



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**  
**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**ANALISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA FAMILIA**  
**DE TUMORES DEL SARCOMA DE EWING EVALUADA POR**  
**FACTORES PRONOSTICOS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA**  
**ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DR. ALEJANDRO RANGEL VEGA**

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2012



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**ANALISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA FAMILIA DE TUMORES DEL  
SARCOMA DE EWING EVALUADA POR FACTORES PRONOSTICOS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

**PRESENTA:**

**DR. ALEJANDRO RANGEL VEGA**

**DRA. ELBA VAZQUEZ PIZAÑA**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
Y CALIDAD DEL HIES

**DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS**  
DIRECTOR GENERAL HIES

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA**  
PROFESOR TITULAR

HERMOSILLO SONORA

JULIO 2012

## **AGRADECIMIENTOS**

## RESUMEN

**Introducción:** El análisis de factores pronósticos y su clasificación por grupos de riesgo permite analizar estrategias terapéuticas para mejorar la supervivencia de la familia de tumores del Sarcoma de Ewing (FTE).

**Objetivo:** Evaluar la supervivencia en base a factores pronósticos de la FTE en el periodo de 1991 al 2011 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES)

**Métodos:** Estudio transversal analítico con revisión de 14 expedientes de pacientes con FTE en periodo comprendido de 1991-2011 en HIES con análisis de factores pronósticos y clasificados por grupos de riesgo

**Resultados:** Hombres 64.3% y mujeres 35.7% (p 0.223); sobrevida global(OS) hombres de 10% a 130 meses y mujeres el 20% a 15 meses. Sitio no pélvico (92.9%) contra 7.1% pélvico (p 0.831); supervivencia libre de enfermedad (SLE) en sitio no pélvico de un 15% a 24 meses y pélvico de un 100% a 60 meses. 35.7% presentación axial y 28.6% extremidad (p 0.053). Metástasis 7.1% a hueso en 100%, con SLE 0 meses y OS 7 meses. OS a 130 meses esquema VACA + ICE 35% respuesta completa, 35.7% sin respuesta y 28.6% respuesta parcial. SLE para grupo favorable 30% a 24 meses, intermedio 25% a 60 meses y desfavorable de 0% a cero meses. OS de grupo favorable 20% a 45 meses, intermedio 15% a 130 meses y desfavorable 100% a 7 meses

**Conclusiones:** Es necesario clasificar a los pacientes en grupos de riesgo para mejorar su supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global, mediante terapias específicas basadas para cada grupo.

**Palabras claves:** Familia de tumores de Ewing, factores pronósticos, grupos de riesgo, supervivencia libre de enfermedad, sobrevida global.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los tumores de la familia del Sarcoma de Ewing, son tumores de alta mortalidad, hay controversias entre los protocolos del tratamiento con Sarcoma de Ewing.

En nuestro hospital sus factores pronósticos no han sido analizados teniendo una apreciación de una supervivencia baja

## **MARCO TEORICO**

### **DEFINICIÓN**

La familia de tumores del Sarcoma de Ewing (FTE) forma parte del grupo de neoplasias de células redondas, pequeñas y azules de origen neuroectodérmico que varían en su diferenciación neurogénica<sup>1</sup>.

### **HISTORIA**

En 1918 el Dr. Stout describió un tumor en el nervio ulnar con características de sarcoma pero compuesto de células pequeñas, redondas dispuestas en rosetas que luego se denominó con tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)<sup>2</sup>.

En 1921, James Ewing describió un tumor de células redondas pequeñas, que afectaba a la diáfisis de huesos largos y era sensible a radioterapia, con alta incidencia de metástasis y que a pesar de ser radiosensibles tenían tendencia a recurrir<sup>3,4,5</sup>.

Fue relacionado con un origen de células endoteliales y por ello lo denominó Endotelioma Difuso del Hueso debido a que en la mayoría de ocasiones es un tumor primario del hueso<sup>2</sup>.

Tefft, Angervall y Enzinger (1975) describieron un tipo de tumor extraóseo indistinguible del Ewing al que denominaron Sarcoma de Ewing extraóseo<sup>5</sup>.

Askin en 1979, describió una serie de tumores de la pared torácica<sup>5</sup>.

En 1983 Aurias y cols detectaron la translocación cromosómica t(11:22) (q24;q12) presente en la mayoría de los tumores de sarcoma de Ewing y PNET<sup>2</sup>.

En los años 90, Dehner unifica estas entidades bajo el diagnóstico de tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNETp) y los asocia con una forma diferenciada de tumor de Ewing<sup>2,5</sup>.

Delattre y colaboradores en 1992 demostraron que la traslocación estaba asociada a fusión génica aberrante entre el gen EWS localizado en el cromosoma 22 y el gen FLI-1 perteneciente a una familia conocida como ETS (Erythroblastic Transforming Sequence) situado en el cromosoma 11<sup>2</sup>.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo maligno más común después del osteosarcoma, representa del 10-15% de los tumores de hueso primarios<sup>2,6</sup>.

La FTE forma parte del 3% de las enfermedades en pediatría; no es asociado a síndromes genéticos ni a exposición a radiación ionizante siendo de etiología desconocida, con una leve asociación en hijos de trabajadores de granjas<sup>3</sup>.

Su mayor incidencia se lleva a cabo en la segunda década de la vida (64% )<sup>2,6</sup>. Se reporta una incidencia anual de Sarcoma de Ewing en la población menor de 20 años de aproximadamente 2.9 por millón. El 80% de los tumores ocurren en pacientes menores de 20 años con edad media al diagnóstico de 15 años<sup>2,7</sup>. El diagnóstico de casos va descendiendo después de la tercera década (9%), siendo excepcional por debajo de los 5 años y por arriba de los 30 años<sup>5</sup>.

Su presentación es ligeramente más frecuente en varones que en mujeres con una relación 1.2:1 varón: mujer<sup>2,4</sup> y en individuos de raza blanca aproximadamente 2.2 a 3.1 casos por millón<sup>5,7</sup>.

La distribución de formas tumorales en los FTE, según diferentes series, en 70% corresponde con sarcomas de Ewing clásicos (TOE), un 10% son formas extraóseas (EOE) y un 20% corresponde con PNET<sup>5</sup>.

## **PATOLOGÍA**

La clasificación histopatológica variará en base a los grados de diferenciación neural<sup>7</sup>.

El Sarcoma de Ewing (SE) se caracteriza histológicamente por ser un tumor maligno de células pequeñas con núcleo redondo sin nucléolo prominente, se deriva de tejido neuroectodérmico primitivo y afecta principalmente al hueso pero también puede aparecer en partes blandas (Sarcoma de Ewing extraóseo)<sup>3,4,5</sup>.

Macroscópicamente se aprecia tumor blanco grisáceo con partes hemorrágicas, quísticas o necróticas, dando la impresión de carne de pescado, con invasión a tejidos blandos, y a menudo se observa que la parte extraesquelética es mayor que el tumor óseo<sup>4,5,7</sup>.

Microscópicamente con células pequeñas, redondas y azules con proliferación de células mesenquimales con apariencia monomorfa. Células con escaso citoplasma índice alto de núcleo/citoplasma, cromatina homogénea con gránulos finos, 2-3

nucléolos, y en algunos casos con tendencia a formar rosetas de Homer-Wright (< 20% en SE y > 20% en PNET)<sup>3,4,5,7</sup>. (Fig 1).

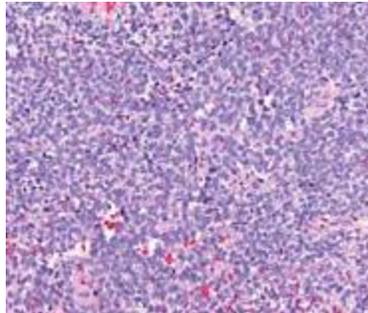


Fig. 1. Corte histopatológico con tinción de hematoxilina eosina

A nivel inmunohistoquímico se encuentra positividad para ácido peryódico de Schiff (PAS) glucógeno positivo<sup>3,5,7</sup>. La glucoproteína CD99 (MIC2) aproximadamente en el 90% de SE y PNET. Los epítopes de MIC2 son reconocidos por los anticuerpos monoclonales HBA7, O13, y 12E7 siendo positivos en un 90%<sup>4,5,7</sup>. (Fig. 2)

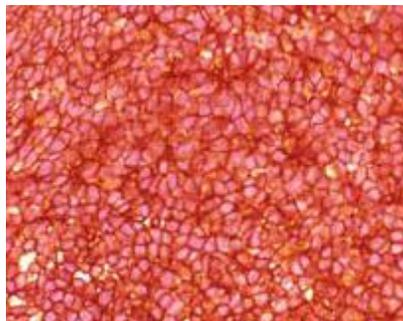


Fig. 2. Corte histopatológico PAS positivo

La CD99 no es patognomónica de SE dado que puede ser presente también en patologías como son: Sarcoma de células claras del riñón, Linfoma y leucemia de

células T, osteosarcoma, tumores de islotes pancreáticos, teratomas inmaduros, carcinoma testicular embrional, ependimomas y rhabdomyosarcoma<sup>3</sup>.

Habitualmente una diferencia importante recae en que CD99 en otros tejidos es a menudo citoplasmático a diferencias del SE el cual se encuentra membranaral<sup>3</sup>.

La vimentina es positiva en 80-90% de los casos, cabe resaltar que fue el primer marcador definido para FTE<sup>3,4,5</sup>.

La enolasa neuronal específica positiva en un 90% de los casos, S-100 67%, beta 2 microglobulina 72%, sinaptofisina 73%, proteína neurofilamentosa 38%<sup>5</sup>.

Se han demostrado diferencias importantes entre el tumor extraóseo como la mínima diferenciación neural con respecto a PNETp con clara evidencia de diferenciación neural, sin embargo; la existencia de la translocación cromosómica t (11;22) en ambos grupos, la positividad de marcadores celulares neurales, así como la presencia del marcador de superficie celular MIC2, ha llevado a establecer que todos ellos forman una misma familia tumoral que deriva de una célula madre primordial de tipo neural<sup>5</sup>.

La hipótesis más aceptada es que los FTE derivan de células pluripotenciales de la cresta neural que presentan características de neuronas colinérgicas parasimpáticas<sup>2</sup>.

## GENÉTICA MOLECULAR

A nivel citogenético se encuentra la translocación t(11;22)(q24;q12) la cual es la más frecuente para SE presente en aproximadamente 85% de los casos. La t(21;22)(q22;q12), siendo la segunda más frecuente en un 10% de los casos<sup>3,4,5,7,8,9</sup>.

Otras translocaciones identificadas son: t(7;22)(p22;q12); t(17;22)(q12;q12); t(2;22)(q23;q12), las cuales representan menos del 1%<sup>2,3,4,5,7,8,9</sup>.

De la translocación t(11;22) los genes fusionados resultan en EWS/FLI-1 que es una proteína quimérica la cual actúa de forma primaria mediante factores aberrantes que participan en la desregulación en el crecimiento tumoral<sup>3</sup>.

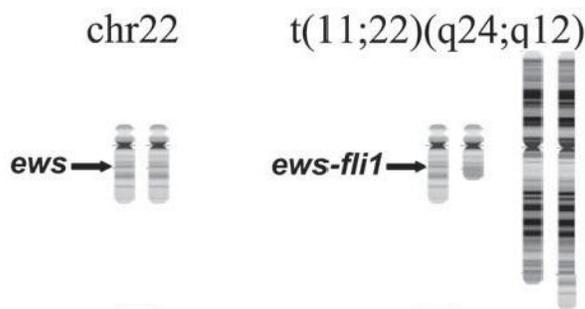


Fig 3. Representación de la traslocación t(11;22)(q24;q12)

## CUADRO CLÍNICO

En base a localización el SE muestra predilección por el tronco y huesos largos<sup>5,7,9</sup>.

La presentación clínica más frecuente suele afectar a huesos: pelvis 26%, fémur 20%, tibia y peroné 10% y costillas 9%<sup>4</sup>.(Fig. 4)

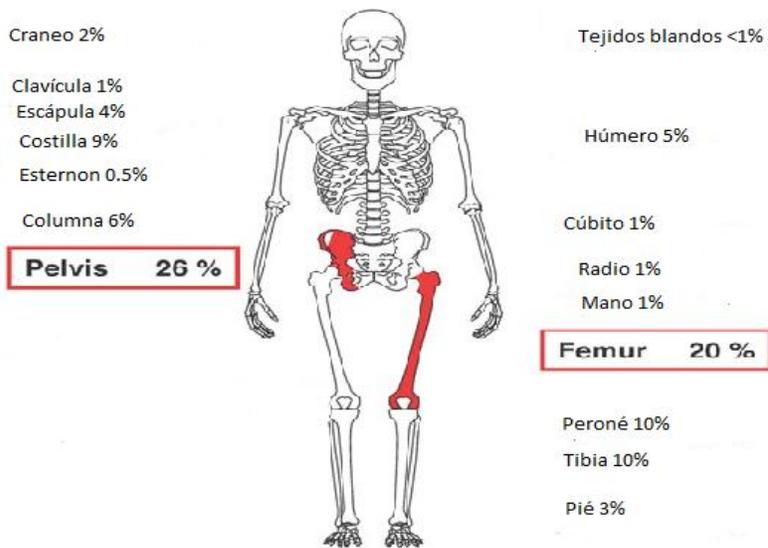


Fig.4 Localización y frecuencia del Sarcoma de Ewing

El SE primariamente se localiza en huesos con rara presentación en tejidos blandos. Los EOE se presentan entre los 10-30 años de edad con un pico de presentación hacia los 20 años. Los sitios más comunes son: Pared costal, músculos paravertebrales, extremidades, espacio retroperitoneal<sup>5,7,9</sup>.

Los EOE se presentan con rápido crecimiento y metástasis similares a los SE óseos<sup>5,7,9</sup>.

Los sitios más frecuentes de metástasis en el Sarcoma de Ewing son principalmente a pulmón y en segundo lugar hueso y médula ósea, con afección de ganglios regionales en un porcentaje muy bajo (7%)<sup>3,4,5,7,10</sup>. (Fig. 5)

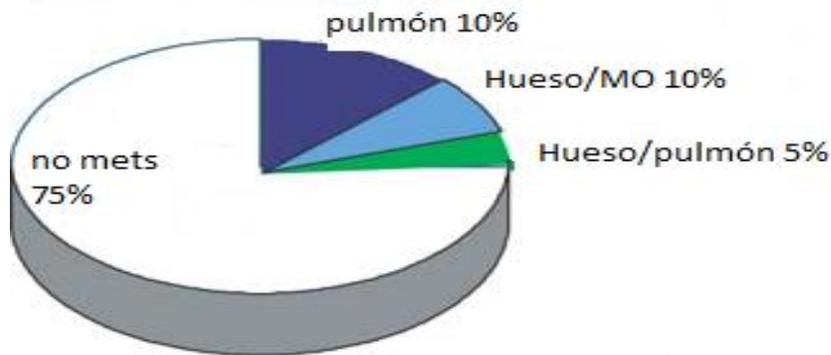


Fig.5 Frecuencia de sitios de metástasis de SE

La ruta más frecuente de metástasis es la hematógena; además los patrones de metástasis están asociados con la localización primaria del tumor, con 40% de incidencia de metástasis en localización central primaria, 30% de incidencia de metástasis en localización proximal primaria, 15% de metástasis en localización distal primaria<sup>3,5,7,9</sup>.

Los pacientes presentan los siguientes síntomas<sup>3,4,5,7,8,9,11</sup>:

- Dolor local (96%)
- Aumento de volumen (61%)
- Fiebre (21%)
- Fractura patológica (16%)

Las lesiones esqueléticas del sarcoma de Ewing progresan dentro de las primeras semanas de haberse instaurado, siendo el dolor el primer síntoma el cual es progresivo que requiere uso de analgésicos para su control; además con un crecimiento importante del sitio afectado de consistencia dura, elástico que se acompaña de calor local y eritema<sup>8</sup>.

A nivel de sitio primario puede haber necrosis tisular y focos de hemorragia con edema secundario; puede además haber dolor irradiado dependiendo de sitio primario con lo cual habitualmente es manejado de primaria instancia como osteomielitis<sup>4,5</sup>.

Habitualmente hay retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico con reporte de hasta 146 días siendo el más prolongado en tumores infantiles<sup>5</sup>.

La sintomatología no coincide necesariamente con la presencia de metástasis, esas son debidas más que nada al comportamiento biológico del tumor<sup>4</sup>.

## **EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA**

El manejo óptimo del paciente requiere de un buen equipo multidisciplinario (oncólogo pediatra, ortopedista, cirujano oncólogo pediatría, patólogo, radiólogo).

Los exámenes de laboratorio puede revelar datos como: anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en un 50%, leucocitosis moderada y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) así como de la fosfatasa alcalina; pero no son específicos para SE<sup>2,3,4,5,7,9</sup>.

Diversos autores han reportado valores de LDH como factor pronóstico ya que se asocian con grandes volúmenes tumorales (> 300cc)<sup>5</sup>.

Los estudios radiológicos son de gran utilidad debido a que se encuentran cambios en las diáfisis de los huesos largos con extensión hacia las metáfisis.

Los hallazgos radiográficos se encuentran enlistados con sus respectivos porcentajes en la tabla 1<sup>3</sup>. (Fig.6)

**TABLA 1. Hallazgos Radiográficos de SE**

Hallazgo Radiográfico	Porcentaje (%)
Destrucción ósea	75
Extensión a tejidos blandos (Triángulo Codman)	64
Formación reactiva ósea	25
Reacción periostica(capas de cebolla)	23
Espículas radiantes( sol naciente)	20
Engrosamiento periostio	19
Esclerosis	16
Fractura	13

Pizzo. Principles and practice of pediatric oncology. 2011.

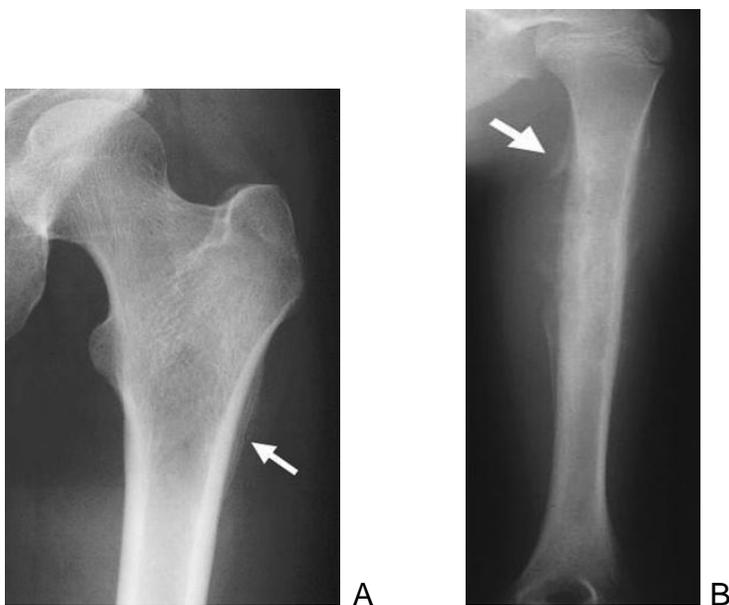


Fig. 6 Hallazgos radiográficos. A. Signo en capa de cebolla. B. Triángulo de Codman

El método de estudio de elección para el tumor primario y localización de metástasis no pulmonares es la Resonancia magnética (IRM); limita la extensión intra y extramedular de la lesión (T1), puede delimitar la afección de partes blandas y su relación con el paquete neurovascular (T2). Es fundamental para planificar la cirugía<sup>5,9,12</sup>. (Fig. 7)

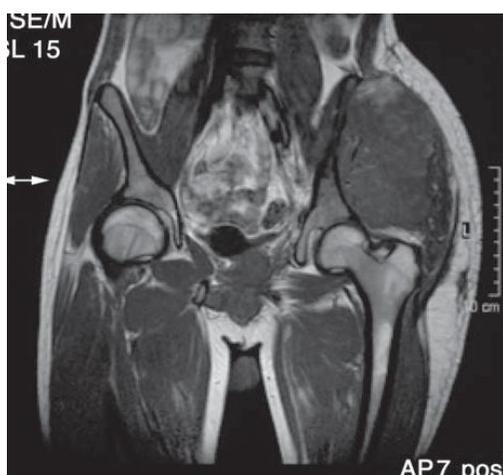


Fig.7 Resonancia magnética donde se aprecia invasión a partes blandas.

La tomografía axial computarizada es de elección para búsqueda de enfermedad en parénquima pulmonar, es diagnóstica y además para seguimiento, también para identificación de afectación tumoral del hueso cortical<sup>5</sup>.

El gammagrama óseo con Tc 99 metilendifosfonato es una prueba obligatoria en el estadiaje de la enfermedad ya que no da falsos negativos en búsqueda de metástasis óseas<sup>3,4,5</sup>.

El PET scan con 18-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), ha recientemente demostrado mayor sensibilidad para metástasis ósea que la IRM; su mayor valor se aprecia para respuesta inicial a la terapia<sup>10,11,12,13</sup>.

La toma de biopsia y aspirado de médula ósea como extensión de enfermedad siempre será recomendada para estadificación<sup>4</sup>.

En la tabla 2 se muestra la investigación al diagnóstico<sup>4</sup>.

**TABLA 2. Ruta diagnóstica para Sarcoma de Ewing**

INVESTIGACIÓN	TUMOR PRIMARIO	BÚSQUEDA DE METASTASIS
Rx en 2 planos, sitio primario y articulación adyacente	++	En sitios sospechosos
IRM y/o TAC sitio afectado	++	En sitios sospechosos
Biopsia: material para patología y biología molecular	++	En sitios sospechosos
TAC tórax		++
Biopsia y aspirado médula ósea		++
Gammagrama Tc99	++	++
FDG-PET	+/-	+/-

*++:obligatorio, +/-: indicado si hay disponible.*

Rx: radiografía; IRM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; FDG-PET: tomografía con emisión de positrones-fluorodeoxiglucosa

La biopsia debe de efectuarse para confirmar diagnóstico, se ha de obtener una muestra representativa de la lesión tumoral, de tejido viable procedente de tumor óseo y tejido tumoral extraóseo, por lo cual se prefiere biopsia abierta, se debe evitar perforación de la cortical ósea, se tomará en cuenta las líneas de fuerza de la piel y hueso, además de considerarse que en el sitio de la biopsia más adelante se efectuará la resección en bloque<sup>3,4,5</sup>.

## FACTORES PRONÓSTICOS:

Dentro de los factores pronósticos del SE la presencia de metástasis es el más importante debido a que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los pacientes con metástasis a pesar de manejo agresivo multimodal no rebasa el 20%<sup>2,3,,4,5,7,8,9,11,12,14</sup>. La presencia de metástasis al momento del diagnóstico en un 20-25% de los pacientes<sup>2,3,4,5,7,8,9,11,12,14,15,16</sup>.

No obstante, la presencia exclusiva de metástasis pulmonar es de mejor pronóstico respecto a las metástasis óseas o de médula ósea (SLE a 5 años del 36% vs. 16%)<sup>5</sup>.

Los factores pronóstico han sido ampliamente estudiados y reportados en varios artículos; los factores pronósticos se muestran en la tabla 3<sup>2,3,4,5,7,9,12</sup>.

**TABLA 3. FACTORES PRONOSTICOS PARA SE**

FACTOR	PRONOSTICO
Localización	Sitios más favorables son extremidades distales Extremidades proximales y pelvis, peor pronóstico
Volumen del tumor	<200mm <sup>3</sup> indica buen pronóstico
Edad	< 14 años cursan con mejor pronóstico
Sexo	Mujeres mejor pronóstico
Metástasis	Factor pronóstico más importante
Lugar de metástasis	Mejor pronóstico en pulmón que en hueso y/o Médula ósea
Respuesta a tratamiento	Mejor pronóstico con respuesta a quimioterapia/cirugía/radioterapia
Expresión de p53 en células tumorales	<20% células da mejor pronóstico
Tiempo de recaída	Mejor pronóstico > 24 meses
Porcentaje de necrosis	>90% mejor pronóstico
Bordes quirúrgicos	Mejor pronóstico cuando están libres de tumor

La edad es otro factor pronóstico de importancia, los niños menores de 14 años tienen mejor pronóstico en comparación de los mayores<sup>5</sup>. Los pacientes mayores de

14 años se asocian a volúmenes tumorales grandes, sitios axiales, principalmente pélvicos, además de cursar con enfermedad metastásica al diagnóstico<sup>1,7</sup>.

Otro factor pronóstico que se ha estudiado es el volumen tumoral; se ha demostrado que los pacientes con volúmenes tumorales menores de 9 cm o 200 cm<sup>3</sup> tienen mejor pronóstico que aquellos que presentan mayor volumen tumoral<sup>17</sup>.

La quimioterapia neoadyuvante en el Sarcoma de Ewing determina también un pronóstico según la respuesta histopatológica de necrosis tumoral que éste tenga frente a la terapia. Aquellos pacientes con más del 90% de necrosis, después de la neoadyuvancia, tienen mejor supervivencia que aquellos pacientes con un menor porcentaje de necrosis<sup>17</sup>.

Una mejor ruta terapéutica también está definida por el sitio primario del tumor. Los pacientes con SE extra-axial tienen una supervivencia global a cinco años de un 50-80%, mientras que los que lo presentan en el esqueleto axial su supervivencia global no rebasa el 30%. Esto es debido a la dificultad del abordaje quirúrgico terapéutico en el esqueleto axial, ya que es primordial para la protección de las estructuras vitales y primarias, así como para la estabilidad biomecánica<sup>17</sup>.

Se encuentran estudios en los cuales se busca emplear los grupos de riesgo en base a los factores conocidos y se toman con la finalidad de mejorar el abordaje incrementando así la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global<sup>1,14,15</sup>.

En la tabla 4 se muestra la clasificación por grupos de riesgo para SE.

**TABLA 4. Grupos de Riesgo para SE**

<b>GRUPO</b>	<b>EDAD</b>	<b>SITIO PRIMARIO</b>	<b>EXTENSIÓN</b>	<b>RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b>
<b>Favorable</b>	< 14 años	No axial	Localizado	Sí
<b>Intermedio</b>	< o > 14 años	Axial	Localizado	Sí
<b>Alto</b>	>14 años	Metástasis	Metástasis	No

## **TRATAMIENTO**

El abordaje terapéutico actual está fundamentado en que es una enfermedad maligna sistémica al diagnóstico la cual requiere control adecuado local macroscópico junto el control sistémico de las micrometástasis<sup>18</sup>.

La enfermedad macroscópica requiere control multidisciplinario con cirugía, quimioterapia y radioterapia; en base a la respuesta neoadyuvante con quimioterapia se definirá las posibilidades quirúrgicas y la dosis de radioterapia<sup>3,4,5</sup>.

El control de las micrometástasis es a nivel sistémico con poliquimioterapia cíclica, intensiva<sup>5</sup>.

Es necesario recordar que habrá variación en cuanto a estas pautas por individualización de cada paciente<sup>5</sup>.

La terapia local del SE, se utiliza desde antes de la década de 1970, se asocia con un porcentaje del 10% aproximadamente de supervivencia libre de enfermedad en 5

años. Actualmente con la adición de múltiples regímenes de quimioterapia, cirugía y radioterapia, el pronóstico ha mejorado significativamente desde menos del 10% a un 60% en la actualidad, pero las metástasis y/o recurrencias locales aún se desarrollan en aproximadamente en 30%-50% de los casos<sup>14</sup>.

Los últimos 30 años han sido testigo de los grandes avances en la evolución de los pacientes con FTE, principalmente por los trabajos multidisciplinarios que se han realizado, han permitido encontrar nuevos agentes para intensificar el tratamiento<sup>1</sup>.

Todos los protocolos de manejo emplean de 3-6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, seguido por control local con cirugía y luego de 6-10 ciclos de quimioterapia adyuvante cada 2-3 semanas, con duración de tratamiento de 8-12 meses. Los agentes más activos contra el SE son: Doxorubicina, Vincristina, Actinomicina-D, Ifosfamida, Etopósido. Los protocolos activos están basados en la combinación de estas 4-6 drogas; siendo los más efectivos en base a múltiples estudios los que llevan ifosfamida o ciclofosfamida con doxorubicina<sup>11,18</sup>.

Si el control local no se lleva de forma completa con cirugía o la respuesta a quimioterapia neoadyuvante es pobre (>10% de células viables) se emplea radioterapia a dosis de 40-45 Gy para residuo microscópico y 50-60Gy para residuo macroscópico<sup>11,19</sup>.

En la enfermedad metastásica pulmonar, la resección de las lesiones después de quimioterapia y consolidación posterior con radioterapia puede conferir ventaja en la supervivencia; por el contrario los que presentan enfermedad ósea o en médula ósea sigue siendo muy pobre la SLE < 20%<sup>3,11</sup>.

El uso de quimioterapia intensiva más trasplante de médula ósea autólogo no confiere mayor evidencia de beneficio en paciente con enfermedad metastásica<sup>3,11,18</sup>.

Cabe resaltar que el único factor pronóstico identificado en recaída es el tiempo > o < de 24 meses, con mejores respuestas en pacientes que recaen en un periodo >24 meses<sup>3,11</sup>.

El uso de agentes alquilantes en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (topotecan/irinotecan/), con temozolamida se emplea habitualmente en pacientes con recaída con resultados de respuesta de un 35% aproximadamente<sup>3,11</sup>.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Qué diferencias existen en la supervivencia evaluada por factores pronósticos en la familia de tumores del Sarcoma de Ewing?

## **OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar la supervivencia en base a factores pronósticos en la familia de tumores del Sarcoma de Ewing en el periodo de 1991 al 2011 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar sujetos con tumores de la familia del Sarcoma de Ewing que recibieron tratamiento
- Clasificar sujetos con Sarcoma Ewing por factores pronósticos en: Alto, mediano y bajo riesgo
- Analizar tratamiento recibido en base factores pronósticos
- Evaluar la supervivencia por factores pronósticos

## **HIPÓTESIS**

- Los factores pronósticos son importantes en el manejo de los tumores de la familia del Sarcoma de Ewing pero insuficientes para mejorar la supervivencia.

## **JUSTIFICACIÓN**

Es necesario evaluar la supervivencia de la familia de tumores del Sarcoma de Ewing de acuerdo a factores pronósticos.

El conocer cuales grupos de Sarcoma de Ewing tienen menor supervivencia, nos permite analizar estrategias terapéuticas para mejorar la supervivencia.

El análisis de la familia de tumores de Sarcoma de Ewing determinará la supervivencia por factores pronósticos

Esto permitirá la comparación de los protocolos de tratamiento utilizados con estudios internacionales

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

- **DISEÑO**

Estudio Transversal, analítico

- **SITIO DE ESTUDIO**

Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

- **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con tumores de la Familia del Sarcoma de Ewing

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Una muestra no probabilística por conveniencia

- **TIEMPO DE ESTUDIO**

De 1991 al 2011

- **ANÁLISIS**

- Análisis descriptivo
- Análisis de proporciones:  $\chi^2$
- Análisis de Medias : t- Student
- Valores de  $P < 0.05$  considerados como significativos
- Análisis de Supervivencia: Kaplan Meier

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes con tumores de la familia del Sarcoma de Ewing tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de 1991-2011.

Pacientes con Sarcoma de Ewing confirmado por histopatología.

Pacientes que cumplan con los criterios de los factores pronósticos establecidos.

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes con Sarcoma de Ewing manejados fuera del HIES.

- **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Pacientes que abandonaron tratamiento.

**TABLA 5. DESCRIPCION DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Medición</b>	<b>Escala</b>	<b>Fuente</b>
<b><i>Dependiente :</i></b> <b>Supervivencia</b>	Proporción de personas que están vivas durante un determinado periodo	Tiempo de vida después de haber iniciado tratamiento hasta la muerte o recaída	Categorica Dicotómica 1= Vivo 0= Muerto Categorica Dicotómica 1= Recaída 0= Sin recaída	Expediente clínico
<b><i>Independiente</i></b> <b>Factores pronósticos*</b>	Características clínicas de sarcoma de Ewing	Grupo Cínico	Cuantitativas Continuas Cualitativas Nominal Ordinales	Cuestionario

## **MATERIAL**

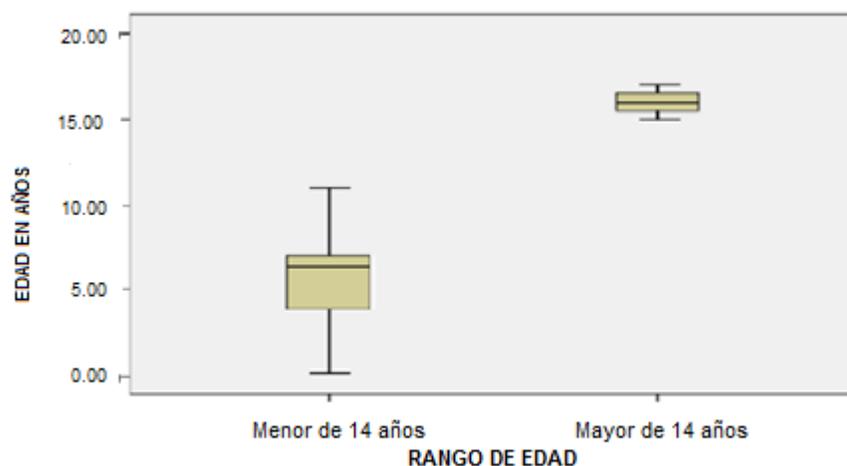
1. Expedientes clínicos del Archivo del HIES
2. Computadora portátil
3. Programa de Excel®
4. Programa estadístico IBM SPSS statics viewer®

## RESULTADOS

Durante el periodo de 21 años (de 1991 a 2011) en el Hospital Infantil del Estado de Sonora se encontraron 16 expedientes de pacientes que presentaron tumores de la familia de Sarcoma de Ewing, donde solo 14 cumplieron con los criterios para ser incluidos en este estudio.

Dentro de este estudio se evaluaron cada uno de los factores de riesgo asociados a la FTE. Uno de estos factores pronósticos es la edad de los pacientes, siendo 14 años el punto de corte, en la gráfica 1 se muestra la relación que se encontró en los menores y mayores de 14 años.

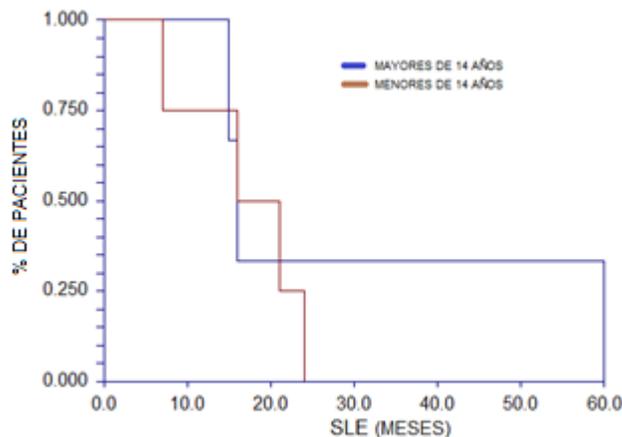
**GRAFICA 1. DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



En la gráfica 2 se muestra la supervivencia en relación al grupo de edad de pacientes con FTE del HIES, en 2 grupos establecidos: menores y mayores de 14 años, obteniendo una mayor supervivencia en meses en el grupo de pacientes menores de

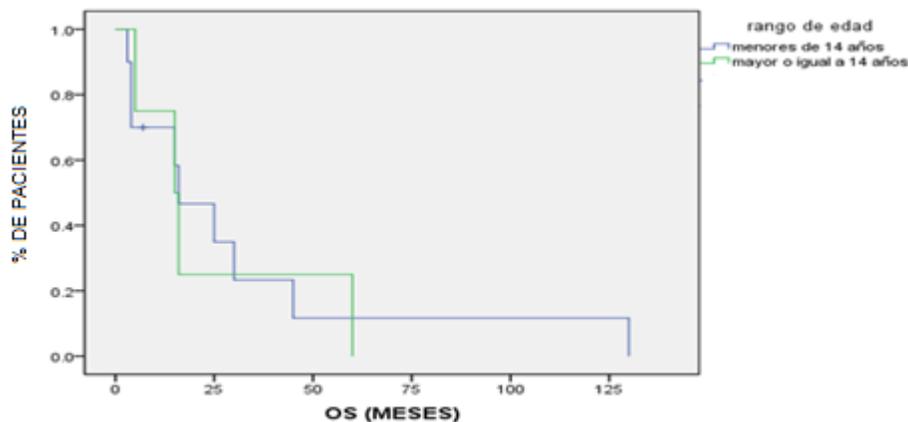
14 años. En la gráfica 3 se indica la supervivencia en relación al grupo de edad, siendo de 130 meses en menores de 14 años y de 60 meses en mayores de 14 años.

**GRAFICA 2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN BASE A GRUPO DE EDAD DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Kaplan Meier

**GRAFICA 3. SOBREVIVENCIA GLOBAL EN BASE A GRUPO DE EDAD DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Kaplan Meier

En la tabla 6 se muestran los porcentajes obtenidos de la población en relación al sexo del paciente, teniendo un mayor predominio en el sexo masculino.

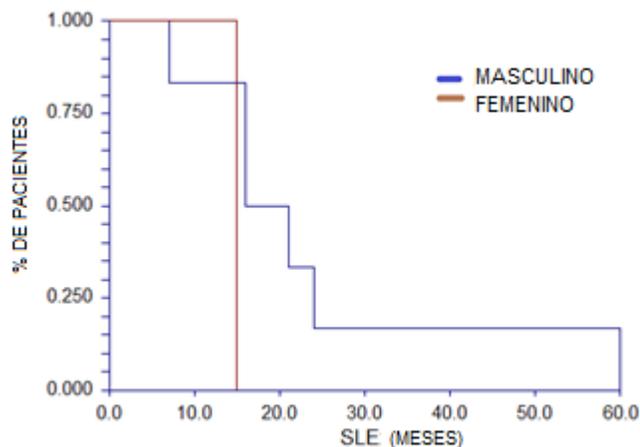
**TABLA 6. DISTRIBUCION DE PACIENTES CON FTE EN BASE A SEXO**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	p <sup>''</sup>
Masculino	9	64.3	0.223
Femenino	5	35.7	
Total	14	100.0	

p<sup>''</sup> obtenido por chi cuadrada

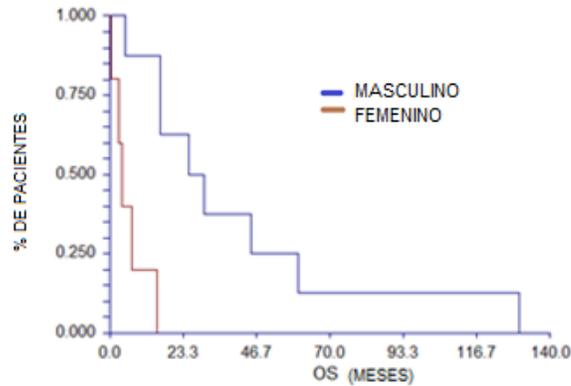
En la gráfica 4 se muestran los rangos de tiempo de supervivencia libre de enfermedad en relación al sexo de los pacientes. Y en la gráfica 5 la sobrevivida relacionada con el factor pronóstico del sexo.

**GRAFICA 4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN BASE A SEXO DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis de supervivencia: Kaplan Meier

**GRAFICA 5. SOBREVIDA GLOBAL EN BASE A SEXO DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Kaplan Meier

Otro factor pronóstico es el sitio primario de los tumores de la familia de Sarcoma de Ewing, en la tabla 7 se muestran los sitios de aparición de los tumores en el grupo de pacientes estudiados.

**TABLA 7. DISTRIBUCION POR SITIO PRIMARIO DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Abdomen	1	7.1
Abdominal (mesenterio)	1	7.1
Cara (labio inferior y superior) y parte anterior de cuello	1	7.1
Falange del dedo anular	1	7.1
Fémur izquierdo	2	14.2
Mandíbula derecha	1	7.1
Mediastinal posterior	1	7.1
Pared anterior de tórax	1	7.1
Pelvis	1	7.1
Renal izquierdo	1	7.1
Retroocular derecha	1	7.1
Senos paranasales	1	7.1
Vulva	1	7.1
Total	14	100.0

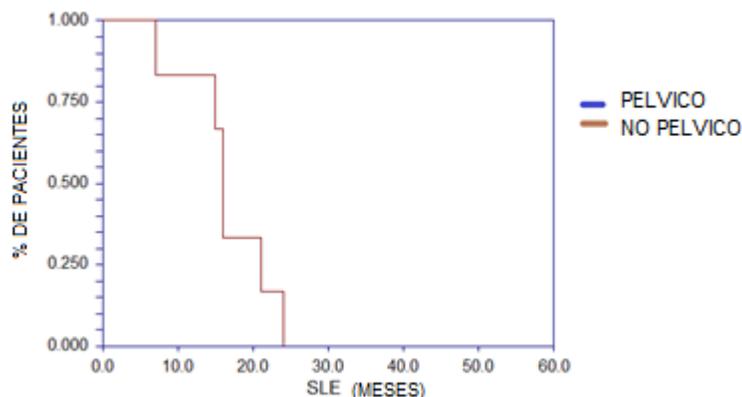
Agrupamos a los pacientes de acuerdo a si el sitio primario fue pélvico o no pélvico, en la tabla 8 se muestra la distribución de pacientes, con sus porcentajes y en la gráfica 6 se muestra la supervivencia libre de enfermedad en relación a la ubicación del sitio primario.

**TABLA 8. DISTRIBUCION POR SITIO PRIMARIO PELVICO VS NO PELVICO DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	p <sup>17</sup>
Pélvico	1	7.1	0.831
No pélvico	13	92.9	
Total	14	100.0	

p<sup>17</sup> obtenido por chi cuadrada

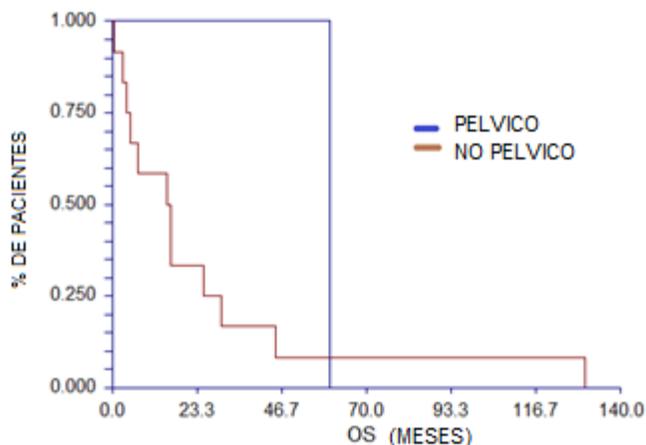
**GRAFICA 6. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR SITIO PRIMARIO PELVICO VS NO PELVICO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis de supervivencia: Kaplan Meier

Al establecer la supervivencia por sitio primario, se realizó una evaluación de la sobrevida global por sitio primario pélvico o no pélvico. (Gráfica 7).

**GRAFICA 7. SOBREVIDA GLOBAL POR SITIO PRIMARIO NO PELVICO Y PELVICO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis de supervivencia: Kaplan Meier

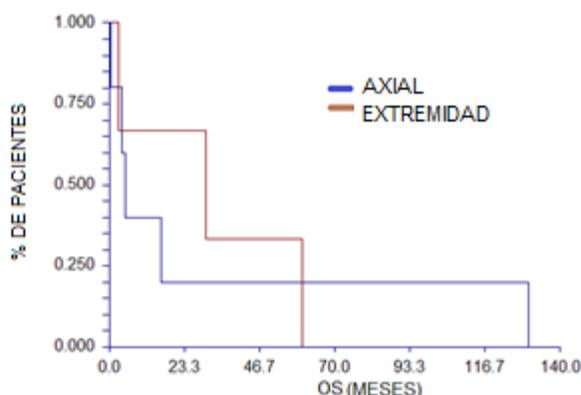
Unos de los factores pronóstico que tienen relación directa para determinar el grupo de riesgo es si el sitio primario es axial o de extremidad, se hizo una búsqueda intencionada en nuestros pacientes y la distribución se muestra en la tabla 9. Así como su relación con la sobrevida global, los resultados se muestran en la gráfica 8.

**TABLA 9. DISTRIBUCION POR SITIO PRIMARIO AXIAL VS EXTREMIDAD DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	p <sup>1/</sup>
Axial	5	35.7	0.053
Extremidad	4	28.6	
Otros	5	35.7	
Total	14	100.0	

p<sup>1/</sup> obtenido por chi cuadrada

**GRAFICA 8. SOBREVIDA GLOBAL POR SITIO PRIMARIO AXIAL VS EXTREMIDAD EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis de supervivencia: Kaplan Meier

La presencia de metástasis es un factor pronóstico que se incluye en la estadificación del tumor, en nuestra muestra de 14 pacientes solo 1 pacientes presentó metástasis al momento del diagnóstico, en la tabla 10 se muestran las proporciones obtenidas de nuestra muestra. En la tabla 11 se indica el sitio de metástasis, en el único caso se presentó a hueso.

**TABLA 10. DISTRIBUCION POR PRESENCIA DE METASTASIS DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	1	7.1
NO	13	92.9
Total	14	100.0

**TABLA 11. DISTRIBUCION POR SITIO DE METASTASIS DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
No hay	13	92.9
Óseo	1	7,1
Total	14	100.0

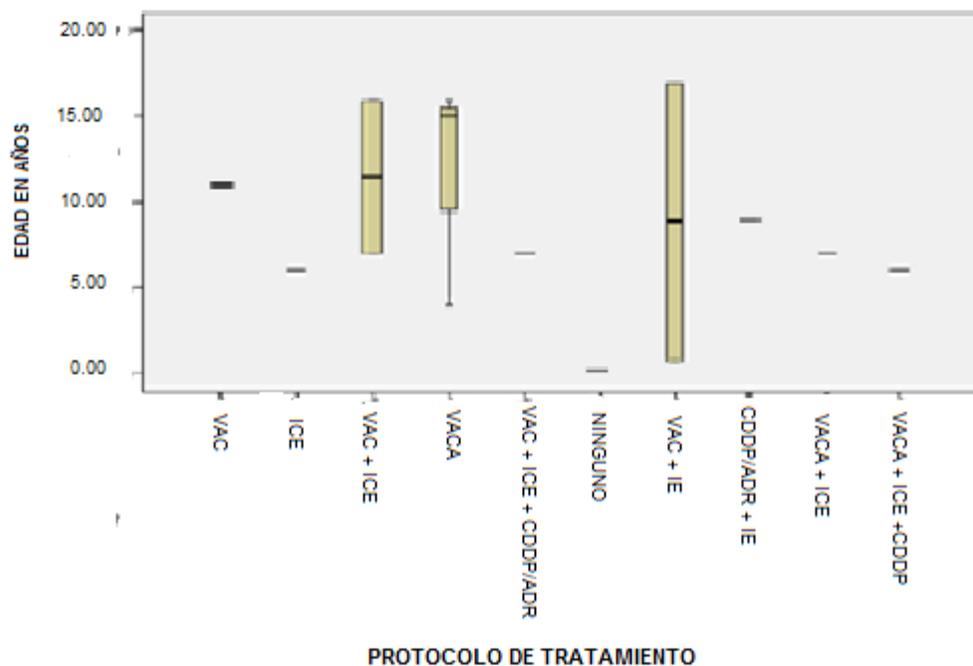
Se realizó una evaluación del tratamiento recibido en la población, los diferentes esquemas de tratamiento se enlistan en la tabla 11, teniendo un mayor uso el esquema VACA (Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Actinomicina D). En la gráfica 9 se muestra la relación con el grupo de edad en cada uno de los tratamientos. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global se realiza una evaluación con el esquema de tratamiento utilizado en cada paciente, se grafican los resultados en las gráficas 10 y 11.

**TABLA 11. DISTRIBUCION POR TRATAMIENTO RECIBIDO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

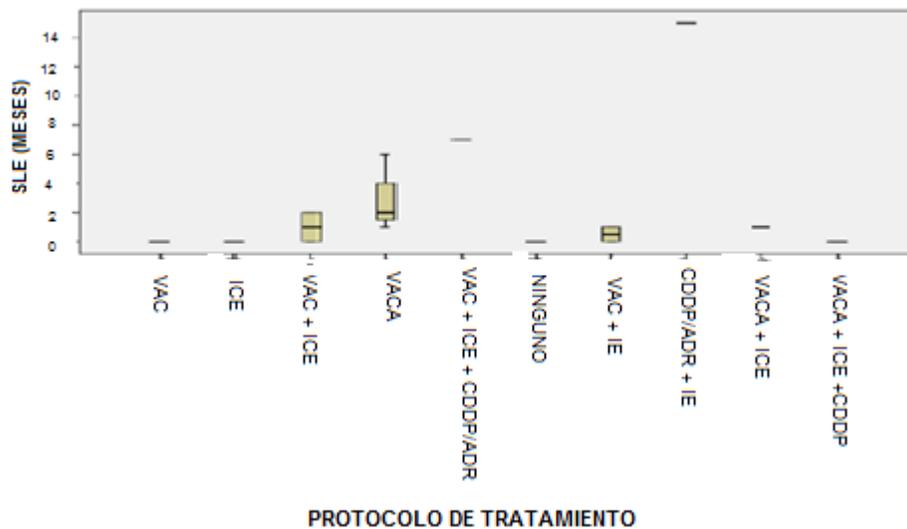
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VAC	1	7.1
ICE	1	7.1
VAC + ICE	2	14.3
VACA	3	21.4
VAC + ICE + CDDP/ADR	1	7.1
VAC + IE	2	14.3
CDDP/ADR + IE	1	7.1
VACA +ICE	1	7.1
VACA + ICE+ CDDP	1	7.1
NINGUNO	2	14.3
Total	14	100.0

VAC: Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida; ICE: Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido;  
VACA: Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Actinomicina D; CDDP: Cisplatino;  
IE: Ifosfamida, Etopósido; ADR: Adriamicina

**GRAFICA 9. TRATAMIENTO EMPLEADO POR GRUPO DE EDAD EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

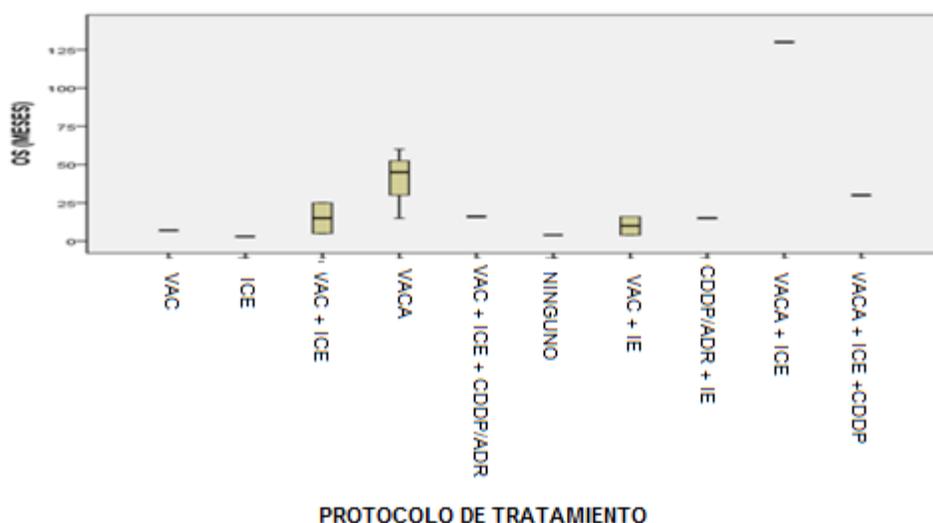


**GRAFICA 10. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR TRATAMIENTO EMPLEADO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis de supervivencia: Kaplan Meier

**GRAFICA 11. SOBREVIDA GLOBAL POR TRATAMIENTO EMPLEADO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis de supervivencia: Kaplan Meier

El manejo del control local también fue evaluado en nuestra población, teniendo un mayor porcentaje el uso combinado de cirugía más radiación, las proporciones se muestran en la tabla 13.

**TABLA 13. DISTRIBUCION EN BASE AL MANEJO DEL CONTROL LOCAL EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CIRUGIA	4	28.6
CIRUGIA + RADIACION	7	50.0
SIN CONTROL	3	21.4
Total	14	100.0

La radiación recibida por los pacientes fue mayor a 40 Gy, solo la recibieron el 50% de los pacientes para el control local, los resultados se muestran en la tabla 14.

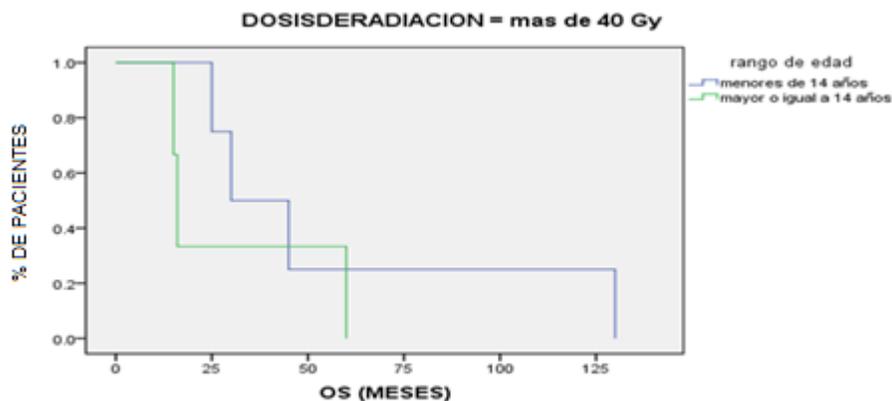
**TABLA 14. DISTRIBUCION POR DOSIS DE RADIACION EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	p <sup>17</sup>
Más de 40 Gy	7	50	0.830
No se administró	7	50	
Total	14	100.0	

p<sup>17</sup> obtenido por chi cuadrada

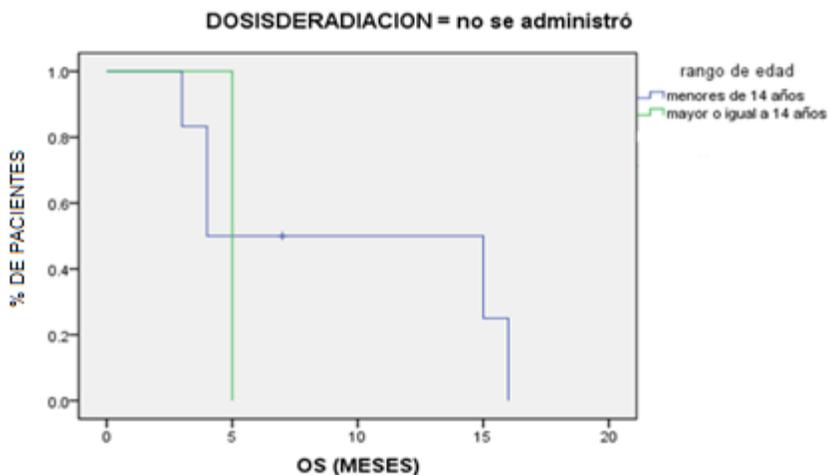
En la gráfica 12 se evalúa la relación de la sobrevida global en 2 grupos de edad, mayor y menor de 14 años que recibieron radioterapia y en la gráfica 13 los que no recibieron radioterapia, mostrando una mayor sobrevida el primer grupo.

**GRAFICA 12. SOBREVIDA GLOBAL CON TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA MAYOR A 40 Gy Y GRUPO DE EDAD EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis Kaplan Meier

**GRAFICA 13. SOBREVIDA GLOBAL SIN TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA Y POR GRUPO DE EDAD EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis Kaplan Meier

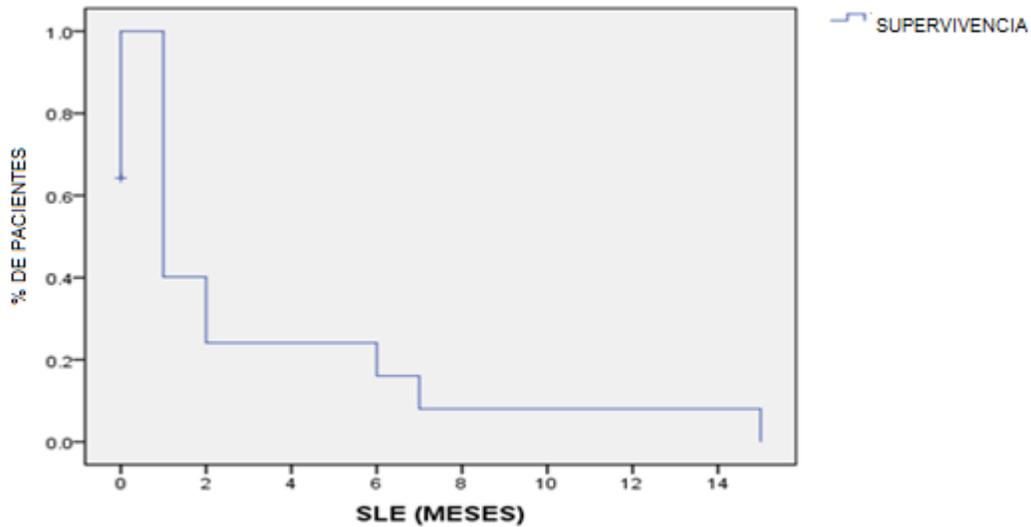
Las proporciones en cuanto a respuesta a tratamiento se muestran en la tabla 15, teniendo solo el 35% de respuesta completa al manejo.

**TABLA 15. DISTRIBUCION POR RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
COMPLETA	5	35.7
PARCIAL	4	28.6
SIN RESPUESTA	5	35.7
Total	14	100.0

Dentro del estudio se evaluó la supervivencia libre de enfermedad de este grupo de pacientes, determinándose a 15 meses en el 10%, los cuales se muestran en la Gráfica 14.

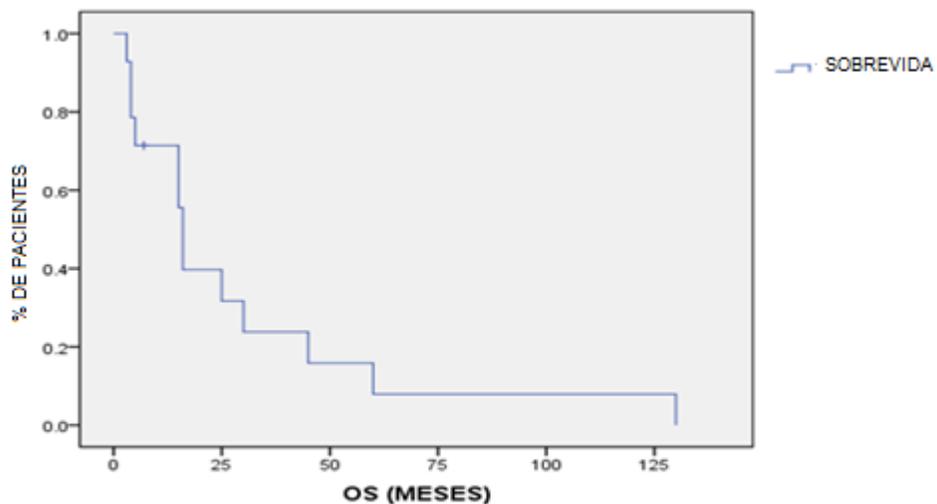
**GRAFICA 14. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN MESES DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de análisis de supervivencia Kaplan Meier

De los datos recolectados se determinó la sobrevida global de los 14 pacientes con FTE, la cual se determinó en el 10% de 130 meses, los resultados se muestran en la gráfica 15.

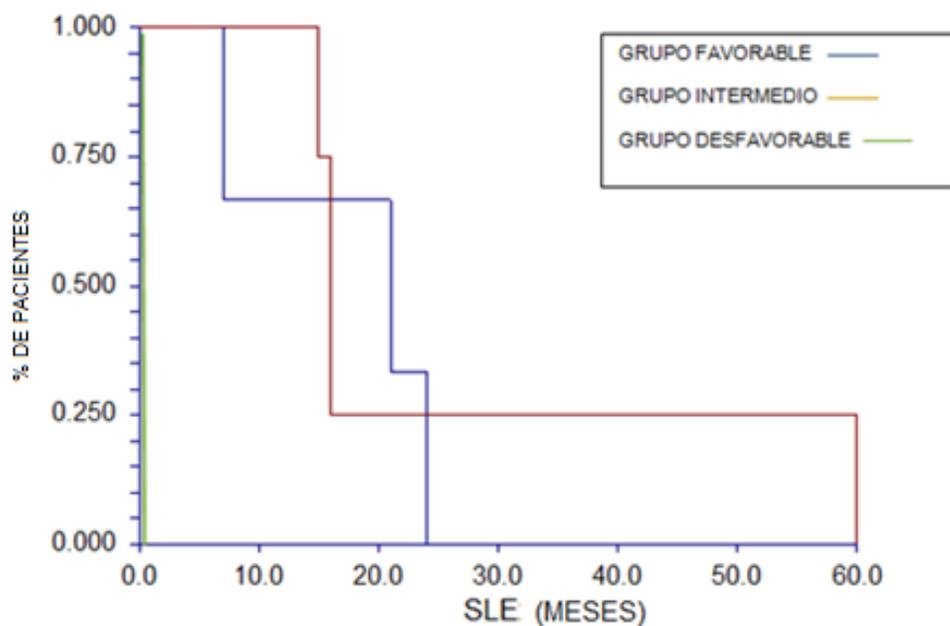
**GRAFICA 15. SOBREVIDA GLOBAL EN MESES DE PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Kaplan Meier

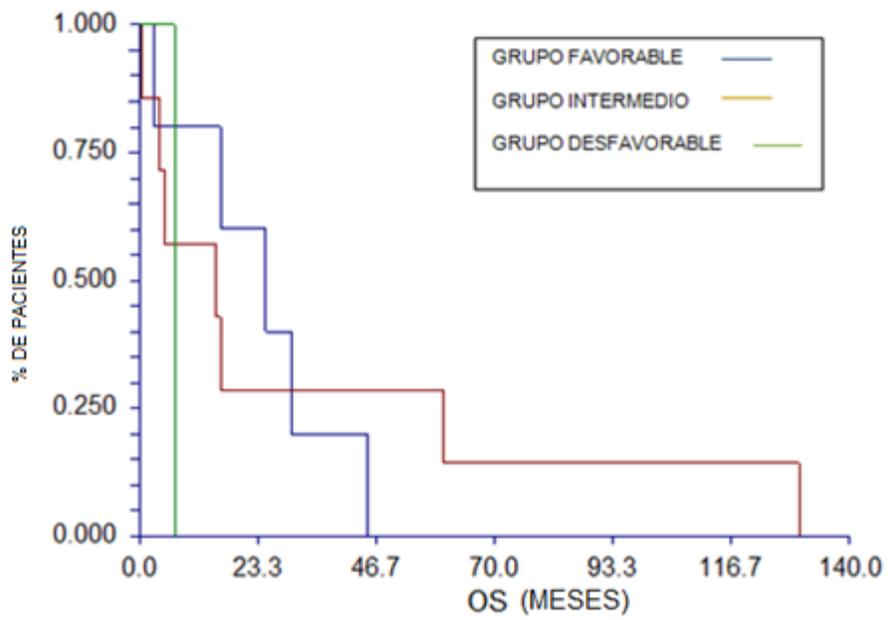
Se evaluó la supervivencia libre de enfermedad en meses en relación al grupo de riesgo, dividiéndose en grupo favorable, intermedio y desfavorable, de acuerdo a los factores pronósticos que presentó cada paciente, la gráfica 16 muestra los resultados. Así mismo se evalúa la sobrevida global en cada grupo de riesgo, establecida en la gráfica 17.

**GRAFICA 16. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR GRUPO DE RIESGO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis Kaplan Meier

**GRAFICA 17. SOBREVIDA GLOBAL POR GRUPO DE RIESGO EN PACIENTES CON FTE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HIES DE 1991 A 2011**



Obtenido de una prueba de Análisis Kaplan Meier

## DISCUSION

La familia de tumores del Sarcoma de Ewing (SE) pertenecen al grupo de neoplasias de células pequeñas, redondas y azules, se originan del tejido neuroectodérmico primitivo, y varía en su diferenciación neurogénica, comprende el 3% del cáncer en la infancia, siendo el segundo más común de los cánceres a nivel óseo<sup>1</sup>.

Antes de la era de la quimioterapia, los pacientes que fueron tratados con radioterapia solamente menos del 10% sobrevivieron y fallecieron por metástasis en los primeros 2 años de su diagnóstico, lo cual indicaba la necesidad de un tratamiento sistémico. Con la aplicación de la terapia multimodal, la cual incluye quimioterapia, cirugía y radioterapia, el porcentaje de cura es del 60%<sup>4</sup>.

Rodriguez-Galindo<sup>1</sup> y cols en 2007 publican una supervivencia libre de enfermedad a 10 años del 50% de su población y una sobrevida global del 60%. En nuestro hospital se evaluaron en el periodo comprendido de 1991 al 2011, 14 pacientes con FTE con una supervivencia libre de enfermedad del 10% a 15 meses y sobrevida global de 130 meses del diagnóstico.

A lo largo de los años se han evaluado factores pronósticos, los cuales están íntimamente relacionados con la supervivencia de los pacientes, uno de los cuales es la edad, siendo los menores de 14 años y principalmente los menores de 10 años, los que cursan con mejor pronóstico, ya que los pacientes mayores de 14 años se asocian a volúmenes tumorales grandes, a localización axial, principalmente pélvico y además cursan con enfermedad metastasica al diagnóstico<sup>1,7</sup>. Galindo<sup>1</sup> y cols.

reportan una supervivencia libre de enfermedad a 5 años en menores de 14 años de 59.4% y mayores de 14 años un 50.3% (p 0.131) y la sobrevida global de 69.9% en menores de 14 años y de 56.6% en mayores de 14 años (p 0.71). Bacci<sup>14</sup> y cols 2000, reportan que en pacientes menores de 12 años tuvieron una mayor SLE que en los mayores de 12 años (62.9% vs 51.3%, p0.006). En nuestro estudio en el grupo de menores de 14 años tuvimos una media de 7 años y en los mayores de 14 años una media de 16 años, con una SLE en los menores de 14 años del 25% a 24 meses y de los mayores de 14 años del 30% a 60 meses, lo cual llama la atención debido a que los mayores de 14 años a nivel mundial y en lo reportado por la literatura tienen una SLE menor. En cuanto a la sobrevida global encontramos que en los mayores de 14 años fue de 60 meses, comparado con los menores de 14 años que fue del 18% a 130 meses, lo cual se relaciona con lo reportado por Galindo y Bacci.

En cuanto al sexo se demuestra que las mujeres cursan con mejor pronóstico que los hombres, debido a que los hombres presentan enfermedad metastásica al diagnóstico<sup>2</sup>. Bacci<sup>14</sup> y cols reportan una SLE de 49.6% en hombres contra un 65.4% en mujeres, (p0.02). Mientras que Galindo<sup>1</sup> reporta una SLE de un 67.2% en mujeres y 61.2% en hombres a 5 años (p 0.97); y una sobrevida global del 55.3% en mujeres y 54.9% en hombres 5 años (p 0.85). En nuestra población de pacientes se encontró una distribución en base a sexo de hombres 64.3% y mujeres 35.7% (p 0.223). Al realizar el análisis de la SLE se encontró que en la población masculina fue mayor contrastando con lo reportado por la literatura. Así mismo la sobrevida global, siendo en hombres de 10% a 130 meses y mujeres el 20% a 15 meses.

Pizzo<sup>4</sup> 2011, reporta mayor porcentaje de presentación del SE óseo en pelvis en un 26% seguido de fémur en un 20%, como los principales sitios. En nuestra muestra se encuentra fémur izquierdo sitio predominante con un 14.2%, con presencia de SE óseo en 5 pacientes, siendo predominante el SE extraóseo con un total de 9 pacientes con diversas localizaciones.

La localización en sitio no pélvico cursa con mejor pronóstico debido a que es mejor el control local de la enfermedad, con menor probabilidad de recidiva en el sitio local. Al agrupar a los pacientes en presentación pélvica y no pélvica encontramos un mayor porcentaje de sitio no pélvico (92.9%) contra 7.1% pélvico (p 0.831). Galindo<sup>1</sup> y cols reportan una OS para sitio no pélvico de 68.2% a 5 años y pélvico 47.5% con una p 0.052 y una SLE de 59.4% a 5 años y un 39.5% respectivamente (p 0.012). Bacci<sup>14</sup> y cols una SLE a 5 años de 21% pélvico contra 79% en extra-pélvico (p0.04). Nuestros resultados al evaluar este factor pronóstico muestran una SLE en sitio no pélvico de un 15% a 24 meses y pélvico de un 100% a 60 meses. Nuevamente encontramos discrepancias con la literatura, lo que se pudiera explicar por lo pequeño de la muestra. Sin embargo en la OS se reporta en el sitio primario pélvico de 60 meses y no pélvico del 10% a 130 meses, concordando con la literatura.

La localización axial es la más frecuente reportado por Pizzo<sup>4</sup> en un 26% (pelvis); se asocia a dificultad para el control local, principalmente con cirugía, con mayor probabilidad de recidiva. Galindo<sup>1</sup> y cols presentan un 61.2% de OS a 5 años e sitio primario axial vs un 67.6% en extremidad (p 0.095). y una SLE de 53.5% en axial y extremidad de 57.7% (p 0.027). Bacci<sup>14</sup> reporta una SLE de 60.6% en extremidades y

un 43.2% en axial. Cotterill<sup>15</sup> y cols reporta una SLE a 5 años en axial de un 45% contra 65% en extremidades. En nuestro estudio se encontró una distribución del 35.7% en presentación axial y un 28.6% en extremidad con una  $p = 0.053$ , al realizar el análisis se encontró que 2(40%) pacientes de 5, presentaron SLE de 16 meses con sitio primario axial y solo 1(25%) de 4 con presentación de extremidad presentó SLE a 60 meses. En cuanto a la OS presenta el sitio axial un 20% a 130 meses y en extremidad a 60 meses, lo cual no se relaciona con lo reportado en la literatura, ya que se sabe que la localización axial cursa con menor OS.

La presencia de metástasis es el factor pronóstico más importante, ya que en múltiples estudios se ha reportado que a pesar de un manejo multimodal agresivo, la SLE no rebasa el 20%, además la localización de la metástasis por sí misma es también un factor pronóstico importante; la metástasis más frecuente es la pulmonar y es la de mejor pronóstico a diferencia de hueso y médula ósea<sup>2,3,4,5,7,8,9,11,1,14,15,16</sup>. Galindo<sup>1</sup> y cols reportan 74.2% de OS a 5 años en etapa localizada y 38.2% en enfermedad metastásica ( $p = 0.001$ ) y SLE de 66% a 5 años localizado y 28.7% metastásico ( $p = 0.001$ ). Cotterill<sup>15</sup> y cols reportan una supervivencia libre de enfermedad en enfermedad metastásica de un 20% a 5 años y de un 55% en enfermedad localizada. En nuestra muestra de los 14 pacientes solo 1 (7.1%) presentó metástasis a hueso, con una SLE de 0 meses y OS de 7 meses.

El tratamiento con quimioterapia es de gran importancia debido a que permite una disminución del volumen tumoral, control sistémico de la enfermedad y mayor facilidad para el control local con cirugía. La respuesta al tratamiento se evalúa con el

estudio histopatológico en base al porcentaje de necrosis, ya que está demostrado que más del 90% de necrosis se correlaciona con una respuesta favorable a quimioterapia, repercutiendo de forma importante en la SLE y OS. Galindo<sup>1</sup> y cols demostraron que el manejo con quimioterapia intensiva aunado a un control local con cirugía y radioterapia, mejoran la OS de los pacientes, con un reporte de OS a 5 años de un 74.7% (p 0.36) y una SLE de 75.6% (p 0.163). Bacci<sup>14</sup> reporta una SLE a 5 años de 79% con un protocolo que incluye VAC 2 ciclos, intercalado con 1 ciclo de vincristina/ciclofosfamida y actinomicina (p 0.0001) con una respuesta histológica buena del 77% (p <0.001), así mismo el control local con cirugía con SLE a 5 años de 65% (p <0.009). En nuestro estudio encontramos un mayor uso del esquema VACA en 21.4% de los pacientes, sin embargo el esquema con mejor SLE a 15 meses fue el cisplatino/adriamicina, ifosfamida y etopósido, el cual fue empleado en 1 paciente que corresponde al 7.1%. Dentro de la OS a 130 meses en nuestro trabajo se asoció al esquema VACA + ICE.

Para el control local en nuestro estudio el mayor porcentaje corresponde a cirugía más radioterapia en un 50% de los casos; cabe resaltar que un 21.4% de los pacientes no recibió control local debido a fallecimiento en periodo de neoadyuvancia. Al realizar la evaluación individual se observó que el único paciente con presentación pélvica recibió quimioterapia neoadyuvante más control local con cirugía y radioterapia logrando una SLE de 60 meses. Al 50% (p 0.830) de nuestros pacientes que recibieron control local con radioterapia se administraron dosis mayores de 40Gy. También es de considerar que los pacientes que mayor SLE (15, 16, 21, 24 y 60 meses) tuvieron manejo integral con quimioterapia, cirugía y

radioterapia. Galindo<sup>1</sup> y cols reportan una OS de 83% a 5 años en pacientes que recibieron control local con cirugía más radioterapia (p 0.003) y una SLE de 75.4% a 5 años (p 0.001). Dentro de la respuesta al tratamiento en nuestra población un 35% tuvo respuesta completa, a sí mismo un 35.7% no tuvo respuesta y un 28.6% obtuvo respuesta parcial.

Galindo<sup>1</sup> y cols reportan que el grupo comprendido como localizado, menor de 14 años y no pélvico tiene una OS del 80% a 5 años, el grupo localizado, mayor de 14 años y pélvico con OS a 5 años de 65%, el grupo con presencia de metástasis a nivel pulmonar con una OS a 5 años del 55% y con metástasis extrapulmonares de un 25% a 5 años. Nosotros clasificamos nuestra población en grupos de riesgo como favorable (edad menor de 14 años, sitio primario no axial, localizado, con respuesta al tratamiento parcial o completa), intermedio (menor o mayor de 14 años, localizado, axial, con respuesta al tratamiento parcial o completa) y alto (mayor de 14 años, metástasis, sin respuesta al tratamiento). En los resultados se muestra una SLE para el grupo favorable del 30% a 24 meses, intermedio del 25% a 60 meses y el desfavorable de 0% a cero meses. En cuanto a la OS el primer grupo con 20% a 45 meses, intermedio 15% a 130 meses y desfavorable 100% a 7 meses.

Debido a que la mayor parte de los factores pronósticos que evaluamos se encuentran discordantes con la literatura al momento de agrupar en factores de riesgo nos llama la atención que el grupo intermedio presentó mayor SLE y OS a diferencia del grupo favorable; cabe resaltar que el grupo con metástasis presentó

una menor SLE y OS concordando como grupo de riesgo alto, repercutiendo directamente en la evolución del padecimiento a pesar del manejo.

## **CONCLUSIONES**

Debido a que en la FTE hay factores pronósticos establecidos y bien estudiados es necesario clasificar a los pacientes en grupos de riesgo para mejorar su supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global, mediante terapias basadas para cada grupo de riesgo.

La neoadyuvancia es de fundamental importancia para evaluar la respuesta a quimioterapia y para llevar un buen control posterior local con cirugía y radioterapia que permitan mejorar la evolución. Hay que tomar en cuenta que la presencia de metástasis al diagnóstico sigue repercutiendo de forma directa ensombreciendo el pronóstico de los pacientes, para lo cual se requerirán nuevas técnicas terapéuticas que permitan mejorar la supervivencia y la sobrevida global.

## **RECOMENDACIONES**

Es necesario aumentar la población de estudio, realizando un estudio multicéntrico y de esta manera aumentar el poder estadístico, ya que en nuestro país solo se encuentra un estudio reportado en la literatura mundial.

## **ANEXO 1**

### **ABREVIATURAS**

FTE: Familia de Sarcoma de Ewing

PNET: Tumor neuroectodérmico primitivo

PNETp: Tumor neuroectodérmico primitivo periférico

ETS: Erythroblastic Transforming Sequence

TOR: Sarcoma de Ewing clásico

EOE: Sarcoma de Ewing formas extraóseas

SE: Sarcoma de Ewing

PAS: Acido peryódico de Schiff

VSG: Velocidad de segmentación globular

LDH: Lactato deshidrogenasa

FDG-PET: PET scan con 18-fluorodeoxiglucosa

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

TAC: Tomografía axial computarizada

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

OS: Sobrevida global

## BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez-Galindo, et al. Analysis of Prognostic Factors in Ewing Sarcoma Family of Tumors. Review of St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer*. 2007;110(2):375-384.
2. Mateo Lozano Silvia, Tesis: Nuevas aproximaciones terapéuticas y búsqueda de dianas biológicas del oncogen EWS/FLI-1. Barcelona 2007. p 11-23
3. Lanzkowsky, P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. ELSEVIER, fifth edition 2011, p 749-752.
4. Pizzo PA, Poplack DG, Kluver W. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Sixth Edition, 2011. p 987 – 991.
5. Sierrasesúmaga L.; Antillón KF; Tratado de Oncología Pediátrica. Pearson Prentice Hall. Madrid, 2006. p 618-627.
6. Arteaga-López C y cols. Osteomielitis VS Sarcoma de Ewing. Reporte de un caso. *Rev. Hospital Juárez México* 2007.
7. Imbach P, Kühne TH, Arceci R. Pediatric Oncology a comprehensive guide. Springer 2006, p 165-170.
8. Iwamoto Y, Diagnosis and treatment of Ewing's Sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(2)79–89
9. Björn widhe, m.b.†, and Torulf widhe, m.d.†, Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and ewing sarcoma. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2000;82-a(5)665-673.

10. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) cooperative Ewing's sarcoma studies patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3044-3052.
11. Paulussen M, Bielack S, et al. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20(4) p 140–142.
12. Bernstein M, Kobar H, et al. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *The Oncologist* 2006;11:503–519 .
13. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al- [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing Sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:8828-8834.
14. Rizzoli. Bacci Gaetano., et al. Prognostic Factors in Non metastatic Ewing's Sarcoma of Bone Treated With Adjuvant Chemotherapy: Analysis of 359 Patients at the Instituto Ortopedico. *Journal of Clinical Oncology*, 2000;18.
15. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone: Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(17)3108-3114.
16. Rivera Luna R, Martínez Guerra Guillermo. Consideraciones clínicas y pronósticas del sarcoma de Ewing de la infancia., *Rev del INC*.1986;32(1-2).
17. Olaya-Vargas A., Velázquez A., Vargas G., et al. Sarcoma de Ewing axial, evaluación de la respuesta al tratamiento multimodal, Instituto Nacional de Pediatría. 2005;4(3).

18. Padhye B and McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. Department of Oncology, The Children's Hospital at Westmead, New South Wales. *Cancer Forum*. 2010;34(3).
19. Venzalá C., González P., García S. Sarcoma de Ewing: papel de la radioterapia en su tratamiento. *Radiobiología. Rev electrónica*. 2007, Málaga.