* 1993; 75:1457-65.
- 9 Venkateswaran L, Rodríguez-Galindo C, et al.: Primary Ewing Tumor of the Vertebrae: Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Outcome. *Med Pediatr Oncol* 2001, 37:30-35.

- 10 Cárdenas-Cardos R, Rivera-Luna R, et al.: Ewing's Sarcoma: Prognosis and Survival in Mexican Children from a Single Institution. *Ped Hematol Oncol* 1999; 16:519-523.
- 11 Coterill S.J., Ahrens S., et al.: Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone: Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108-3114.
- 12 Bacci G, Picci P, et al.: Neoadjuvant Chemotherapy for Ewing's Sarcoma of Bone. *Cancer* 1998;82: 1174-83.
- 13 Bacci G, Ferrari S, et al.: Multimodal Therapy for the Treatment of Nonmetastatic Ewing Sarcoma of Pelvis . *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25; 118-124
- 14 Rosito P, Mancini A, et al.: Italian Cooperative Study for the treatment of Children and Young Adults with Localized Ewing Sarcoma of Bone. *Cancer* 1999; 86:421-28
- 15 Ahrens S, Hoffmann C, et al.: Evaluation of Prognostic Factors in a Tumor Volume-Adapted Treatment Strategy for Localized Ewing Sarcoma of Bone: The CESS 86 Experience. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:186-195.
- 16 Scully S.P., Temple H.T., et al.: Role of Surgical Resection in Pelvic Ewing's Sarcoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2336-2341
- 17 Rodríguez-Galindo C, Billups C, et al.: Survival after Recurrence of Ewing Tumors. *Cancer* 2002;94:561-9.
- 18 Hoffmann C, Ahrens S, et al.: Pelvic Ewing Sarcoma. A Retrospective Analysis of 241 cases. *Cancer* 1999; 85:869-877

- 19 Wexler L, DeLaney T, et al.: Ifosfamide and Etoposide plus Vincristine, Doxorubicin, and Cyclophosphamide for Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *Cancer* 1996;78(4):901-911

## ANEXO No 1

### SARCOMA DE EWING AXIAL, EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MULTIMODAL

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad: _____ años      Menos de 14 años ( )      Más de 14 años ( )
---

Género: M ( )      F ( )
-----------------------------

Registro: \_\_\_\_\_.

Localización:
1. Pelvis ( )      a) Sacro ( )    b) Coxis ( )    c) Ileo ( ) .
2. Columna( )      a) Cervical ( )    b) Torácica ( )    c) Lumbar ( ) .
3. Caja torácica( )
4. Cráneo( )
Sintomatología
Fiebre ( )      Dolor ( )      Claudicación( )      Masa ( )
Dificultad respiratoria ( )      Manifestaciones neurológicas periféricas ( )
Otras ( ) . Descripción _____.

Laboratoriales

BH : Hgb \_\_\_\_\_ Hct \_\_\_\_\_ Leucocitos \_\_\_\_\_  
Plaquetas \_\_\_\_\_

DHL: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Estudios de gabinete

TAC \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tumor localizado ( )      Tumor Multicéntrico ( )

Tamaño tumoral: \_\_\_\_\_ (ml).

Metástasis al momento del  
Diagnóstico:      Si ( )      No ( ).

No. de Metástasis: \_\_\_\_\_.

Localización de metástasis \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_.

Tratamiento

Terapia

Neoadyuvante: \_\_\_\_\_.

Cirugía                      Biopsia( )                      2da Intención ( )

Fecha: \_\_\_\_\_                      Radical ( )                      Conservadora( )

% de resección \_\_\_\_\_ . Completa( ) Incompleta( )

Margenes quirúrgicos      + ( )      - ( )

Histología

postcirugía: \_\_\_\_\_.

% de necrosis \_\_\_\_\_.

Quimioterapia Adyuvante \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Radioterapia (Dosis y Campos)\_\_\_\_\_

**Toxicidad**

Hospitalizaciones por Toxicidad: no(0) ( ) Si(1) ( ), No\_\_\_\_\_

Motivo\_\_\_\_\_

Hematológica 0 ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )

No

Hematológica:

Gastrointestinal 0 ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )

Genitourinaria 0 ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )

Fecha de diagnóstico:\_\_\_\_\_

Fecha de ultima consulta\_\_\_\_\_

Fecha de inicio de vigilancia\_\_\_\_\_

Fecha de recaída\_\_\_\_\_

Tiempo libre de enfermedad\_\_\_\_\_

Recaídas: Local ( ) Metastásica ( )

Sitio y Descripción:\_\_\_\_\_

**Estado Actual**

Vivo con Tumor ( )

Vivo sin Tumor ( )

Muerto con Tumor ( )

Muerto sin Tumor ( )

Abandono con Tumor ( )

Abandono sin Tumor ( )