



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**SARCOMA DE EWING EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.**

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

NALLELI MIRANDA GARCÍA

TUTORA: Esp. LUZ DE CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Le doy gracias a Dios y al Universo por darme la oportunidad de vivir, y llegar hasta el día de hoy, teniendo a tantas personas que agradecer comienzo por orden de aparición en mi mundo.

Dedico este trabajo de investigación a todas las personas que mencionare ya que cada una de ellas puso su granito de arena para que yo pudiera llegar hasta aquí, el **Sr. Víctor Manuel Miranda Ortiz y la Sra. Alicia García Zendejas**, gracias papás por darme la vida y cuidar de mi desde el primer día que vine a este mundo, gracias Mami por tanto tiempo dedicado a mí, a enseñarme y por mostrarme tantas cosas, por guiarme a dar mis pasos, por darme tanto de ti, **este también es logro tuyo mamita**, gracias papi por nunca dejarme sola, por sacar hasta por debajo de las piedras el sustento del día a día, por apoyarme a lo largo de mi carrera, sin ustedes no hubiera podido llegar hasta aquí gracias, porque antepusieron mis necesidades antes que las de ustedes, dándome todo en la medida de sus posibilidades y aun más; por darme unas bases y unos valores morales tan sólidos, por ser mi ejemplo de luchar para salir adelante y perseguir mi sueño profesional, ya que este apenas comienza, por darme el calor de hogar, por depositar en mí su confianza, por alegrarse por mis alegrías y apoyarme en los momentos difíciles, la vida misma no me alcanzaría para devolver todo lo que me han dado, gracias a todo su esfuerzo hoy me he convertido en la mujer que soy.

Gracias a mis hermanitas que hacen de mi vida algo divertido, a **“la Güera”** por su compañía y todas esas horas de charlas, por las experiencias compartidas que nos han hecho crecer, por confiar en mí y verme como un ser importante en su vida, por quererme tanto y siempre estar a mi lado; a **“la Chaparra”** aunque aun es pequeña y comienza a dar sus pasos de vida le agradezco por estar conmigo en todo momento, y por las travesuras que me hacen recordar la pureza de una niña, gracias niñas por venir a este planeta a hacerme feliz y ser mis confidentes. Gracias familia por creer en mí.

A mi novio, el **Arq. Valente Guzmán Trejo**, mi Panquecito... por estos 7 años juntos, un gran paso que hace muchos años imaginábamos, hoy se nos hace realidad, gracias, por tu paciencia de tanta ausencia en estos meses.

Gracias por tanto apoyo en mi vida, por tu amor y felicidad inmensa, por nunca dejarme sola en ningún momento de mi vida por muy duro que haya sido, por pensar en mí antes que en ti, por luchar hombro con hombro en este barco para ir construyendo nuestro futuro, por alentarme, apoyarme a como diera lugar, por ser de los primeros en empujarme en mi vida profesional, por creer en mí, estamos creciendo juntos, y aprendiendo de lo vivido, me hace muy feliz el saber que estas orgulloso de mí, te amo mi amor.

A mis amigos por ayudarnos mutuamente y a mi mejor amigo, el **Esp. Eric Gabriel López Paz** que padecimos juntos el estrés escolar, aprendimos a ser buenos Odontólogos a madurar académicamente y a pesar de la distancia mantenemos nuestra amistad

A mi universidad, la máxima casa de estudios, la **UNAM FO**, por cobijarme en sus estancias tantas horas, a mis maestros que cada uno de ellos en todas las materias me dieron lo mejor de sí y me enseñaron a ver más allá de lo que tengo enfrente, por darme los valores y sobre todo la ética profesional para darle a cada paciente el trato digno que merece, sin ellos no hubiera aprendido tanto, a mi tutora la **Esp. Luz del Carmen González García** por tantas horas de trabajo, por brindarme sus conocimientos para que esta tesina fuera de lo mejor.

*Gracias a todos estos seres humanos fundamentales por formar parte de mi mundo, Los amo...*

## ÍNDICE.

### INTRODUCCIÓN

#### CAPÍTULO I.

##### ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE HUESO

1.1.- Estructura del hueso.....	7
1.2.- Componente histológico del tejido óseo.....	10
1.3.- Irrigación e inervación de hueso.....	14
1.4.- Formación del hueso.....	15
1.4.1.- Osificación Intramembranosa.....	16
1.4.2.- Osificación Endocondral.....	16
1.5.- Clasificación de los huesos.....	20

#### CAPÍTULO II.

##### PATOLOGÍA DE UNA NEOPLASIA

2.1.- Definición de una neoplasia.....	21
2.2.- Clasificación de las neoplasias.....	22
2.2.1.- Metástasis.....	24
2.2.2.- Estadificación.....	30
2.2.3.- Biología molecular del cáncer.....	34
2.2.3.1.- Ciclo celular.....	35
2.2.3.3.- Envejecimiento celular.....	39
2.2.3.4.- Genes supresores del tumor.....	39
2.2.3.5.- Protooncogenes y Oncogenes.....	42
2.2.3.6.- Teorías de la reparación del ADN.....	42
2.2.3.6.1.- Recombinación Homóloga RH.....	43
2.2.3.6.2.-Alineamiento de Cadenas Sencillas ACS.....	44

2.2.3.6.3.- Unión de cadenas sin homología USH.....44

### **CAPÍTULO III.**

#### **SARCOMA DE EWING**

3.1.- Definición.....	45
3.2.-Clasificación de los tumores óseos.....	45
3.3.-Antecedentes.....	48
3.4.- Epidemiología del Sarcoma de Ewing.....	49
3.5.- Etiología e histopatología.....	52
3.6.- Cuadro clínico.. ..	55
3.7.- Sarcoma de Ewing en boca.....	57
3.8.- Diagnóstico.....	63
3.9.- Tratamiento.....	67
3.10.- Fármacos Antineoplásicos utilizados en el tratamiento del Sarcoma de Ewing .....	70

### **CAPÍTULO IV.**

#### **PAPEL DEL ODONTÓLOGO FRENTE AL CÁNCER ÓSEO Y SUS TERAPIAS.**

4.1.- Manejo del paciente oncológico.....	73
4.2.- Protocolo antes, durante y después de la radioterapia y quimioterapia en el paciente pediátrico con Sarcoma de Ewing.....	74
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>76</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>78</b>

## INTRODUCCIÓN.

El cáncer es un tema que nos compete a todas las personas dedicadas al área de la salud, es un enfermedad que tuvo sus primeras apariciones desde nuestros antepasados, con todos los avances ocurridos hasta este siglo XXI en diferentes disciplinas como la medicina nuclear, oncología pediátrica, radioncología, psiconcología, biología molecular y odontología oncológica, es ahora una disciplina que se está abriendo paso, todas estas ciencias a lo largo del tiempo ha ido aumentando el pronóstico de vida que hace diez años atrás no se tenía.

El Sarcoma de Ewing es un tumor poco frecuente en la práctica odontológica, puede sorprender al Odontopediatra en su consulta diaria, lo importante es saber reconocer a que se enfrenta el Cirujano Dentista para que lo pueda remitir al oncólogo en el momento adecuado y no haciendo mal praxis comprometiendo la vida del paciente.

Para poder tratar una enfermedad como lo es el Sarcoma de Ewing, es necesario conocer su fisiopatología a profundidad con el propósito de diagnosticar la enfermedad en un estadio temprano y tratar a los pacientes desde la aparición de sus primeras manifestaciones lo cual repercutirá en la calidad de vida de los mismos.

## CAPÍTULO I

### ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE HUESO

#### 1.1. ESTRUCTURA DEL HUESO

El hueso es el resultante de un conjunto de tejidos, comprendiendo el 18% del peso corporal conformado por el tejido óseo propiamente dicho, cartílago, tejido nervioso, tejido adiposo, tejido conectivo denso, por tal razón se considera que el hueso es un órgano, proveniente del latín *órganum:herramienta*.<sup>1</sup>

Las funciones del hueso son seis funciones básicas de mantenimiento<sup>1</sup>:

- A) Sostén: Brindando apoyo al cuerpo para levantarlo y sostenerlo.
- B) Protección: Dándole a los órganos vitales del cuerpo humano la protección adecuada.
- C) Asistencia al movimiento: La mayoría de los músculos esqueléticos se fijan a los huesos; al contraerse traccionan de ellos para producir el movimiento.
- D) Homeostasis mineral: El hueso almacena principalmente minerales como fósforo y calcio para proporcionarle resistencia.
- E) Producción de células sanguíneas: Dentro algunos huesos como la pelvis, las costillas, el esternón, las vértebras, el cráneo, y los extremos proximales del húmero y fémur, existe un tejido conectivo; la médula ósea roja que produce glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas a lo que se le conoce como **hematopoyesis** proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos formes de la sangre.

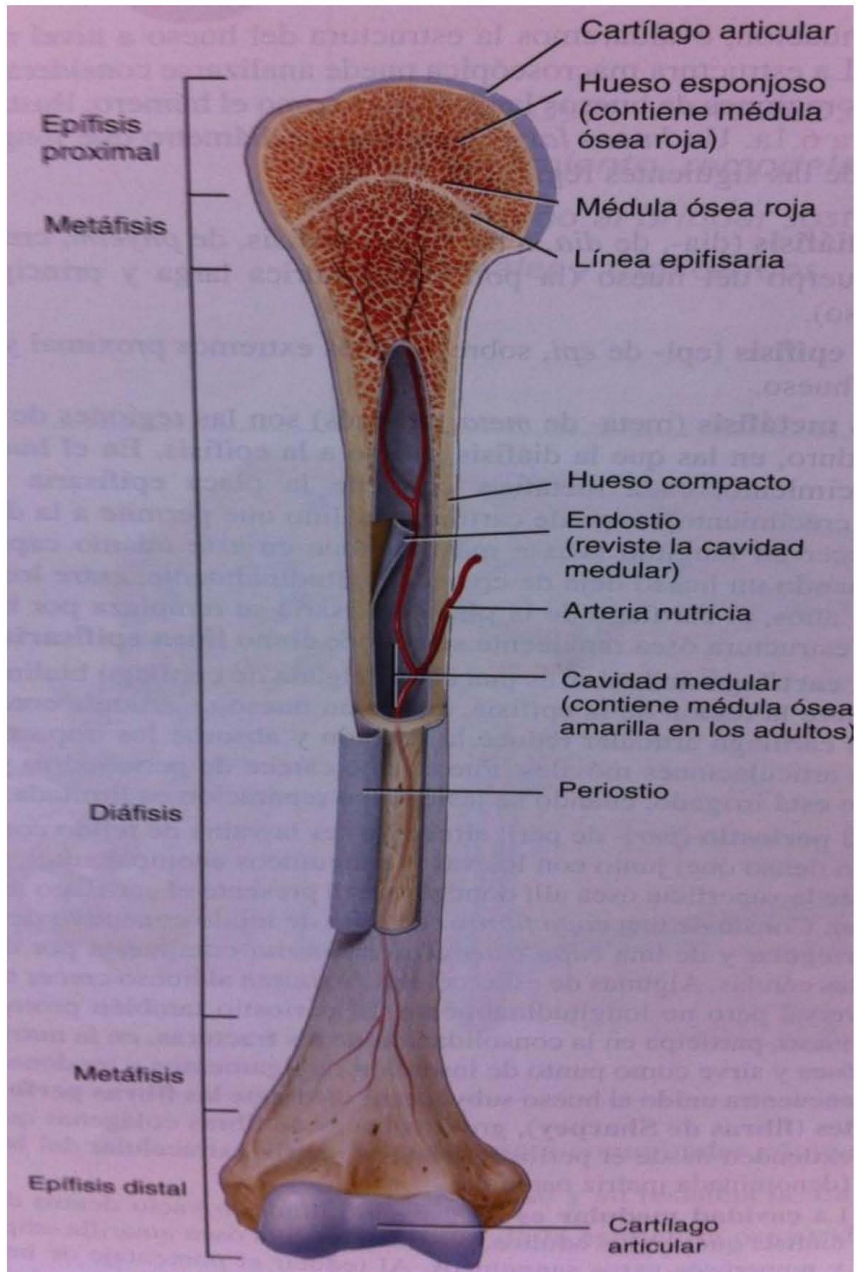


F) Almacenamiento de triglicéridos: los que están contenidos en la médula ósea amarilla, la cual está constituida principalmente por adipocitos. Comprende distintas regiones: la *diáfisis* el cuerpo del hueso, la *epífisis* que son los extremos del hueso proximal y distal, las *metáfisis* son las uniones de la diáfisis con la epífisis que durante la etapa de crecimiento contiene las llamadas placas epifisarias<sup>2</sup>, son placas de cartílago hialino que permite a la diáfisis crecer longitudinalmente al término del crecimiento entre los 18 y 21 años ésta es remplazada por hueso quedando como vestigio la línea epifisaria<sup>1,2</sup>.

El *cartílago articular* es una capa de tejido hialino que recubre a la epífisis donde el hueso se articula con otro hueso, el *periostio* una vaina de tejido conectivo y vasos sanguíneos recubre la superficie ósea, contiene una capa fibrosa de tejido conectivo denso y una capa osteogénica interna que permite al hueso crecer solo transversalmente, el periostio protege al hueso, interviene en la consolidación de las fracturas, lo nutre y se encuentra unido al hueso subyacente por medio de las fibras de Sharpey<sup>1</sup>.

La *cavidad medular*, es el espacio dentro de la diáfisis donde se encuentra la médula ósea roja, médula ósea amarilla y numerosos vasos sanguíneos, y finalmente el *endostio* es una fina membrana que reviste a la cavidad medular contiene células formadoras de hueso, (en la fig.1<sup>1</sup>.) se muestra un corte longitudinal de un hueso largo donde se pueden observar todas las estructuras y elementos descritos<sup>3</sup>.

Figura1. Corte longitudinal de un hueso<sup>1</sup>.



## 1.2. COMPONENTE HISTOLÓGICO DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso está conformado por una matriz osteoide que constituye el 15% de agua, 30% de fibras colágenas y 55% de sales minerales cristalizadas como *el fosfato de calcio*  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  que se combina con el *hidróxido de calcio*  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  para poder formar los cristales de *hidroxiapatita*  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  los cuales se van combinando con otras sales minerales como el *carbonato de calcio* ( $\text{CaCO}_3$ ) y con iones como el magnesio, flúor, potasio y sulfato mientras se depositan en las estructuras formadas por las fibras de colágeno de la matriz osteoide estas sales minerales se cristalizan y el tejido se endurece, a todo este proceso se le conoce como calcificación el cual es iniciado por los osteoblastos<sup>1</sup>.

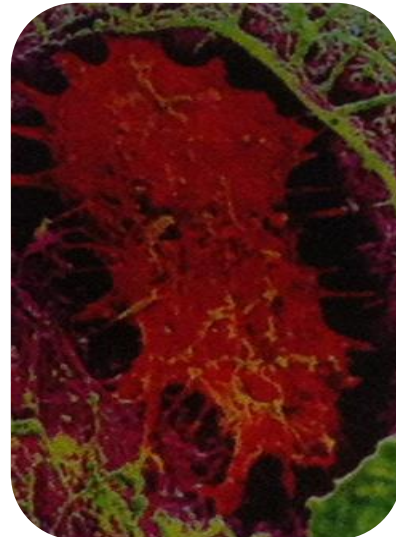
Dentro del componente histológico del hueso encontramos a diferentes tipos de células los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. (Tabla 1)

Tabla 1. Células Osteogénicas. Fuente propia.

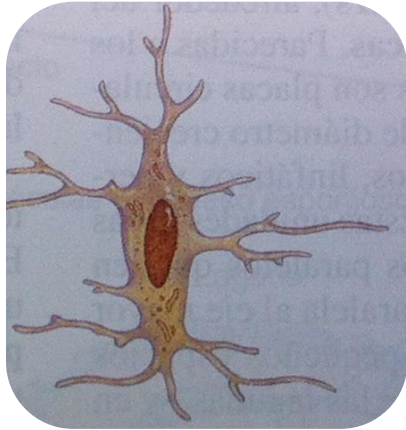
<b><i>Tipos de células osteogénicas</i></b>	<b><i>Función</i></b>
<b>Osteoblastos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Células formadoras de hueso.</li> <li>-Inician el proceso de mineralización</li> <li>-Tienen receptores que se unen a las hormonas reguladoras como la hormona paratiroidea, vitamina D, leptina y estrógeno además de citocinas, factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular (tabla 2<sup>1</sup>) que sintetizan el hueso.</li> <li>- Producen mucoproteínas y fosfatasa alcalina la cual permite la liberación del fosfato.</li> <li>-No presentan división celular.</li> <li>-Se convierten en osteocitos al quedar rodeados por matriz ósea.</li> </ul>

<p><b>Osteocitos</b></p>	<p>Se comunican entre sí mediante canalículos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Contr-Células maduras principales del hueso.</li> <li>-Se comunican entre sí mediante canalículos.</li> <li>-Controlan la secreción de calcio y fósforo en su microentorno.</li> <li>-Detectan las fuerzas mecánicas y las convierten en actividad biológica mediante la mecanotransducción o la secreción de calcio y fósforo en su microentorno.</li> <li>-Detectan las fuerzas mecánicas y las convierten en actividad biológica mediante la mecanotransducción.</li> <li>- Nutrición.</li> <li>-Quedan atrapadas en su propia secreción.</li> <li>- No presentan división celular</li> </ul>
<p><b>Osteoclastos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se conocen como células gigantes.</li> <li>-Responsables de la resorción ósea.</li> <li>-Su maduración está regulada por citocinas, factores de crecimiento, factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).</li> <li>-Remodelan el hueso.</li> </ul>

Osteoblastos<sup>1</sup>



Osteocitos<sup>1</sup>



Osteoclastos<sup>1</sup>

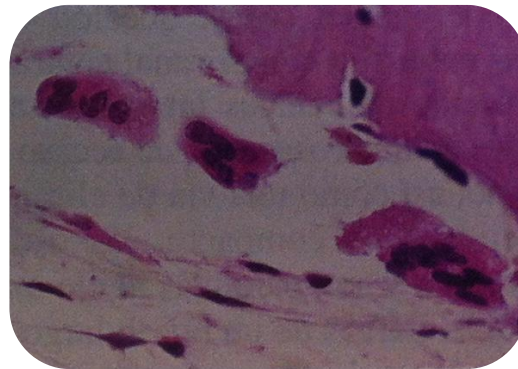
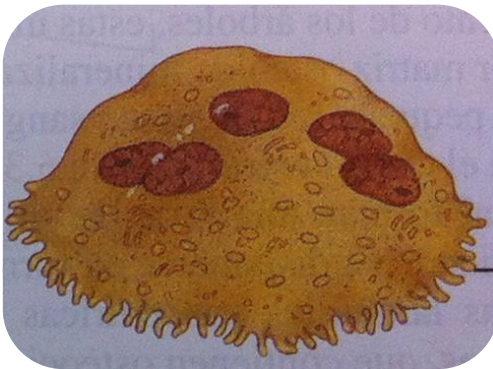


Tabla 2. Proteínas de la matriz ósea<sup>1</sup>.

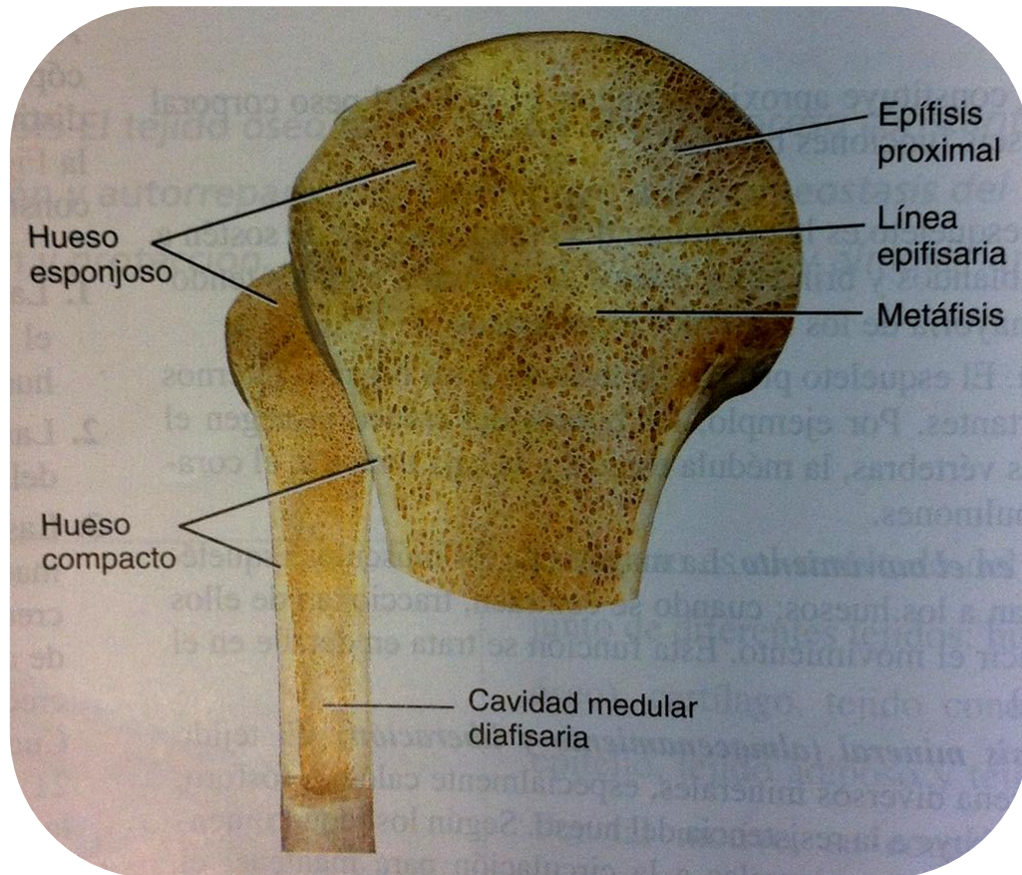
<b><i>Proteínas de la matriz ósea.</i></b>
<b>Proteínas de la matriz ósea</b>
<b>a.</b> Proteínas de adhesión celular: Osteopontina, fibronectina, trombospondina.
<b>b.</b> Proteínas ligadoras de calcio: Osteonectina, sialoproteína ósea.
<b>c.</b> Proteínas implicadas en la mineralización: Osteocalcina.
<b>d.</b> Enzimas: Colagenasa, fosfatasa alcalina.
<b>e.</b> Factores de crecimiento: IGF-1, TGF- $\beta$ , PDGF.
<b>f.</b> Citosinas: IL-1, IL-6, RANKL

La arquitectura del hueso es, según su densidad y la disposición de sus láminas, tejido óseo compacto y tejido óseo esponjoso a continuación se presenta su estructura y composición, (en la tabla 3) se encuentran las diferencias que existen entre el tejido compacto y esponjoso, en la (fig.2<sup>1</sup>) se observa un corte parcial de la epífisis del húmero donde se puede notar la arquitectura del hueso.

Tabla 3. Estructura y composición del hueso. Fuente propia.

<b><i>Tejido óseo compacto</i></b>	<b><i>Tejido óseo esponjoso</i></b>
También llamado cortical.	También llamado trabecular
Forma la diáfisis del hueso.	Forma la epífisis de los huesos largos y otros huesos que no reciben mucha presión.
Su matriz ósea mineralizada está depositada en laminillas, alineadas en la misma dirección y paralelas al eje mayor de la diáfisis del hueso.	No contiene osteonas, sino que las láminas intersticiales están de forma irregular formando unas placas llamadas trabéculas.
Es el más resistente y duro.	Dichas trabéculas forman una red esponjosa que dentro contiene la médula ósea roja y amarilla.
Su unidad estructural es la osteona ó Sistema de Havers, comunicados mediante los conductos de Volkman.	Permiten el intercambio de nutrientes con los osteocitos.
Brinda protección, soporte y resistencia al hueso.	Resiste y transmite fuerzas sin romperse.

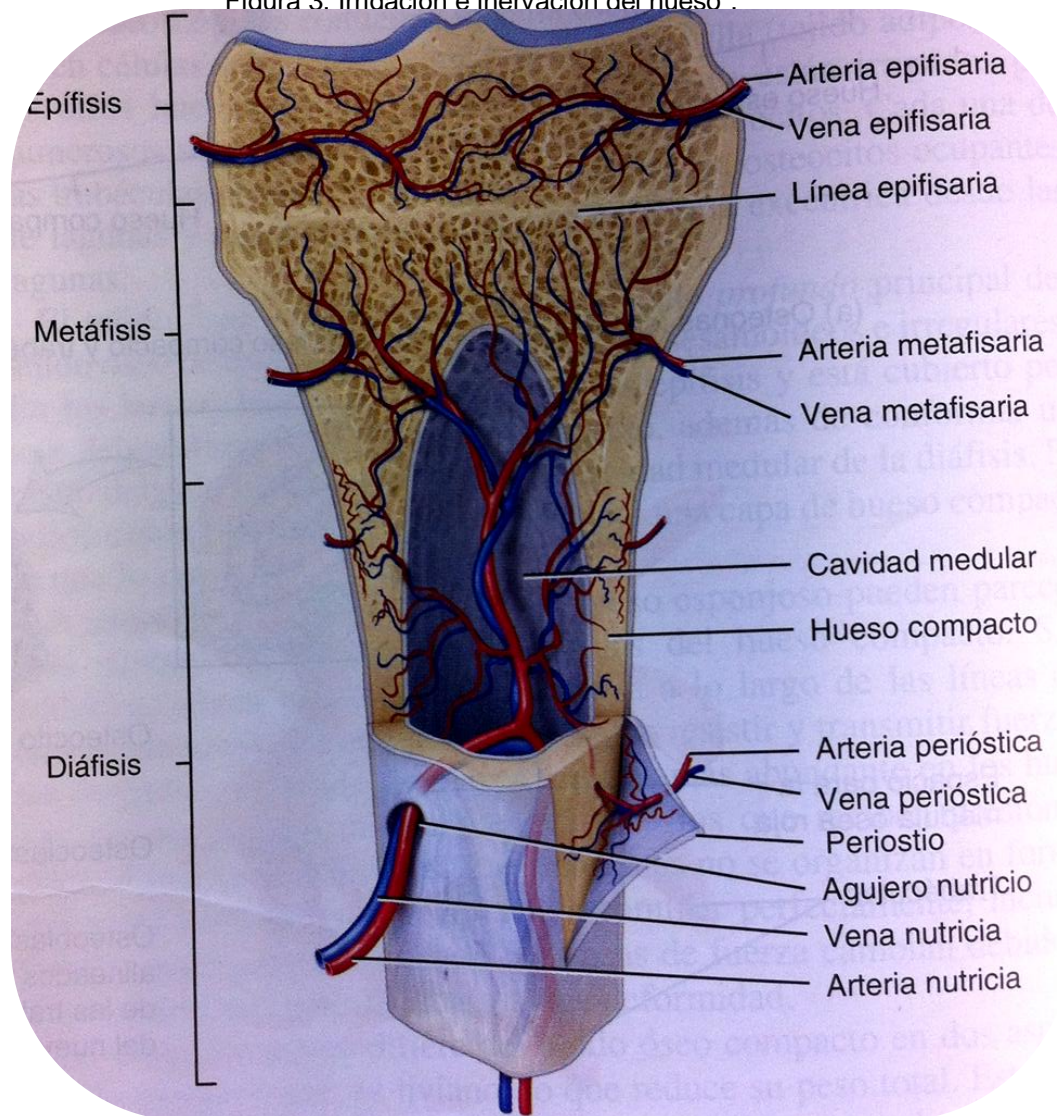
Figura 2: Corte parcial del húmero<sup>1</sup>



### 1.3. IRRIGACIÓN E INERVACIÓN DEL HUESO.

Está profusamente irrigado desde el periostio mediante las arterias periólicas que son la vena y arteria epifisaria, vena y arteria metafisaria, cavidad medular, arteria y vena perióstica, agujero nutricio que da paso a los vasos que van a la médula ósea, así como la vena y arteria nutricia, nervios sensitivos los cuales transmiten el dolor, así como extremadamente sensibles a la tensión y al estiramiento lo que explica el intenso dolor ante una fractura y un tumor óseo<sup>1</sup> (en la fig.3<sup>1</sup>).

Figura 3. Irriación e inervación del hueso<sup>1</sup>.



#### 1.4. FORMACIÓN DEL HUESO

La osificación u osteogénesis se produce en 4 situaciones: durante la formación de los huesos embrionarios y fetales, crecimiento óseo hasta la adolescencia, en la remodelación ósea y en la consolidación de las fracturas. Se lleva a cabo mediante 2 tipos: la osificación intramembranosa y la osificación endocondral<sup>1</sup>.



### 1.4.1. OSIFICACIÓN INTRAMEMBRANOSA

La osificación intramembranosa es la más sencilla, formada directamente en el mesénquima por los osteoblastos dando origen a los huesos planos de esqueleto como los huesos del cráneo, faciales, mandíbula y el tercio medio de la clavícula en la (fig.4<sup>1</sup>) se observan los pasos de dicha osificación la **primera es el centro de osificación**, es el sitio donde aparece el hueso, se agrupan y se diferencian las células mesenquimatosas, **la segunda es la Calcificación** aquí finaliza la secreción de la matriz osteoide, los osteocitos se quedan atrapados en su propia secreción y días después se deposita el calcio y las sales minerales consolidándose la matriz extracelular, **la tercera es la formación de las trabéculas** a medida que se va formando la matriz osteoide forma las trabéculas de la periferia hacia adentro que forman el hueso esponjoso, en este momento es cuando el tejido conectivo se diferencia en médula ósea roja, **el cuarto paso y final es la formación del periostio** el mesénquima se condensa y se transforma en el periostio y una capa delgada de hueso compacto es remplazada por las capas superficiales de hueso esponjoso<sup>1</sup>.

### 1.4.2. OSIFICACIÓN ENDOCONDAL

La osificación endocondral o intracartilaginosa (fig.5<sup>1</sup>) llamada así por el reemplazo del cartílago por el hueso, la osificación se produce a partir de un **molde previo de tejido cartilagosos hialino**, que tendrá una forma similar a la del hueso final, **el segundo paso es el crecimiento del molde cartilaginoso** que se produce mediante la división de los condrocitos, **el tercer paso es aparición del centro primario de osificación** una vez que el pericondrio empieza a formar hueso se llama periostio los capilares del periostio inducen el crecimiento del centro primario de osificación sitio donde

el tejido óseo reemplaza al cartílago, esta osificación va desde el centro a los extremos del molde cartilaginoso, **el quinto paso es la aparición del centro secundario de osificación** que comienza cuando las ramas de la arteria epifisiaria entran a la epífisis, y ésta comienza a crecer, **el sexto paso es la formación del cartílago articular y la placa epifisiaria** el cartílago hialino que recubre la epífisis se transforma en cartílago articular, antes de que termine el crecimiento entre la epífisis y diáfisis quedan los restos de este cartílago hialino lo que constituyen la línea epifisiaria (placa de crecimiento) la responsable del alargamiento de los huesos, el esqueleto apendicular se forma mediante este proceso<sup>1</sup>.

Fig 4. Osificación Endocondral<sup>1</sup>

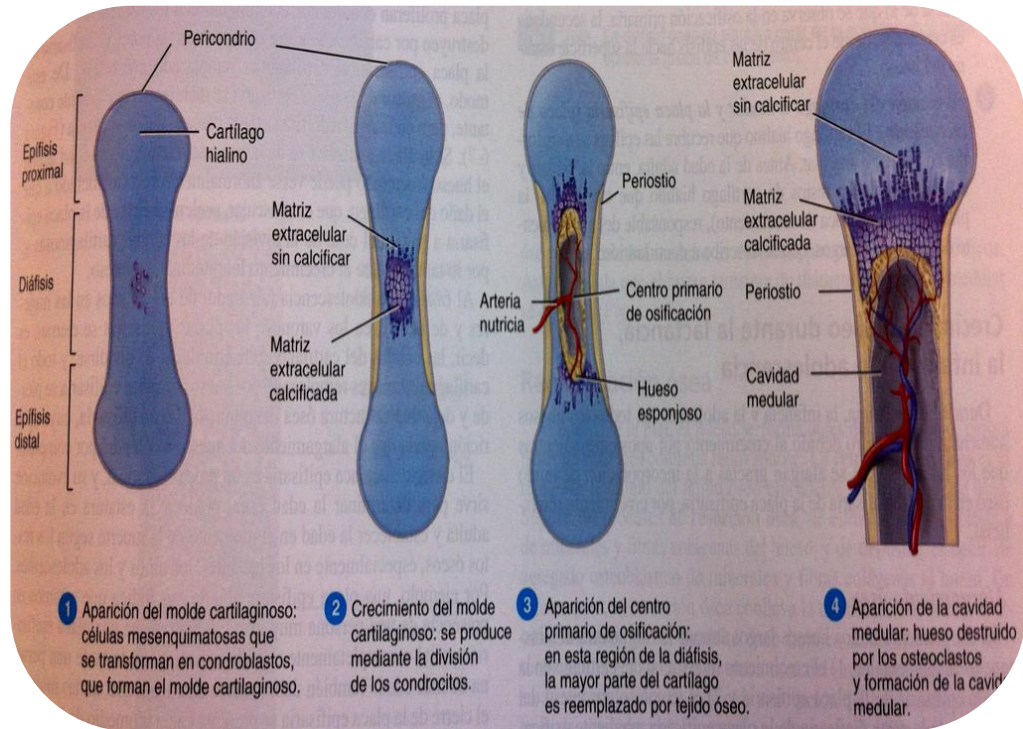
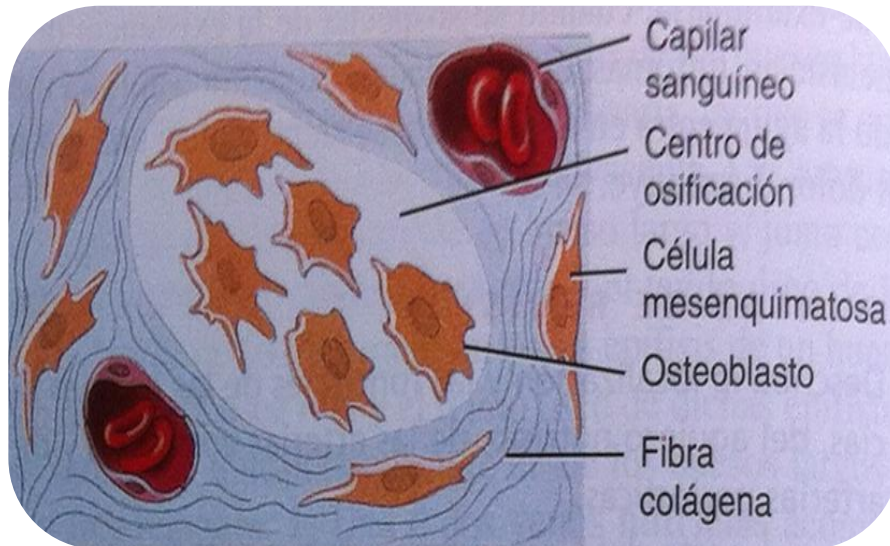
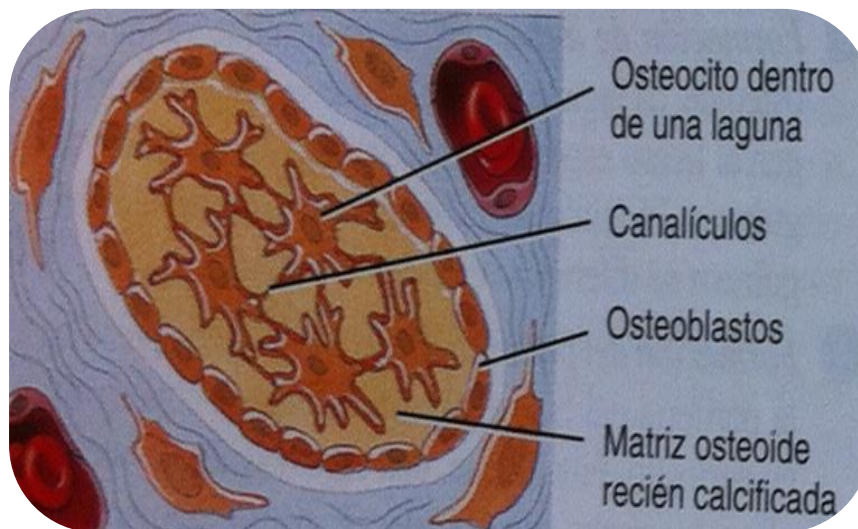


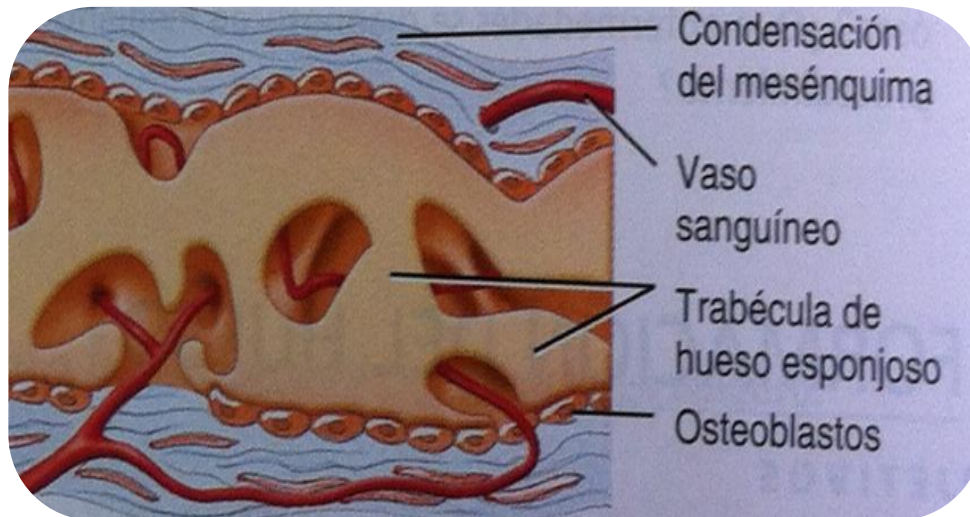
Figura 5. Osificación Intramembranosa<sup>1</sup>.



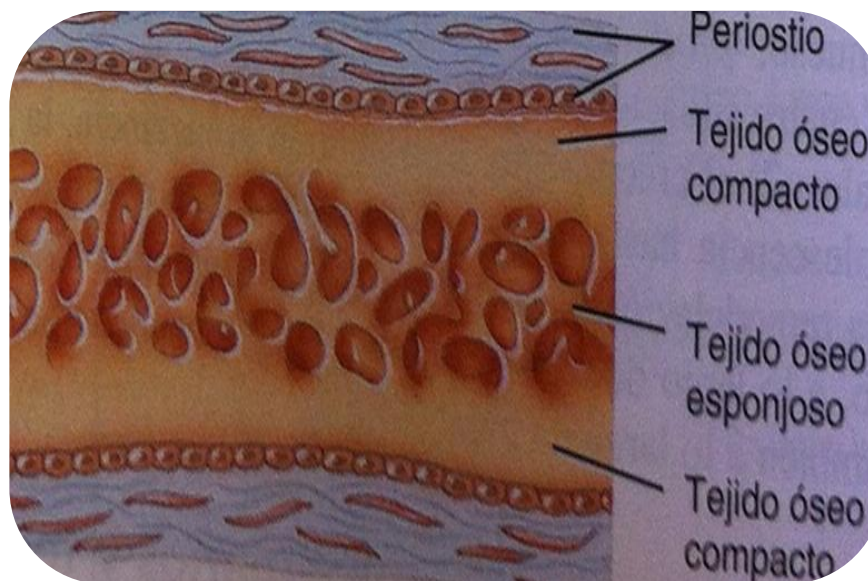
1. Aparición del centro de osificación: Los osteoblastos secretan matriz osteoide.



2. Calcificación: Se deposita calcio y otras sales minerales y la matriz osteoide se calcifica .



3. Formación de trabéculas: La matriz osteoide se diferencia en trabéculas que se fusionan entre sí y se forma el hueso esponjoso.



4. Formación del periostio: El mesénquima del hueso periférico se transforma en periostio.

Durante el crecimiento, la lactancia, infancia y adolescencia, los huesos crecen por aposición mientras que los huesos largos se alargan por la incorporación de tejido óseo en la diáfisis. Existen varios factores que afectan el crecimiento óseo como la mala alimentación en los primeros años de vida que son de vital importancia, traducida en un déficit de minerales como calcio, fósforo, magnesio, vitamina A que estimula la producción de osteoblastos, vitamina C que estimula la síntesis de colágeno, vitamina D que estimula la absorción sanguínea de la dieta para la formación ósea así como la vitamina K y la vitamina B12 para la síntesis de las proteínas del hueso<sup>1</sup>.

### **1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS HUESOS.**

El esqueleto, dividido en esqueleto axial que son los huesos situados a la línea media o eje que soportan el peso del cuerpo y el esqueleto apendicular que son el resto de los huesos pertenecientes a las partes anexas a la línea media que realizan los mayores movimientos. El cuerpo humano consta de 208 huesos clasificados en 5 tipos que sugieren sus formas; huesos largos, huesos cortos, huesos planos, huesos neumáticos y huesos sesamoideos<sup>4</sup>.

a) Huesos largos : Son los huesos que presentan una forma cilíndrica, predomina la longitud sobre el ancho y grosor, se encuentran en los miembros locomotores, húmero, cúbito, y radio, fémur, tibia y peroné.

b) Huesos cortos: Tiene una forma cuboide, siendo que ninguna de sus dimensiones predomina, su función es de amortiguamiento son los huesos del carpo y del tarso.

c) Hueso planos: Está constituido por dos láminas de tejido óseo , su grosor es mínimo , tiene 2 caras una externa y otra interna que delimita la cavidad son los huesos de la escápula y del cráneo.

d) Huesos neumáticos : Su forma es variable, su característica esencial es que están tapizados por mucosa y delimitan una cavidad llena de aire, son los huesos del maxilar, frontal, etmoides, esfenoides y el temporal.

e) Huesos sesamoideos: Son huesos pequeños y redondos que evitan que los tendones se salgan de su sitio como la rótula.

## CAPÍTULO II

### PATOLOGÍA DE UNA NEOPLASIA.

#### 2.1. DEFINICIÓN DE UNA NEOPLASIA

“Una neoplasia, *del griego neo=nuevo y plasma= cosa formada* es un crecimiento autónomo de los tejidos que escapan de las restricciones normales de proliferación celular y exhibe grados variables de fidelidad con sus precursores (Robbins, 2010).

Una neoplasia se considera irreversible, derivan de las células que habitualmente mantienen una capacidad proliferativa normal, puede expresar varios grados de diferenciación hasta llegar a una acumulación de células tan primitivas que no se pueda identificar su células de origen, las neoplasias se originan a partir de mutaciones en los genes que regulan el crecimiento celular, la muerte o la reparación del ADN<sup>5</sup>.

El cáncer es una enfermedad muy antigua, existen pruebas de tumores óseos hallados en los restos prehistóricos, se ha descrito esta enfermedad

en los antiguos escritos de la India, Egipto, Babilonia y Grecia. Hipócrates logró diferenciar entre los crecimientos benignos de los malignos para los cuales introdujo el término *carcino* que actualmente de ahí deriva el término *carcinoma*, este importante griego descubrió el cáncer de mama y hacia el siglo II d.C.<sup>5</sup>.

La incidencia y prevalencia de las enfermedades neoplásicas aumenta con la edad aunque la máxima frecuencia se evidencia en los extremos de vida, la herencia, estilo de vida, variables demográficas y ambientales lo cual en el siglo XXI acrecienta la población en riesgo.

Inicialmente se utilizó el término tumor, *del griego a través del latín= tumefacción, hinchazón* en un tejido u órgano causado por una inflamación pero en la práctica se ha utilizado este término como un sinónimo de neoplasia, todas las neoplasias malignas y benignas poseen dos componentes esenciales, tiene un **parénquima** constituido por las células neoplásicas proliferantes y un **estroma** constituido por tejido conjuntivo y vasos sanguíneos que le va a proporcionar la estructura e irrigación adecuada al parénquima neoplásico para su crecimiento<sup>5</sup>.

## 2.2. CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS

La clasificación de las neoplasias es de acuerdo a su comportamiento clínico-biológico, existen dos tipos de tumores, los que se consideran benignos y los malignos ó cánceres *del latín= cangrejo*. Las neoplasias benignas no invaden los bordes de los tejidos adyacentes, son de crecimiento lento y localizado, no metastatizan a lugares distantes, como una característica esencial es que son mas diferenciados, es decir, existe

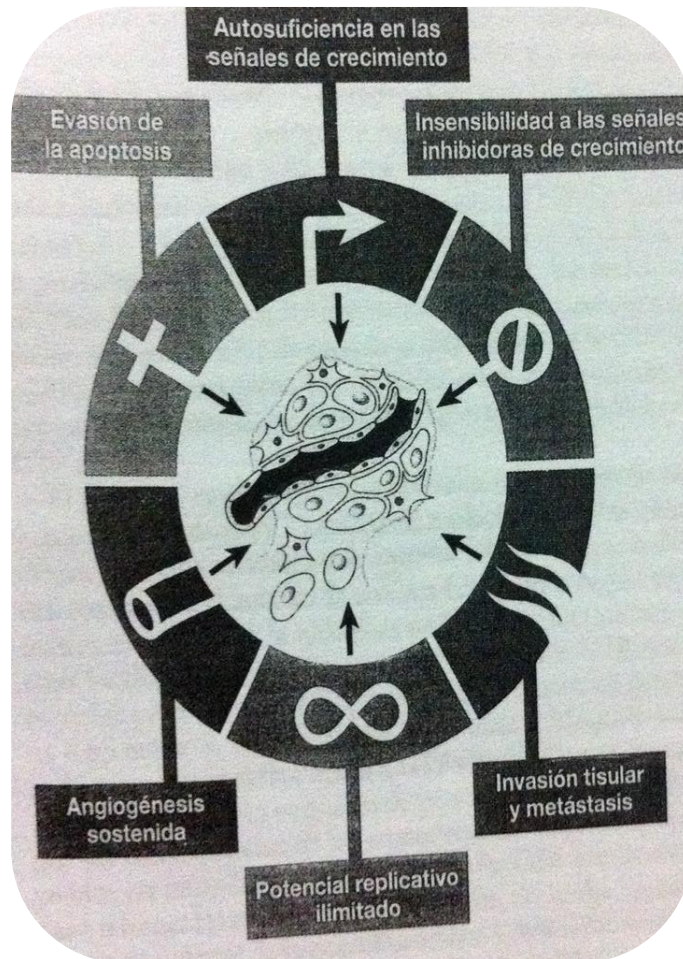
una semejanza al tejido de origen y tienden a conservar la vida del hospedero a menos que su localización no permita la resección quirúrgica y esté presentando daños colaterales importantes. Su nomenclatura es la denominación de los tumores basada en su comportamiento biológico, benigno o maligno y en su histogénesis, es decir la célula o tejido de origen, en cuanto a las neoplasias benignas llevan el sufijo *oma* precedido de su célula de origen<sup>3</sup>.

Las neoplasias malignas, cánceres tienen la propiedad de invadir los tejidos adyacentes, metastatizan a lugares distantes donde las células vuelven a colonizar el tejido sano crecen y vuelven a invadir, es de crecimiento rápido agresivo, estos tumores causan la muerte del paciente, los criterios de malignidad nos dará el pronóstico del paciente; la pérdida de la polaridad de las células es el crecimiento descontrolado de las mismas, la hiper cromasia donde histológicamente hay núcleos con mucho ADN, el pleomorfismo es el desorden en forma y tamaño de las células, el hallazgo de mitosis atípicas, nucléolo prominente, la invasión es la característica maligna que evidenciará la invasión de los vasos sanguíneos y linfáticos, metástasis la cual identifica al tumor como maligno. Para la nomenclatura de las neoplasias malignas se le añade el sufijo *sarcoma* para los de origen mesenquimatoso ó *carcinoma* en caso de ser de origen epitelial<sup>5</sup>.

Existen siete características fisiológicas indistintas del cáncer (fig.6<sup>3</sup>) que juntos le permiten expresarse, la primera es autosuficiencia en las señales de crecimiento, la segunda es la insensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento, la tercera es la evasión de la apoptosis, la cuarta es el potencial replicativo ilimitado, el quinto es el desarrollo de la angiogénesis sostenida, la principal fuente de alimento de las células cancerígenas, la sexta es su capacidad para invadir y metastatizar, la séptima y última es la inestabilidad genómica por los efectos de reparación del ADN<sup>3</sup>.



Fig.6. Características del cáncer<sup>3</sup>.



### 2.2.1. METÁSTASIS

La metástasis (*del griego= desplazamiento*) es la migración de las células malignas desde un lugar a otro que no es contiguo (Robbins, 2010).

La invasión y la metástasis son los responsables de la muerte del paciente, los tumores crecen en el tejido de origen donde se agrandan e infiltran en las estructuras sanas formando un tumor secundario así van afectando a demás estructuras hasta poder desembocar en una insuficiencia funcional del órgano. Las metástasis se dan porque las células neoplásicas pueden penetrar los conductos vasculares y linfáticos a través de los cuales se diseminan hacia áreas distantes<sup>5</sup>.

Según la vía de transporte de las células tumorales se reconocen tres tipos principales de metástasis: linfáticas (vía linfática), hematógenas (vía sanguínea) y transcelómicas (a través del líquido de una cavidad serosa o del líquido cefalorraquídeo) la mayoría de las veces los tumores que son de origen epitelial, los carcinomas metastatizan vía linfática y los tumores mesenquimatosos, los sarcomas metastatizan vía hematógena<sup>5</sup>.

La vía linfática es la más común y la más agresiva, recordando que las funciones del sistema linfático son el drenaje de líquido intersticial, transporte de lípidos de la dieta y el desarrollo de la respuesta inmunitaria<sup>1</sup> esta vía es la que mas destruye al organismo además de que facilita la diseminación ya que los vasos linfáticos están ausentes de membrana basal y sus paredes son mucho más delgadas, tienen una estructura muy similar a la de los capilares sanguíneos, diferenciándose de ellos por presentar una luz más amplia e irregular, están unidas a las células endoteliales por sistemas de unión que se abren con facilidad a diferencia de los grandes conductos linfáticos que son **el conducto torácico** principal colector del sistema linfático y **el conducto linfático derecho**<sup>1</sup> donde desemboca la linfa de todo el organismo para desembocar en la vena cava superior para ir al corazón y retornar su viaje. Por tal razón los tumores malignos pueden penetrar con mucho más facilidad los conductos linfáticos<sup>6</sup>.

En la vía hematológica el tumor invade hasta penetrar en la pared de un vaso pequeño. Las células se convierten en un émbolo tumoral lo que implica circulación y enclavamiento en un vaso pequeño. Allí las células proliferan hacia afuera de dicho vaso para metastatizar y proliferan invadiendo el tejido.

La vía transcelómica o también llamada serosa o intracavitaria se producen a partir de un cáncer primario de un órgano vecino a una serosa<sup>1</sup>.

Cabe mencionar que la metástasis por siembra, es cuando durante la resección quirúrgica de un tumor el cirujano lleva células cancerígenas a otro sitio normal por accidente<sup>3</sup>.

Un aspecto importante para el diagnóstico además de la historia clínica y estudios de gabinete, es la identificación de los marcadores tumorales, son productos de las neoplasias malignas<sup>5</sup> que ayudan mucho a los Oncólogos a saber a que se están enfrentando, para detectar, diagnosticar y medir, dependen mucho de la preservación de las características de las célula progenitora o de la síntesis de proteínas especializadas por la célula neoplásica para poder hacer la distinción un marcador tumoral puede encontrarse en los líquidos corporales como la orina, heces fecales y la sangre, se usan como marcadores los siguientes<sup>5,6</sup>:

**1.-** Antígenos Oncofetales: Antígeno carcinoembrionario  $\alpha$ -fetoproteína y la gonadotropina coriónica.

**2.-** Glicoproteínas: Antígeno prostático específico, CA125, CA19, CA15-3, M2-PK, y CA72.4.

**3.-** Enzimas: Lactato deshidrogenasa LDH y Fosfatasa alcalina.

**4.-** Hormonas: Catecolaminas.

**5.-** Proteínas: Tiroglobulina

Actualmente se encuentran más de 20 marcadores tumorales, en la siguiente tabla (tabla 4<sup>5</sup>.) están los marcadores tumorales más importantes resaltando el marcador tumoral C99 para el diagnóstico del SARCOMA DE EWING y el PNET (*Primitive Neuroectodermal, Tumors*), otra neoplasia de esta familia que derivan de la cresta neural, recientemente se realizó un estudio inmunohistoquímico<sup>7</sup>, con el objetivo fue evaluar cuantos casos fueron positivos para marcador CD117(c-kit) para detectar a los pacientes que puedan beneficiarse con el tratamiento de inhibidores de la tirosina cinasa, utilizando el mesilato de imantinib, fármaco que inhibe a la proteína tirosina cinasa reprimiendo con gran potencia su actividad en el oncogén Bcr-Abl. Los resultados indicaron que el 68.75% de los pacientes fueron positivos para CD117 y el 31.25% no lo fue, concluyendo que además del marcador CD99, el marcador CD117 está presente en el Sarcoma de Ewing y estos pacientes pueden ser beneficiados en su diagnóstico y tratamiento<sup>6</sup>

Tabla 4. Marcadores de uso frecuente en la identificación de tumores<sup>5</sup>.

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>CÉLULAS EPITELIALES</b>	
Citoqueratinas	Carcinomas Mesothelioma
Citoqueratina 7	Adenocarcinomas
Citoqueratina 20	Carcinomas digestivos y ováricos. Tumor de células de Meckel
Antígeno de la membrana epitelial	Mesoteliomas, algunos linfomas de Células Gigantes.
Ber-Ep4	Mayoría de los carcinomas
B72.3(asociado al tumor)	Adenocarcinomas
Antígeno carcinoembrionario	Adenocarcinomas de origen endodérmico excepto el renal

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>ÓRGANOS ESPECÍFICOS</b>	
Antígeno Prostáticoespecífico	Cáncer prostático
Fosfatasa alcalina específica de la próstata	Cáncer prostático
Tiroglobulina	Cáncer tiroideo
HepPar1	Carcinoma hepatocelular
WT-1	Tumor de Wilms, algunos mesoteliomas
Fosfatasa alcalina placentaria	Semioma , carcinoma embrionario
Gonadotropina coriónica humana	Tumores trofoblásticos
CA19-9	Carcinomas pancreático y gastrointestinal
CA125	Carcinoma ovárico , endometrial
Calcitonina	Carcinoma medular de la tiroides

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>CÉLULAS MESOTELIALES</b>	
Citoqueratinas 5/6	Mesotelioma
Vimentina	Mesotelioma
HBME	Mesotelioma , tumores tiroideos
Calretinina	Mesotelioma

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>MELANOCITOS</b>	
HMB-45	Melanoma maligno
Proteína S-100	Melanoma maligno, gliocitos
Mel A	Melanoma maligno

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>LEUCEMIA DE CÉLULA NO-CD/ LINFOMA</b>	
Cadena ligera K	Neoplasias de la célula B
Cadena ligera	Neoplasias de la célula B
TdT	Leucemia linfoblástica aguda

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>CÉLULAS NEUROENDÓCRINAS Y NEURONALES</b>	
Cromograninas A	Tumores neuroendócrinos
Sinaptofisina	Tumores neuroendócrinos
CD 57	Tumores neuroendócrinos , cel.T y linfocitos citolíticos naturales, células de Schwann

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>MARCADORES ENDOTELIALES</b>	
CD-43	Leucocitos
Factor de Von Wildenbrand	Neoplasias vasculares
CD-31	Neoplasias vasculares, células endoteliales
CD-34	Blastocistos de la médula ósea y neoplasias vasculares
Lectinas	Neoplasias vasculares
CD-56	Linfocitos citolíticos

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>CÉLULAS MESENQUIMATOSAS</b>	
Vimentina	La mayoría de los sarcomas
Desmina	Todos los tumores musculares
Actina específica de músculo	Tumores musculares, tumores de los miofibroblastos
CD99	<b>Sarcoma de Ewing</b> , tumores neuroectodérmicos periféricos , leucemias mieloides y linfoides agudas

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>MARCADORES CD</b>	
CD-1	Leucemias por células T
CD-2	Células T , neoplasias por T
CD-3	Células T neoplasias por células T
CD-4	Células T neoplasias por células T, monocitos y neoplasias monocíticas
CD-5	Células T y neoplasias por células B
CD-8	Células T inhibidores
CD-15	
CD-10 (antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda)	Leucemia linfoblástica aguda
CD-19	Células T y neoplasias por células B
CD-20	Células T y neoplasias por células B
CD-30	Enfermedad de Hoodking
CD-33	Leucemias mieloides
CD34	Leucemia linfoblástica o mieloide, algunos tumores de células fusiformes

MARCADOR	CÉLULAS OBJETIVO
<b>GLIOCITOS</b>	
Proteína ácida fibrilar glial	Astrocitoma y otros tumores gliales

### 2.2.2. ESTADIFICACIÓN

Para poder predecir el comportamiento clínico de un tumor maligno y establecer criterios de tratamiento, se clasifican de acuerdo con esquemas de gradación citológica o histológica o por protocolos de estadificación ya que la etapa del cáncer es el primer factor que influye en la elección del tratamiento y pronóstico, los criterios que se utilizan para la estadificación varían según el órgano, éstos incluyen<sup>8</sup>:

- ✓ Sitio del tumor primario
- ✓ Tamaño del tumor

- ✓ Extensión del crecimiento local
- ✓ Presencia de metástasis en los ganglios linfáticos
- ✓ Presencia de metástasis distantes

Estos criterios se han codificado en el SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER, TNM (tabla 5<sup>9</sup>) este sistema ha sido aceptado por la *International Union Against Cancer, UICC*, y por el *American Joint Committee on Cancer, AJCC*.

El sistema TNM está basado en el tamaño del tumor primario (**T**), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (**N**), y la presencia de metástasis (**M**) distante, un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor y el grado de diseminación del cáncer.

Tabla 5. Sistema de Estadificación del Cáncer TNM<sup>9</sup>.

Sistema de Estadificación del Cáncer TNM.	
Tumor Primario (T)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (CIS; células anormales están presentes pero no se han diseminado a los tejidos cercanos. Aunque no es cáncer, el CIS puede progresar a cáncer y algunas veces se llama cáncer pre invasor)
T1, T2, T3, T4	Tamaño y extensión del tumor primario
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales



N0	No existe complicación de ganglios linfáticos
N1, N2, N3	Complicación de ganglios linfáticos regionales (número de ganglios linfáticos y grado de diseminación)
Metástasis distante (M)	
MX	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No existe metástasis distante
M1	Presencia de metástasis distante

Como se mencionó la estadificación para cada órgano es diferente y para el Sarcoma de Ewing la estadificación se muestra en la (tabla 6<sup>10</sup>)

Tabla 6. Sistema de estadificación de Sarcomas Óseos<sup>10</sup>

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS ÓSEOS		
Tumor primario (T)	TX	No es posible evaluar el tumor primario
	TO	No hay manifestaciones del tumor primario
	T1	El tumor tiene 8cm o menos en su mayor dimensión
	T2	El tumor tiene más de 8cm en su mayor dimensión
	T3	Tumores discontinuos en el sitio óseo primario
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	NX	No se identifican ganglios linfáticos regionales afectados
	N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	MX	No se identifican metástasis a distancia
	M0	No hay metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia

	M1a	Pulmones		
	M1b	Otros sitios distantes		
GRADACIÓN HISTOLÓGICA (G)	GX	No es posible establecer el estadio		
	G1	Tumor diferenciado: estadio bajo		
	G2	Tumor con diferenciación moderada: estadio bajo		
	G3	Tumor poco diferenciado :estadio alto		
	G4	Tumor indiferenciado : estadio alto (el tumor de Ewing siempre se clasifica en G4)		
ESTADIFICACIÓN				
Estadio IA	T1	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IB	T2	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio III	T3	N0	M0	Cualquier grado G
Estadio IV A	Cualquier grado de T		M1a	Cualquier grado G
Estadio IV 5	Cualquier grado de T	N1	Cualquier grado de M	Cualquier grado G

Los tumores bien diferenciados son calificados como de bajo grado, a diferencia de las neoplasias con muy poca diferenciación se consideran de alto grado.

### 2.2.3. BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

Hace 60 años el médico e investigador canadiense Oswald Avery fue uno de los primeros biólogos moleculares y un pionero en el campo de la inmunoquímica quien describió la naturaleza molecular del material genético, ciencia que actualmente ha apoyado con un gran avance el campo de la biología molecular del cáncer, ahora, en siglo XXI, se conocen los mecanismos íntimos del cáncer y son utilizados para la prevención, diagnóstico precoz, y curación de esta terrible enfermedad<sup>11</sup>.

La identificación de las alteraciones genéticas es imprescindible para un mejor conocimiento de la patología molecular de los tumores lo que comienza a tener aplicación clínica como<sup>5</sup>:

- 1.-La identificación de portadores con mutaciones germinales.
- 2.-La identificación de marcadores de gran utilidad para el diagnóstico y farmacoterapéutica del tratamiento.
- 3.-La caracterización de anomalías genéticas relacionadas con el pronóstico de la enfermedad.

La carcinogénesis es el proceso por el cual se produce el cáncer caracterizado por la progresión de varios cambios celulares en el material genético cambiando su programación normal y así provocando un crecimiento descontrolado, *en el “corazón” de la carcinogénesis yace el daño genético (Robbins 2010)*, que puede adquirirse por los agentes ambientales, productos químicos, radiaciones, virus, o heredarse en la línea germinal, existe una hipótesis que nos habla sobre que la masa tumoral es consecuencia de una expansión clonal de una única célula progenitora<sup>5</sup>.

Las principales dianas de las lesiones genéticas son cuatro:

- 1.- Protooncogenes (promoción del crecimiento).
- 2.- Genes supresores tumorales (inhibición del crecimiento).
- 3.- Genes de regulación de la muerte celular programada (apoptosis).
- 4.- Genes relacionados con la reparación del ADN.

### 2.2.3.1. CICLO CELULAR

Dado que las neoplasias se caracterizan por un crecimiento descontrolado es de suma importancia el entendimiento del ciclo celular el cual es la vida activa de una célula el cual dura 24hrs, es regulada por las ciclinas, una familia de proteínas que forman complejos junto con las cdk, *quinasas dependientes de las ciclinas* existen más de 100 pero solo se han descrito la A, B, D, E cada una se une a su correspondiente quinasas dependiente de ciclina<sup>5,12</sup>.

- ♣ Ciclinas A y B: Son proteínas de punto de control del ciclo celular, se unen a su cdk, Cdk2 para la ciclina A y Cdk1 para la ciclina B, participan en la fase S (de síntesis) del ciclo celular.
- ♣ Ciclina D: Se une a su cdk, Cdk4 ó Cdk6, el producto de esa unión libera el freno que le impide a la célula pasar al siguiente nivel.
- ♣ Ciclina E: Se une a su cdk2 durante la fase final de la fase G1 (gap1) del ciclo celular pues es necesaria para pasar a la siguiente fase del ciclo celular fosforilando a p27, una proteína inhibidora que detiene o alenta el ciclo.

Un factor de transcripción es una proteína que regula, reconoce y se une al ADN, ciertos factores de transcripción pueden sufrir mutaciones lo que provocara que éstos siempre estén activos sin necesidad y así se

transformarán en oncogenes, estimulando sin control la síntesis de proteínas y por ende el crecimiento descontrolado de las células.

El ciclo celular (fig. 7<sup>13</sup>) de acuerdo a la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Virchoff en el siglo XIX, “*las células sólo provienen de células*<sup>14</sup>” las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos denominados ciclo celular, y cada ciclo es regulado por los puestos de control en donde en determinado momento ciertas proteínas pueden evitar la progresión celular<sup>11,13</sup>.

a) Fase G1 :Llamada fase Gap 1 esta fase dura 10 horas, comienza con una célula diploide (conteniendo 2n cromosomas) , incrementa su masa celular y se prepara químicamente para la síntesis de ADN. La transición de G1 a S representa un paso fundamental en el ciclo celular ya que aquí las células pueden salir de ciclo temporalmente (*quiescencia*) o permanentemente (*senescencia*).

El punto de restricción *R* es donde la célula vigila su medio ambiente interno y externo y decide o no seguir, si pasa este punto la célula se encuentra comprometida, en este momento es cuando si ocurre alguna mutación del punto de restricción el ciclo celular es anormal, este punto es regulado por los complejos Cdk4-D y Cdk6-D los cuales fosforilan a Rb, *proteína del retinoblastoma* y liberan al factor de transcripción E2F lo que va a estimular a la síntesis de Cdk2 y CdkE también necesarios para pasar a la siguiente fase, aquí disminuye la concentración del p27, y el Rb esta hipofosforilado, se une y se inhibe a la familia de proteínas E2F de factores de transcripción lo que impide la transcripción de la ciclina E, cuando las ciclinas son degradadas el Rb se vuelve a activar y se une nuevamente a E2F<sup>5,13</sup>.

b) Fase S : Llamada de síntesis, dura 9 horas, donde el material

genético de todos los cromosomas se duplica y comienza la síntesis del ADN, como resultado cada cromosoma se duplica y queda formado por dos cromátidas idénticas. Con la duplicación del ADN, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de ADN que al principio, esta fase no tiene como tal un punto de control, aun cuando algunos autores los consideran; sin embargo es indispensable la presencia del complejo cdk2-ciclina A para que la síntesis de ADN se lleve a cabo<sup>13,15</sup>.

c) Fase G2: Llamada Gap 2, es la segunda fase de crecimiento dura 4 horas aquí continua la síntesis de proteínas y de ARN termina cuando la cromatina empieza a condensarse al inicio de la mitosis ahora las células tienen dos cromátidas cada uno. Aquí encontramos un segundo puesto de control los complejos Cdk2- A y Cdk1-B quienes permiten el paso a través de este punto, la actividad de estos dos complejos se denominó Factor Promotor de la Mitosis (MPF)<sup>13,15</sup>.

El puesto de control vigila que el material genético se haya duplicado completamente, que el material genético no tenga errores y que el medio extracelular sea adecuado<sup>13</sup>.

d) Fase M: Es la fase de mitosis que dura 1 hora en esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación esta fase se divide en<sup>15</sup> :

- Profase: En esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas.
- Metafase: Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, así los cromosomas se pueden unir al huso mitótico. Una vez unidos los cromosomas éstos se alinean en el ecuador de la célula.

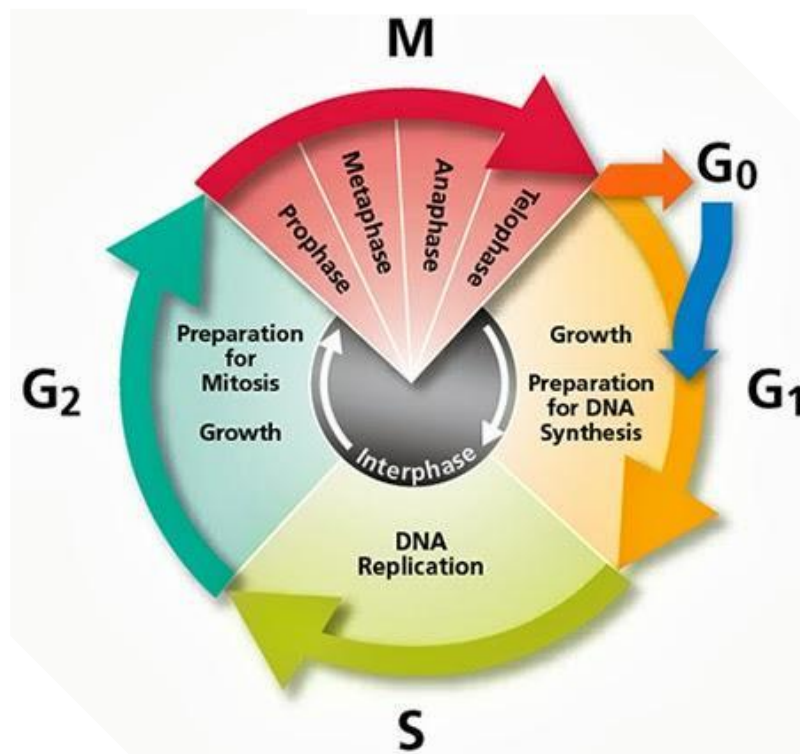
- Anafase: Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.

- Telofase: Aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil.

- Citocinesis: Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas<sup>15</sup>.

La fase G<sub>0</sub> cuando ya no se requieren más células y abandonan el ciclo entran en un periodo de latencia, pero si reciben el estímulo correcto pasan nuevamente a la fase G<sub>1</sub><sup>15</sup>.

Fig. 7 Ciclo celular<sup>13</sup>.



### 2.2.3.3. ENVEJECIMIENTO CELULAR

Las células humanas tienen un “reloj” llamado *telómero* producido por las telomerasas, enzima formada por una proteína-acido ribonucleico que permite el alargamiento de los telómeros, el telómero está en la punta del cromosoma, las puntas de los cromosomas no se replican y en cada división celular se pierde un segmento, acortándose progresivamente, cuando llega a un punto crítico comienza el proceso de apoptosis, donde la célula sana que ya no es requerida o ha envejecido se autodestruye sin alterar a las demás células a este fenómeno se le denomina *envejecimiento celular* o *senescencia*<sup>16</sup>.

En el cáncer el 90% de las células expresan la telomerasa y conservan los telómeros, lo que explica la capacidad de la célula cancerosa en dividirse indiscriminadamente sin envejecer, y se produzcan secuencias de varias mutaciones genéticas<sup>16</sup>.

Otro mecanismo en el envejecimiento cuando existen oncoproteínas virales o mutaciones en los genes inductores de la senescencia donde la célula no obedece el tamaño crítico del telómero y en vez de que ocurra la apoptosis continúa dividiéndose a lo que se le llama *crisis hormonal* que da como resultado el mal reordenamiento de los genes dando lugar a las mutaciones, la antesala de la carcinogénesis<sup>15</sup>.

### 2.2.3.4. GENES SUPRESORES DEL TUMOR “GATEKEEPERS”

Llamados GTS guardianes son genes de clase II, recordando que un gen es un fragmento de ADN que codifica una proteína empaquetados en cromosomas, los productos en los genes supresores de tumores tienen actividad fisiológica que influencia el progreso del ciclo celular, a diferencia



de los protooncogenes, los GST son activadores de procesos apoptóticos o bloqueantes del progreso del ciclo celular<sup>17</sup>.

La alteración de los GST se manifiesta con carácter RECESIVO, es decir se necesita la alteración de ambos alelos del gen para provocar una alteración fenotípica que comprometa la fisiología de la célula por lo que esta alteración puede ser heredada en línea germinal explicando el carácter hereditario de algunos cánceres cuya frecuencia es alta en determinadas familias<sup>14</sup>. Cuando están inactivos a causa de mutaciones las células dejan de crecer normalmente, se han encontrado varios GSTs, los dos más importantes son el pRB y el p53<sup>14</sup>.

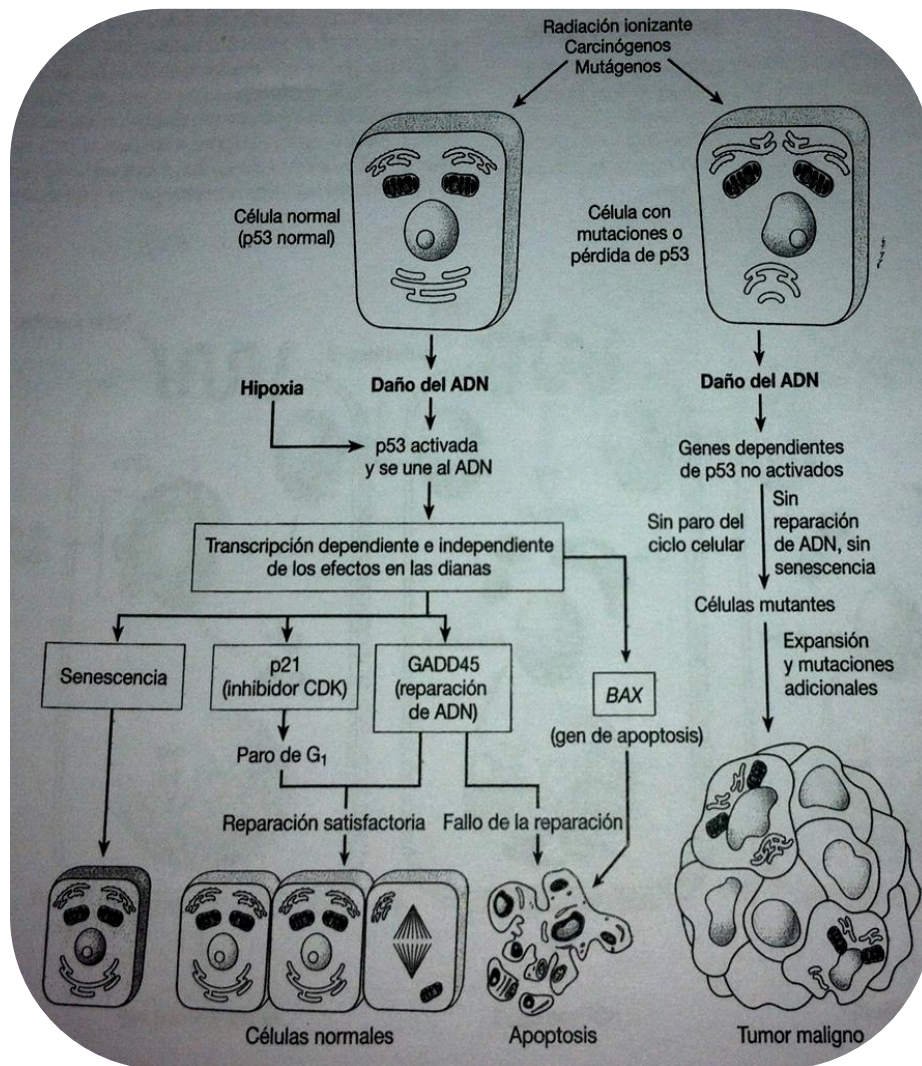
El pRB, *proteína del retinoblastoma* pertenece a la familia de las proteínas *pocket*, actúa en el ciclo celular, en la fase G1 hacia la fase S, inhibe la progresión celular por la unión del factor de transcripción E2F, fue el primero en descubrirse, es un gen supresor recesivo porque ambas copias de los genes deben de estar mutadas para perder su actividad supresora y así permitir el crecimiento descontrolado<sup>17</sup>.

El p53, fue el primer gen descubierto en 1979 por el grupo Australiano del doctor Bishop Walter, es llamado el guardián del genoma, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1), tiene 11 exones ubicados en un dominio de 20kb, reconoce la secuencia del ADN, coordina las respuestas celulares del ADN dañado, media la activación de los puestos de control del ciclo celular e inicia la apoptosis este es uno de los genes mutados en el cáncer que frustra la transformación neoplásica por tres mecanismos interconectados<sup>5</sup> :

- 1.- La activación de una parada temporal del ciclo celular (quiescencia).
- 2.- La inducción de una parada permanente del ciclo celular (senescencia).
- 3.- Desencadenamiento de la muerte celular programada (apoptosis).

Dirige a las células dañadas hacia una respuesta adecuada, aun no se conoce el mecanismo por el cual el p53 advierte el daño del ADN y determina la suficiencia de su reparación. En la (fig.8<sup>3</sup>) se muestra la diferencia del p53 normal manteniendo la integridad del genoma, su activación normal por agentes que dañan al ADN o por hipoxia produce un paro en el ciclo celular<sup>5</sup>.

Fig. 8 p53 es su funcionamiento normal y anormal<sup>3</sup>.



### 2.2.3.5. PROTONCOGENES Y ONCOGENES

Son genes cuyos productos promueven el crecimiento y la división celular, cuando las células se convierten en quiescentes y dejan de dividirse, reprimen la expresión de la mayor parte de sus productos. En células cancerosas, uno o más de un protooncogén está alterado y su actividad no puede ser controlada de manera normal debido a una mutación en el protooncogén que resulta en un producto proteico que funciona de manera anormal otras veces, los protooncogenes pueden codificar productos proteicos normales, pero los genes se sobre-expresan y no pueden ser reprimidos en el momento adecuado.

En otros casos, el producto del protooncogén está continuamente activo, lo que estimula constantemente la célula a dividirse<sup>5,18</sup>.

El proceso por el cual los protooncogenes se alteran constituye el mecanismo de activación de los oncogenes y al resultante de este proceso se le llama *oncogén* los oncogenes son dominantes, es decir, no importando que sea solo uno el alelo el comprometido por esta alteración su expresión será dominante<sup>5,15</sup>. El proceso del desarrollo del tumor se denomina carcinogénesis y cuando este tumor progresa hacia una forma maligna el proceso se llama transformación maligna<sup>17</sup>.

### 2.2.3.6. TEORÍAS DE REPARACIÓN DEL ADN

La evolución ha dotado a la mayoría de los organismos de mecanismos esenciales de protección contra daños endógenos o exógenos en especial, al cuidado de la información genética que se encuentra en el ADN ya que es de suma importancia para evitar las mutaciones los daños que puede sufrir

el ADN son diversos y, dependiendo de su severidad, en ocasiones pueden tener consecuencias fatales<sup>18</sup>.

Actualmente, existen 3 modelos de reparación que restauran la información perdida en el ADN<sup>19</sup>.

### **2.2.3.6.1. RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA RH.**

Este modelo de reparación de cortes en cadena doble es el más aceptado hasta la fecha porque se pierde muy poca información genética al momento de la reparación, fue descubierto en 1983 por el biólogo molecular Inglés Jack Szostak, permite la reorganización de genes, participa en la reparación del DNA, asegura la segregación de los cromosomas en la división<sup>19</sup>.

Este tipo de reparación se produce entre secuencias de ADN que son idénticas o muy parecidas, llamados cromosomas homólogos; este proceso comienza con una ruptura en algún punto de la cadena doble del ADN, causado por algún factor endógeno o exógeno, dicha ruptura es reconocida por la proteína RAD52 que se une a los extremos de ambas cadenas que serán unidas<sup>19</sup>.

En seguida actúa el complejo RAD50/MRE11/NBS1 que degrada al ADN produciendo una cadena sencilla y su unión en una secuencia homóloga<sup>19</sup>.

La generación de cadenas sencillas es fundamental para la unión de otra proteína RAD51, que con la ayuda de RAD52, promueve la unión y con la proteína RAD54 estimula a la proteína RAD51 para la alineación de la secuencia homóloga. Ya alineadas las cadenas ocurre la síntesis limitada de ADN donde se repone la información perdida durante la ruptura<sup>19,20</sup>.

Finalmente, se forma una estructura de cadenas entrecruzadas conocida como el intermediario de *Holliday* quien termina el proceso de reparación en forma adecuada y correcta<sup>20</sup>.

#### **2.2.3.6.2. ALINEAMIENTO DE CADENAS SENCILLAS ACS.**

La vía de reparación de cortes en cadena doble por alineamiento de cadenas sencillas utiliza pequeños fragmentos de homología entre los extremos de las secuencias que serán reparadas.

El inconveniente de esta vía es que se pierde información genética, no repara deleciones y provoca arreglos cromosómicos dañinos.

Las cadenas son degradadas por el complejo RAD50/ME11/NBS1 hasta encontrar una zona de secuencia complementaria, unidas por la proteína RAD52<sup>20</sup>.

#### **2.2.6.3. UNIÓN DE CADENAS SIN HOMOLOGÍA UCSH.**

Esta vía permite la unión de cortes de cadena doble de ADN por sus extremos y no necesita de una secuencia homóloga para su unión. Puede provocar rearrreglos cromosómicos originando mutaciones. El corte es reconocido por las proteínas KU70 y KU80, quienes mantienen unidas las cadenas<sup>19</sup>.

Posteriormente, algunas enzimas como la cinasa de proteínas dependiente de ADN, *DNA-Pkcs* y la ligasa IV, son el segundo puente de ADN que por acción de la proteína XRCC4, *proteína de cruz-complemento de reparación*

de rayos X 4 se anclan a las proteínas KU70 y KU80<sup>IX</sup>, para llevar a cabo la unión de las cadenas<sup>19,20</sup>.

## CAPÍTULO III

### SARCOMA DE EWING

#### 3.1. DEFINICIÓN

El Sarcoma de Ewing (*SE*) se define como un tumor óseo maligno primario de células redondas azules<sup>22,23,24,25</sup>, es un tumor de origen mesenquimatoso, derivado del mesodermo paraxial de la cresta neural, un tumor que asienta en el hueso cuyo origen es neuroectodérmico, no es propiamente un tumor de hueso sino que surge del tejido neural primitivo y se localiza en el hueso<sup>26</sup>. Pertenece a la familia de diversas neoformaciones: Sarcoma de Ewing propiamente dicho (1921), Sarcoma de Ewing extraóseo (1975), tumor maligno de células pequeñas de la región tóraco-pulmonar llamado Tumor de Askin, (1979) y Tumor Neuroectodérmico Primitivo (1984) ó Neuroepitelioma Periférico PNET<sup>27</sup>. Otros autores lo mencionan como *mieloma endotelial*, un tumor óseo<sup>22,23,27</sup>

#### 3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ÓSEOS.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) logró en 1972 hacer una clasificación para los tumores óseos debido a su incidencia, con criterios solamente histológicos de estos tumores proliferantes. En la actualidad se utiliza esta clasificación<sup>21</sup>.

Tabla 7. Clasificación de la OMS para tumores óseos<sup>21</sup>

---

*Tumores formadores de hueso*

A) Benignos:

1. Osteoma.
2. Osteoma osteoide y osteoblastoma.

B) Intermedio:

1. Osteoblastoma agresivo (maligno).

C) Malignos:

1. Osteosarcoma
  - a) Central (medular)
  - b) Superficial (periférico)
1. Parostal
2. Periostal
3. Superficial de alto grado

---

*Tumores formadores de cartilago*

A) Benignos:

1. Condroma.
  - a) Encondroma.
  - b) Periostal (yuxtacortical).
2. Osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa).
  - a) Solitario.
  - b) Múltiple hereditario.
3. Condrioblastoma (c. epifisario).
4. Fibroma condromixioide.

B) Malignos:

1. Condrosarcoma (convencional)
2. Condrosarcoma desdiferenciado
3. Condrosarcoma yuxtacortical (periostal)
4. Condrosarcoma mesenquimal
5. Condrosarcoma de células claras
6. Condrioblastoma maligno

---

*Tumor de células gigantes (osteoclastoma)*  
*Tumores medulares (de células redondas)*

Malignos (todos):

1. Sarcoma de Ewing óseo.
2. Tumor neuroectodérmico óseo.
3. Linfoma óseo maligno.
4. Mieloma.

---

*Tumor de células gigantes (osteoclastoma)*

*Tumores medulares (de células redondas)*

Malignos (todos):

1. Sarcoma de Ewing óseo.
2. Tumor neuroectodérmico óseo.
3. Linfoma óseo maligno.
4. Mieloma.

---

*Tumores vasculares*

A) Benignos:

1. Hemangioma.
2. Linfangioma.
3. Tumor glómico (glomangioma).

B) Intermedio o Indeterminado

1. Hemangioendotelioma (hemangioma epiteloide, hemangioma histiocitoide).
2. Hemangiopericitoma.

C) Malignos:

1. Angiosarcoma (hemangioendotelioma maligno, hemangiosarcoma, hemangioendoteliosarcoma).
2. Hemangiopericitoma maligno.

---

*Otros tumores tejido conectivo*

A) Benignos:

1. Histiocitoma fibroso benigno.
2. Lipoma.

B) Intermedio:

1. Fibroma desmoplástico.

C) Malignos:

1. Fibrosarcoma.
2. Histiocitoma fibroso maligno.
3. Liposarcoma.
4. Mesenquimoma maligno.
5. Leiomiomasarcoma.
6. Sarcoma indiferenciado.

---

*Otros tumores*

A) Benignos:

1. Neurilemoma
2. Neurofibroma

B) Malignos:

1. Cordoma
  2. Adamantinoma
-



### 3.3. ANTECEDENTES

El Sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos fueron descritos a principios del siglo XX como entidades clínico patológicas distintas, el Dr. James Ewing en 1921 (fig.9<sup>28</sup>) médico estadounidense de prestigiosa familia de Pittsburgh quien describió varios tumores indiferenciados en la diáfisis de los huesos largos con alta incidencia a la metástasis que a pesar de ser radiosensible tenían tendencia a recurrir (Ewing 1921<sup>28</sup>). Al principio se le adjudicó el nombre de Mieloma Endotelial ó Endotelioma difuso<sup>1</sup>, es aquí cuando se comienza a hablar de una entidad única con expresión fenotípica variable<sup>29</sup>.

En 1928 Charles Oberling promulgó que el Sarcoma de Ewing, derivaba de una célula mesenquimal pluripotencial de la médula ósea, hasta que en 1969 por varios estudios realizados por Bolande se dice que en una familia de tumores neuroectodérmicos primitivos<sup>30</sup>.

El cáncer en pediatría sigue siendo la segunda causa de muerte luego de los accidentes<sup>22</sup> y del osteosarcoma, lo que lleva a realizar la mejoría del entendimiento de la terapéutica de esta patología esto permitió separar el Sarcoma de Ewing de los que están ubicados en tejidos blandos cerca del hueso, debido a que sus características anatomopatológicas, inmunohistoquímicas son difícil de distinguir<sup>23</sup>.

Un tumor óseo maligno puede ser primario si se origina dentro del hueso ó secundario si surge por metástasis desde otro lugar<sup>31</sup>, los tumores óseos malignos más frecuentes en la edad pediátrica son el Sarcoma de Ewing y el sarcoma osteogénico<sup>32</sup>

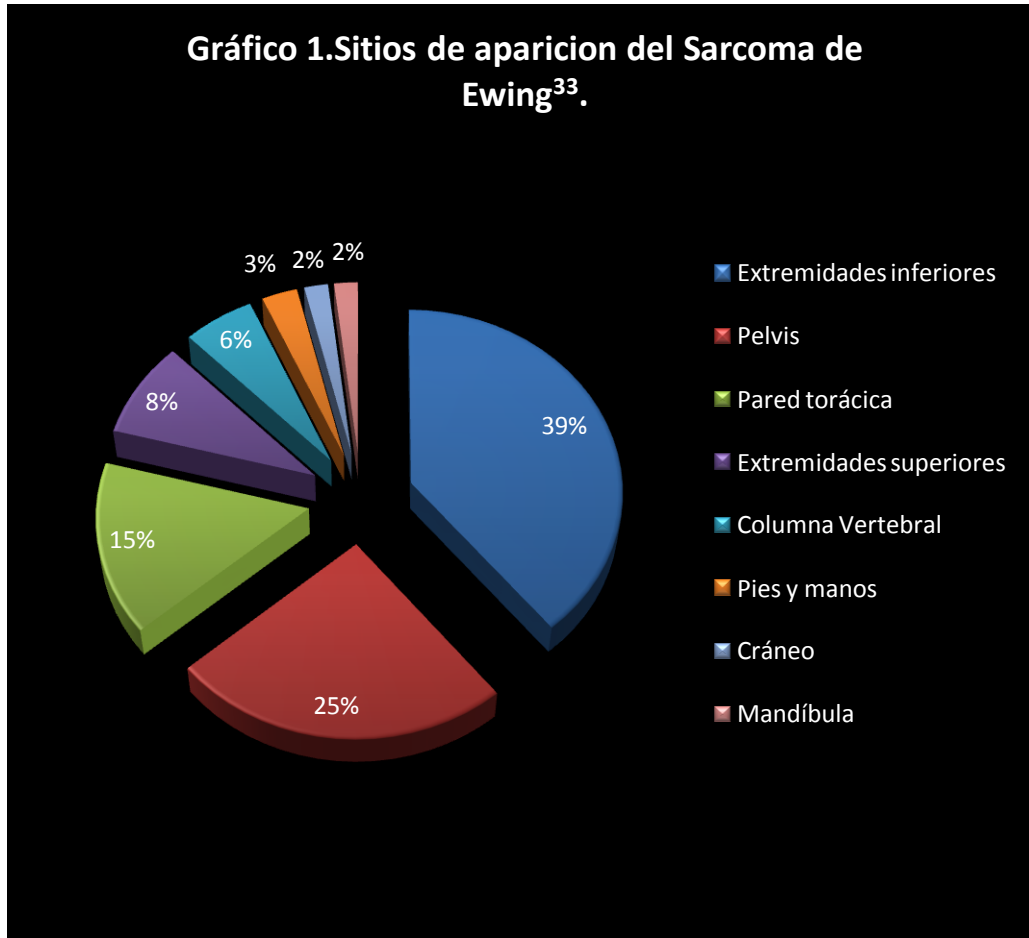
Fig 9. James Ewing<sup>28</sup>



### 3.4. EPIDEMIOLOGÍA DEL SARCOMA DE EWING

El Sarcoma de Ewing se ha descrito en algunos hermanos aunque su predominio hereditario aun no está comprobado, tiene un carácter racial muy significativo por la raza caucásica, a comparación de las estadísticas con las poblaciones de África y Asiática es significativamente menor a la raza blanca, hecho que aun no es descifrable, su sitio de aparición es en la diáfisis de los huesos largos, en la (gráfica 1<sup>33</sup>) se esquematizan los sitios de aparición, con base en los datos de 1426 pacientes asentados en los *European Intergroup*

Cooperative Ewing Sarcoma Studies EI-CESS, 59% de los pacientes fueron del género masculino y 41% del género femenino , los sitios primarios de esta patología se esquematizan en la gráfica 1<sup>33</sup>,



El Sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo maligno primario más frecuente después del osteosarcoma, durante la etapa de crecimiento, de 5 a 15 años teniendo una variación de acuerdo a su demografía y año como se hace notar en la siguiente (tabla 8<sup>34</sup>.) esta neoplasia tiene predominio en el continente Europeo teniendo una incidencia de 2,73 casos por cada millón de habitantes con un predominio por género masculino 3:1 sobre el femenino<sup>35,36</sup>.

La mortalidad en nuestro medio del cáncer ha disminuido más del 50% desde los años sesenta y el porcentaje de pacientes pediátricos curados, mediante la aplicación de los tratamientos actuales, supera el 70%<sup>35</sup>.

Tabla 8. Epidemiología del Sarcoma de Ewing datos obtenidos de EI-CESS<sup>34</sup>.

<b>Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>% Que representa el SE en el tumores óseos malignos</b>
2004	España	30%
2005	Estados Unidos	16%
	México	1%
2006	España	15%
2007	No se encontraron reportes	
2008	Madrid	64%
2009	No se encontraron reportes	
2010	Venezuela	52.4%
2011	Monterrey	3%

Es un tumor que tiene una metástasis del 90% de los casos y una recidiva del 13% en edad adulta de acuerdo a las estadísticas del Instituto Nacional de Pediatría INP<sup>36</sup>. La supervivencia es del 25% a los 25 años después del diagnóstico, las neoplasias malignas subsecuentes aparecen en el 9% de los sobrevivientes y la predisposición al cáncer secundario de tiroides, de mama y otros sarcomas aumenta por la radioterapia que reciben estos pacientes durante el tratamiento<sup>37</sup>.

### 3.5. ETIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DEL SARCOMA DE EWING

La etiología de dicha neoplasia tiene una base molecular, caracterizada por la acumulación de mutaciones que comienzan en el ciclo celular, de la fase G1 a la fase S, además de la mutación de dos grandes grupos; los oncogenes o genes que en su versión mutada se activan, lo que favorece el desarrollo del tumor y los genes supresores de tumores que su inactivación mediante una mutación favorece la aparición del cáncer<sup>37</sup>.

El gen implicado es el guardián del genoma, p53 que está mutado en más del 50% de los Sarcomas, esto quiere decir que tiene 21,512 mutaciones somáticas y 283 mutaciones en la línea germinal<sup>37,38</sup>.

El Sarcoma de Ewing es debido a la aparición de una translocación cromosómica cuando un protooncogén se localiza en alguno de los puntos de rotura de una translocación entre cromosomas, ésta puede provocar la activación de dicho protooncogén convirtiéndolo en un oncogén<sup>37</sup>

El Sarcoma de Ewing se caracteriza por la presencia de translocaciones cromosómicas  $t(11;22)(q24;q12)$ <sup>10,37</sup>, que dan lugar a un gen quimérico (el cual nos hace referencia a un ser de la mitología griega “fabuloso monstruo” constituido por 3 partes distintas de animales, el cuerpo de una cabra, el trasero de una serpiente y 1 ó 2 cabezas de león que vomitaba fuego) este gen quimérico establece una secuencia de codificación para un RNAm alterado pero que es reconocido como válido<sup>10,37,38</sup>.

Este RNA híbrido produce una nueva proteína quimérica **EWS/FLI-1 t(11;22)** (fig10<sup>37</sup>), lo que se traduce en que el Sarcoma de Ewing tiene una alteración de la parte N-amino de la proteína EWS del cromosoma t11, mas la parte C-

carboxilo del gen de transcripción FLI-1 del cromosoma t-22, formando una proteína quimérica <sup>37,38,39</sup>.

Esta proteína quimérica puede ser detectada mediante Técnica de transcripción reversa y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), para el diagnóstico de SE en la fig.11<sup>16</sup> se muestra un tumor positivo para la translocación t(11;22) y t(21;22), las líneas celulares A673 y TTC-466 son células derivadas de los tumores de Ewing

Fig 10. Proteína Quimérica del Sarcoma de Ewing<sup>37</sup>

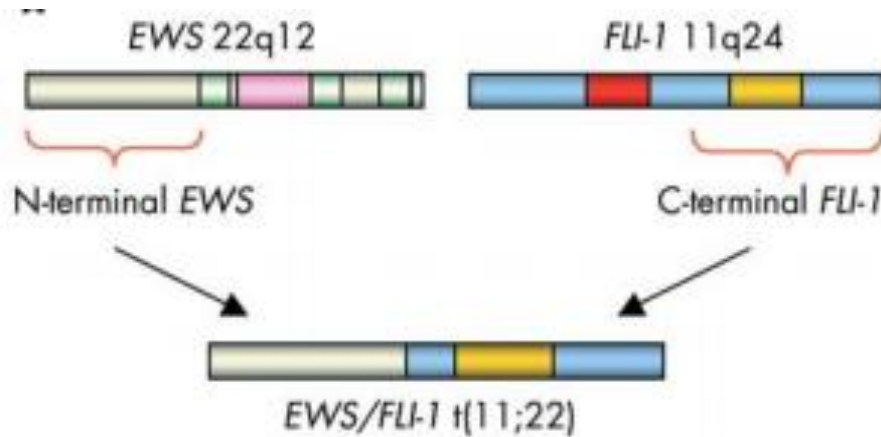
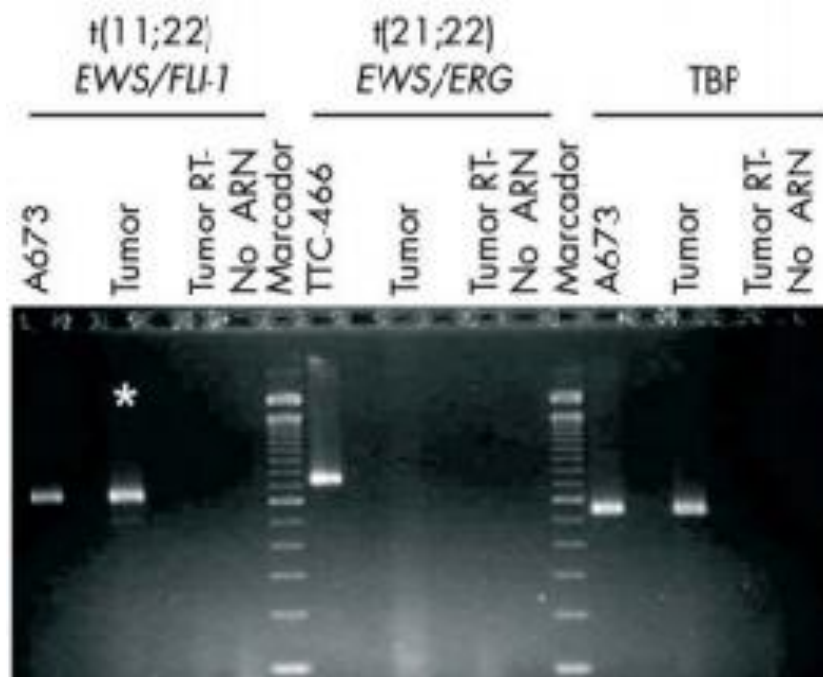


Fig.11 Técnica de transcripción reversa y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para el diagnóstico de SE<sup>37</sup>



La proteína EWS pertenece a una familia de proteínas de unión a RNA y DNA cuya alteración de lugar al Sarcoma de Ewing<sup>40</sup>

Recientemente un grupo de investigadores realizó un estudio de asociación del genoma completo con 800 individuos con sarcoma de Ewing, y 1600 pacientes control donde identificaron la existencia de dos genes, el TARDBP y el EGR2 localizados en el cromosoma 1 y 10 respectivamente en dicha patología, lo que contribuye al desarrollo del Sarcoma de Ewing<sup>26</sup>.

Aspecto Macroscópico: El componente tumoral intraóseo tiene consistencia firme, es de color gris claro brillante con zonas de hemorragia y necrosis<sup>41</sup>.

La histopatología del Sarcoma de Ewing describe un cuadro caracterizado por un tejido de aspecto particular, pequeñas células dispuestas en conglomerados compactos, con núcleos redondos y sin límites citoplasmáticos ni nucléolos, los núcleos se disponen apretadamente con una apariencia uniforme ovalados, este tumor tiene como característica particular la presencia de células pequeñas redondas azules<sup>32,34,42</sup>. La imagen histológica del Sarcoma de Ewing es bastante característica; no tiene un patrón arquitectónico de crecimiento específico, aunque predomina el patrón “saltón” de distribución de la necrosis, combinado con áreas de tumor viable<sup>41</sup>.

Los marcadores inmunohistoquímicos clásicos que se presentan son el MIC2, NFP, Vimentina, HBA-71, CD99<sup>j</sup>, el cual es patognomónico y recientemente el marcador tumoral CD117<sup>7</sup>.

### 3.6. CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica depende de la localización, cuando se encuentra en una extremidad se manifiesta con dolor e inflamación, una “masa” u “bulto” (Figs. 17<sup>43</sup>,18<sup>44</sup>,19<sup>45</sup>,20<sup>46</sup>) referido así por el paciente<sup>35,36</sup>, leve o moderado eritema, y generalmente los pacientes acuden al doctor debido a una fractura sin razón aparente, llamada fractura patológica ya que como es un tumor lítico va desmineralizando el hueso predisponiéndolo a fracturas<sup>42</sup>, malestar general, pérdida de peso, por lo contrario si el tumor está en la pelvis, el cuadro clínico difiere, el dolor es mayor y normalmente es referido a una extremidad o al tobillo, diaforesis, astenia, adinamia, el dolor normalmente tiene una exacerbación nocturna, incontinencia, disfunción intestinal así como un déficit neurológico motor y sensitivo<sup>42</sup>.



Fig. 17. SE En la clavícula<sup>43</sup>



Fig. 18 SE en húmero<sup>44</sup>



Fig. 19 SE en la mandíbula<sup>45</sup>



Fig. 20 SE en la escápula<sup>46</sup>

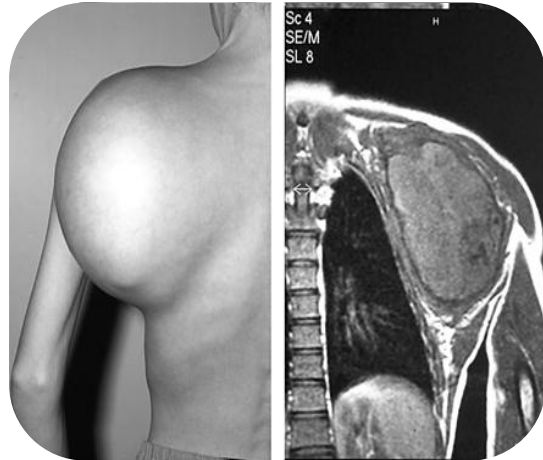


Fig. 21 SE en húmero<sup>47</sup>



Fig. 22 SE en la cavidad oral<sup>48</sup>



Fig.23 SE en la Cavidad Oral<sup>49</sup>



Fig.24 SE en la Cavidad Oral<sup>50</sup>



### 3.7. SARCOMA DE EWING EN LA CAVIDAD ORAL

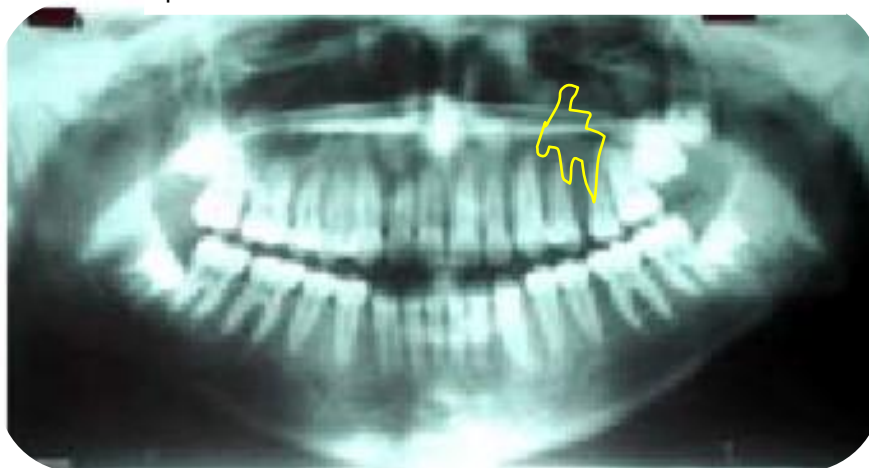
Representa el 2% de la localización del Sarcoma de Ewing, se presenta más en la rama de la mandíbula, el cóndilo y maxila por orden de aparición.

Comienza con un abultamiento en la cavidad oral, mal delimitado con induración irregular, asimetría facial, si el tumor se encuentra en el cóndilo de la mandíbula el paciente presentará dolor a la masticación y chasquidos articulares es de crecimiento rápido, doloroso con limitación de la apertura a

40mm<sup>51</sup>, si la localización del tumor es en la mandíbula el paciente comienza a perder los dientes con mucha facilidad debido al carácter lítico del tumor, si el tumor se encuentra en la maxila suele ulcerarse y éste comprime el seno maxilar provocando pérdida de la sensibilidad de los labios y tejidos adyacentes<sup>52</sup> en algunos casos se ha descrito exoftalmia, ptosis, epistaxis, separación dental, trismus, sinusitis linfadenopatías cervicales<sup>52</sup>

El Sarcoma de Ewing es muy difícil de diagnosticarlo en boca, normalmente puede confundirse con fibromas además de ser “aparatoso”, se documentó un caso clínico muy importante en Venezuela en el 2004<sup>34</sup>, por lo que es importante describirlo, se reporta un paciente masculino de 15 años de edad que acude a la consulta odontológica privada en septiembre del 2003 por presentar un nódulo redondeado en el paladar duro, recubierto de mucosa, a nivel del segundo molar superior, indoloro, por lo que decide darle antibioticoterapia por un mes, sin mejoría decide tomar una radiografía ortopantomográfica (Fig.22<sup>34</sup>) que evidencia una radiolucidez redondeada, mal delimitada del seno maxilar izquierdo y lesión osteolítica del piso del seno maxilar, la cual “atribuida al proceso infeccioso” el odontólogo decide continuar con el mismo tratamiento.

Fig.22 Radiografía Ortopantomográfica inicial del paciente<sup>34</sup>



En vista de la persistencia del padecimiento es llevado por los padres al centro médico privado, donde en 3 meses después le realizan la primera biopsia de la lesión que mide 2.5cm x 2cm x 1.2cm con la cual diagnosticaron un Fibroma con inflamación crónica y muy vascularizada, de aspecto gris pardo, por lo que decidieron hacer la resección quirúrgica.

Al cabo de dos meses reincide un nódulo de características similares al anterior en la misma zona reinterviniendo en abril del 2004, donde la segunda biopsia arroja: una masa tisular gris blanquecina, de 2cmx 2cm x1.2cm por lo que hacen un estudio inmunohistoquímico resultando en un Granuloma de células plasmáticas.

Una semana después a la intervención aparece un nódulo no doloroso, de crecimiento rápido, y deciden llevarlo a la Universidad Central de Venezuela donde hasta el momento la lesión tiene 4cm (Fig.25<sup>34</sup>) de diámetro, realizan una TAC (*tomografía axial computarizada*) donde evidencia la lesión redondeada, mal delimitada, destruyendo el piso del seno maxilar y se proyecta hacia la cavidad oral con desplazamiento de las estructuras dentales y pérdida de las mimas anudado al patrón de crecimiento se suma otra lesión posterior sésil, rojiza, irregular, es entonces remitido al Servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti, tomando una tercera biopsia del tumor de ya 10cm de diámetro (Fig.26<sup>34</sup>) arrojando: masa tumoral granulomatosa de color rojizo pardo con extensas áreas necróticas y ulceradas muy vascularizadas, clínicamente un paciente febril, deglución disfuncional, con destrucción del maxilar y desplazamiento de todas las estructuras dentales hacia la arcada derecha que limita la apertura bucal, con una importante protrusión hacia cavidad oral visible a simple vista, después de estudios de gabinete, laboratorios, los Oncólogos diagnostican tumor de células redondas, Sarcoma de Ewing, siguiendo el protocolo de tratamiento multimodal SEOP-95 para SE de alto riesgo: EVAIVA (*Etopósido*,

*Vincristina, Ifosfamida, Actinomicina D, Doxorrubicina*) (Fig.27 y 28<sup>34</sup>). Posterior a la resección quirúrgica: maxilectomía bilateral con preservación de piso de órbita (fig.29<sup>34</sup>), a los siete meses después no presentó recidiva alguna.

Fig.25 Tumoración de 4cm de diámetro<sup>34</sup>



Fig.26 Tumoración de 10cm de diámetro<sup>34</sup>



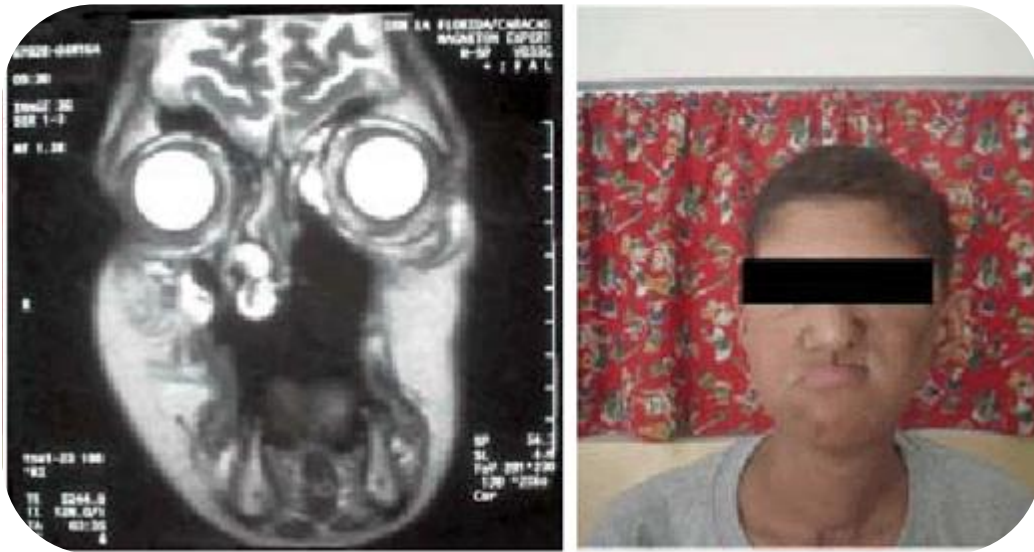
Fig.27 Después del primer ciclo de quimioterapia<sup>34</sup>



Fig.28 Después del primer ciclo de quimioterapia antes de la resección quirúrgica<sup>34</sup>



Fig. 29 Resonancia Magnética postquirúrgica preservando el piso de la órbita<sup>34</sup>



Normalmente el tratamiento multimodal del Sarcoma de Ewing es radical, consiste en quimioterapia, resección total o parcial de la maxila ó mandíbula y según el autor radioterapia de 6 000cGy<sup>34</sup>. Y la posterior reconstrucción bucal mediante injertos, placas de titanio, prótesis totales ya que se generan daños funcionales importantes como dificultad de la fonación, masticación y deglución por la pérdida del paladar. Estas complicaciones obligan sistemáticamente a realizar procesos de reconstrucción e incluso a utilizar aparatos protésicos para que el enfermo logre una recuperación estética y funcional aceptable.

### 3.8. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se basa en los resultados de la biopsia, además de estudios de gabinete imprescindibles<sup>24,32</sup>:

- Rayos X : Que muestra un patrón permeable, lítico y destructivo, el tamaño del tumor varía, usualmente es de ocho a diez cm o mayor, hay una reacción perióstica laminada agresiva, denominada en hojas de cebolla, puede haber un patrón perióstico más agresivo espiculado, “en rayos de Sol o triángulo de Codman<sup>53</sup> (fig.12<sup>54</sup>)

Fig 12. Radiografía de un Sarcoma de Ewing en la extremidad superior derecha<sup>54</sup>



- Escáner con radionucleótidos de los huesos: El análisis semi cuantitativo de la actividad tumoral puede obtenerse mediante la medición de los radionucleótidos, un radionucleótido es un elemento químico inestable que libera radiación a medida que se descompone y se vuelve más



estable La captación de citrato de galio 67 tiene mayor sensibilidad que el tecnecio 99 ya que es captado rápidamente por las células del sarcoma.

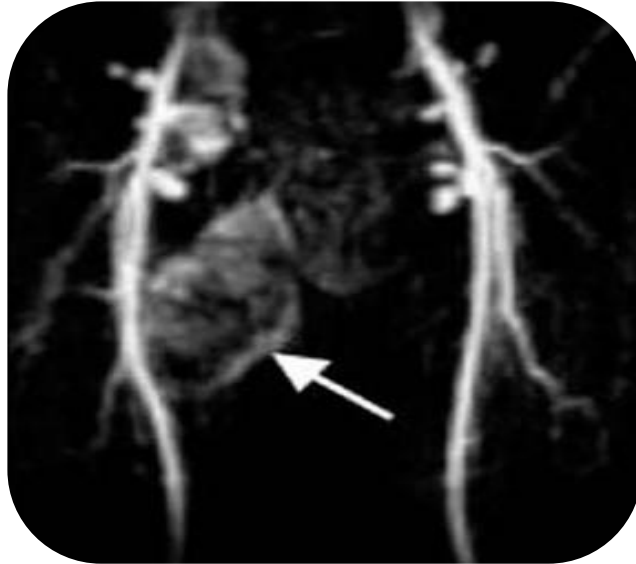
- Resonancia magnética MRI: El Sarcoma de Ewing se identifica como una tumoración circunscrita, isointensa al músculo este tumor tiende a romper la cortical del hueso donde se origina e invadir tejidos adyacentes<sup>55</sup>. (Imagen 13<sup>53</sup>)

Fig. 13. Resonancia Magnética de un Sarcoma de Ewing en la extremidad inferior derecha<sup>53</sup>.



- Angioresonancia: Favorece el estudio de la neovascularización del tumor, se puede localizar la presencia de metástasis y su agresividad (Imagen 14<sup>56</sup>)

Fig. 14. Relación del paquete vascular de un Tumor de Ewing extraquelético<sup>56</sup>.

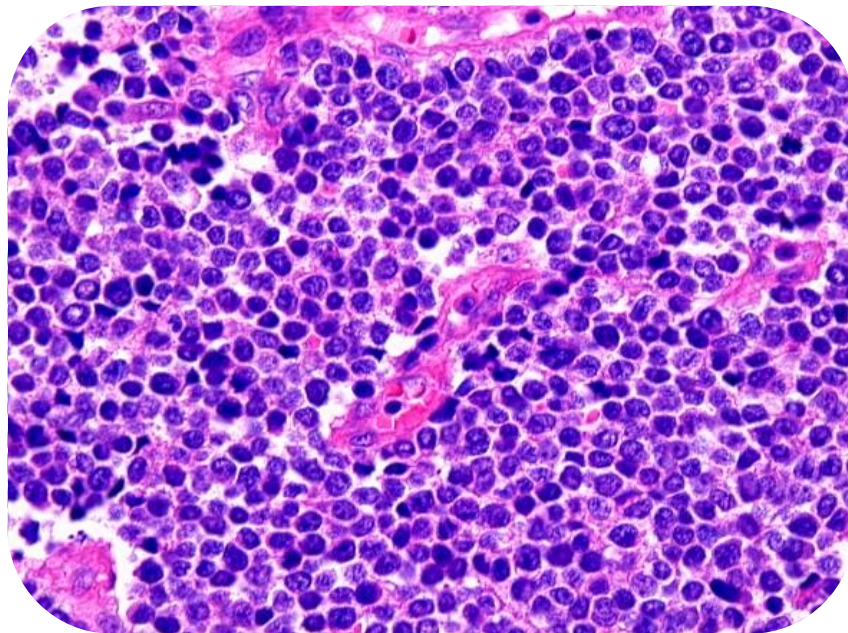


- Biometría hemática y química sanguínea: Donde hay una leucocitosis, anemia y concentraciones anormales de lactato deshidrogenasa, LDH, ya que los tumores son una de las causas del aumento en la cantidad de LDH<sup>30</sup>.

- Biopsia del tumor : Procedimiento en el que se extraen muestras de tejido para examinarlas con un microscopio con el fin de determinar si existen células cancerosas o anormales y para extraer tejido del hueso afectado donde se confirma de acuerdo a su patrón histológico a que se está enfrentando el Oncólogo. El tejido que se extrae se somete a estudios de inmunohistoquímica para detectar los marcadores tumorales CD99 y recientemente CD117 específicos para dicho tumor (Imagen 15<sup>57</sup>). Se encuentra un patrón formado por lóbulos de células redondas, pequeñas y uniformes con un citoplasma bien definido y con alto contenido en glucógeno, como signo patognomónico presenta las rosetas de Hunder-Wright<sup>58</sup>, donde las células tumorales debido a su intensa basofilia en la coloración de

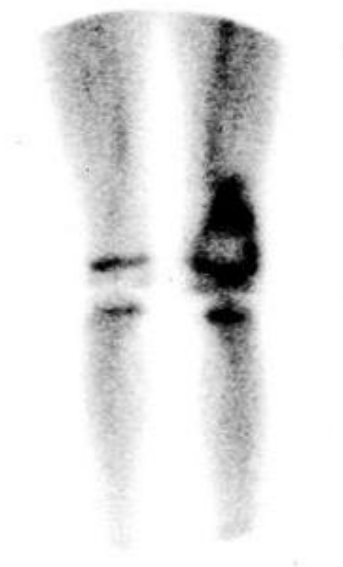
hematoxilina-eosina se tiñen de azul<sup>58</sup>, de aquí es de donde proviene la definición del Sarcoma de Ewing como ***un tumor infantil de células azules***, estas rosetas se disponen en círculos alrededor de un espacio fibrilar central color pálido, lo que indica que tiene diferenciación neural, (fig. 15<sup>57</sup>)

Fig. 15 Corte histológico del Sarcoma de Ewing<sup>57</sup>



- Gammagrafía Ósea: Permite diferenciar entre Osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, la imagen de perfusión tisular en el minuto 1 a 3 de inyección informa sobre la extensión tumoral, en el Osteosarcoma la perfusión está muy arterializada y la imagen se limita a hueso, en cambio en el Sarcoma de Ewing se detecta una importante masa que puede abarcar partes blandas a demás de hueso (Fig.16<sup>59</sup>).

Fig. 16 Gammagrafía ósea de un Sarcoma de Ewing en el fémur de un paciente pediátrico<sup>59</sup>



Siempre que haya una lesión tumoral debe de tomarse como primaria o secundaria, se debe realizar diagnóstico diferencial con Osteomielitis, Osteosarcoma, Neuroblastoma, Rabdomiosarcoma, linfomas o el Osteosarcoma de células pequeñas, así como con absceso dental, según la localización<sup>42,52</sup>.

### 3.9. TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE EWING

El tratamiento del Sarcoma de Ewing ha pasado por una serie de modalidades, que hasta ahorita la que más ha mostrado mejores resultados es el tratamiento multimodal<sup>32,60</sup> de acuerdo al estadio de la neoplasia.

Si en el momento de diagnóstico el Sarcoma de Ewing es localizado el protocolo a seguir es la quimioterapia, cirugía y radioterapia en cuanto a la

resección quirúrgica se toma en cuenta el parámetro de resección amplia, es decir, de cuatro a cinco centímetros de tejido sano adyacente alrededor de los bordes de la lesión y de uno a dos centímetros más allá de la profundidad del tumor posteriormente la quimioterapia con diferentes antineoplásicos ya que pacientes con Sarcomas localizados pueden ocultar lesiones metastásicas<sup>32</sup>.

En las últimas investigaciones se ha puesto en marcha la poliquimioterapia multimodal vinculada a cirugía y radiaciones, donde se aplican cinco ciclos completos de poliquimioterapia cada uno de diez semanas, al cabo del tercer ciclo se procede a la resección quirúrgica de la masa tumoral que generalmente ha disminuido de tamaño, se procede con los dos ciclos restantes y posteriormente la aplicación de radioterapia con 300 cGy<sup>30,62</sup>.

Existe un protocolo de tratamiento con quimioterapia y radioterapia para los niños y adolescentes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing localizado y con metástasis.

Tabla 9. Protocolo de tratamiento para el Sarcoma de Ewing localizado<sup>62</sup>

Semana	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Ciclo	VAC	VAC	IE	IE	IE	VAC	IE	VAC	IE	VAC
Radioterapia			LOCAL							

Tabla 9. Protocolo de tratamiento para Sarcoma de Ewing metástasis<sup>62</sup>

Semana	0	3	6	9	12	15	18	21	25
Ciclo	VAC	VAC	IE	IE	IE	VAC	IE	BTM	RCT
Radioterapia			LOCAL						

### Protocolo de los medicamentos antineoplásicos

- VAC/VA: Vincristina, Actinomicina D.
- VAC: Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Mesna.
- IE: Ifosfamida, Mesna, Etopósodo.
- ICE: Ifosfamida, Mesna, Etopósido.
- BMT: Busulfán, Melfalán, Tiotepa.
- RCT: Radioterapia corporal total

La radioterapia es el uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radiación puede venir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia de haz externo) o de un material radiactivo colocado en el cuerpo cerca de las células cancerosas (radioterapia interna<sup>59</sup>).

Otros autores<sup>62</sup> manejan que en el Sarcoma de Ewing se administran dosis de 55,8 Gy dirigidos al volumen tumoral inicial antes de la quimioterapia y después de la cirugía se utilizan 39,6 Gy dirigidos al hueso entero.

Los efectos de la radioterapia consisten en dolor, inflamación, malestar general, rigidez articular y retraso en el crecimiento óseo, resequedad en la piel, úlceras, ampollas, prurito, diarrea, mucositis bucal, alopecia, diarrea, disfagia.

En el Sarcoma de Ewing en la cavidad oral se tiene la opción de la braquiterapia, que consiste en aplicar etopósidos muy cercanos o en el sitio de la lesión para que la radiación sea directa y reducir el campo irradiado, también se puede usar la teleterapia o haz externo donde se aplica más

frecuentemente en lesiones superficiales con un solo campo o bien en lesiones profundas desde múltiples campos para minimizar la afectación de los tejidos circundantes. Entre estas la más frecuentemente empleada es la cobaltoterapia, en la que se aplican dosis de 50-70 Gy, 1,8-2 Gy/día, 4 o 5 días a la semana<sup>54</sup>.

### **3.10. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS MÁS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE EWING**

El objeto de la quimioterapia es matar a las células cancerosas causando el menor daño posible a las células normales<sup>53</sup>.

La quimioterapia se administra en varias circunstancias, dependiendo de cada caso en particular. La *inducción con quimioterapia* se usa para una remisión completa del tumor, la *quimioterapia de consolidación* se administra para pacientes que inicialmente responden al tratamiento, la *terapia de mantenimiento* es el tratamiento ambulatorio de dosis baja utilizado para prolongar las remisiones, la *quimioterapia adyuvante* se administra tras la erradicación completa quirúrgica o radiológica de una neoplasia primaria para eliminar cualquier metástasis, la *quimioterapia neoadyuvante* se administra en presencia de enfermedad local, antes de planificar la terapia local, y para esto existe una gama de fármacos<sup>63</sup>.

Estos fármacos antineoplásicos afectan principalmente a las células de rápida proliferación y en un daño menos a las células de lenta proliferación tal es el caso de las células de los folículos pilosos, células de la piel y las células del tracto gastrointestinal que son las más afectadas por la quimioterapia<sup>64</sup>.

Los principios generales de los fármacos citotóxicos antineoplásicos es que una determinada dosis terapéutica destruye una fracción constante de células malignas, aunque los oncólogos se enfrentan al rápido crecimiento celular de los distintos cánceres que existen como el linfoma de Burkitt donde su proliferación celular es de tan solo 24hrs, algunas leucemias en solo dos semanas o hasta tres meses por ejemplo en un cáncer de mama en el Sarcoma de Ewing existen reportes de rápido crecimiento a los ocho días<sup>65</sup>.

El modo de acción de dichos antineoplásicos son antiproliferativos, es decir, dañan al ADN y así inician la apoptosis, afectan a las células normales que se dividen con rapidez como las células pilosas, células del tubo digestivo, células de la mucosa oral y células de la piel. Las consecuencias de administrar quimioterapia son<sup>66</sup>:

- ♣ Depresión de la médula ósea
- ♣ Alteración en la cicatrización
- ♣ Retraso en el crecimiento celular
- ♣ Esterilidad
- ♣ Alopecia
- ♣ Náuseas
- ♣ Vómitos
- ♣ Teratogénesis
- ♣ Lesión del epitelio gástrico
- ♣ Lesión de mucosas orales
- ♣ Trastorno de crecimiento en los niños
- ♣ Daño renal

Los principales fármacos antineoplásicos se dividen en diferentes categorías<sup>65</sup> habiendo múltiples opciones: Los citotóxicos, los alquilantes, los



antimetabolitos, los antibióticos citotóxicos, los derivados de las plantas, las hormonas, los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de las proteínas cinasas, cada uno tiene diferente mecanismo de acción.

En la quimioterapia del Sarcoma de Ewing se utilizan diferentes medicamentos que pertenecen a distintos grupos de antineoplásicos<sup>65,66</sup>, como los:

1.- *Fármacos Alquilantes*: Su efecto ocurre en la síntesis de ADN; lo que desencadena en la apoptosis, son derivadas de las mostazas nitrogenadas que son muy reactivas con el ADN, son<sup>65</sup>:

- Ciclofosmadida
- Melfalán
- Carboplatino
- Busulfano
- Tiotepa
- Mesna

2.- *Antibióticos citotóxicos*: Es un grupo muy amplio de fármacos, ejercen sus efectos al actuar de forma directa sobre el ADN, no se deberían de combinar con la radioterapia ya que su toxicidad acumulada es alta aunque en estadios avanzados se hace.

- Doxorubicina: Es el principal antibiótico neoplásico, que se une al ADN e inhibe la síntesis de ADN y ARN, su acción citotóxica está mediada por la topoisomerasa II, la cual impide al momento de la replicación que una molécula hija de ADN se enrede durante la segregación mitótica, se administra vía intravenosa, su extravasación provoca necrosis del tejido local, su uso provoca arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca<sup>65</sup>.

3.- *Derivados de plantas*: Varias sustancias naturales ejercen poderosos efectos citotóxicos, son los llamados alcaloides de la vinca, que derivan de la planta *vincapervinca de Madagascar (Catharanthus roseaus)*. Actúan uniéndose a la tubulina, que forma los microtúbulos del citoesqueleto, deteniendo la metafase, inhiben la fagocitosis de los leucocitos y la quimiotaxia así como el transporte axónico de las neuronas<sup>66</sup>.

- Vincristina
- Etopósido

4.- *Inhibidores de las proteínas cinasas*: Inhiben las cinasas implicadas en la transducción de señales de receptores de factores de crecimiento. Son un avance conceptual en la quimioterapia, el imantinib y el sunitinib. Se cito un artículo<sup>7</sup> en el capítulo dos donde los hallazgos obtenidos tuvieron una diferencia del 0.8% para encontrar el marcador CD117 en el Sarcoma de Ewing que, con dicho descubrimiento, un alto porcentaje de pacientes pueden beneficiarse con el tratamiento de inhibidores de la tirosina-cinasa, específicamente sunitinib-imantinib, que inhibe a dicho marcador.

## **CAPÍTULO IV.**

### **PAPEL DEL ODONTÓLOGO FRENTE AL CÁNCER ÓSEO Y SUS TERAPIAS.**

#### **4.1. MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO**

El paciente oncológico es aquel que, debido a su patología, se encuentra en un plan de tratamiento y rehabilitación integrados variable en función de la naturaleza y localización de la lesión, pudiendo consistir en cirugía oncológica, radioterapia, quimioterapia o una combinación de ellos<sup>67</sup>.

#### **4.2. PROTOCOLO ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON SARCOMA DE EWING.**

Lo primero a identificar antes de que el paciente se someta al tratamiento del cáncer es valorar las patologías. La principal razón del tratamiento odontológico previo al tratamiento oncológico es que las infecciones orales pueden ser el inicio de infecciones sistémicas, por lo que deben ser eliminadas, como la caries, infecciones pulpares o periapicales, rehabilitar al 100% 21 días antes del inicio de la terapia oncológica<sup>68</sup>.

El protocolo a seguir consiste en 3 etapas<sup>67,68</sup> :

a) *Antes de empezar con la quimioterapia y radioterapia:* Realizar historia clínica completa, odontograma CPO, toma de radiografías ortopantomográfica y dentoalveolares de los dientes con caries.

De primera instancia se realiza profilaxis, aplicación tópica de fluoruro, bajar el índice de placa dentobacteriana hasta menos de 6%, si hay que extraer dientes se debe de hacer por lo menos 2 semanas antes, dejar concluidos pulpotomías, pulpectomías y endodoncias según la edad del paciente, así como poner selladores de fosetas y fisuras.

b) *Durante el tratamiento oncológico:* Prevención y control bucodental, extremada higiene, eliminar la dieta cariogénica , colutorios con clorhexidina al 12%, uso del hilo dental, alivio de los efectos secundarios de la radioterapia; *mucositis* mediante colutorios de bicarbonato de sodio en agua tibia, crioterapia, mantenerse hidratado, colutorios con antisépticos bucales sin alcohol, lavarse los dientes con un cepillo de cerdas suaves de nylon de dos o tres hileras usando la técnica de Bass modificada para el surco gingival

con una pasta de 1450 ppm de fluoruro sin menta, y para calmar las úlceras usar colutorios de yodopovidona, además de paracetamol 10-15mg x kg cada 6hrs, fármacos protectores del epitelio como caolín, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, suspensión de sucralfato, anestésicos tópicos ( para el alivio del dolor y la inflamación) clorhidrato de diclonina al 1%, lidocaína viscosa al 2%<sup>XIX</sup>;

*xerostomía* usando sustituto de saliva artificial de Viarden o Celivemina en espray cada 15-20min, *infecciones* utilizando suspensión oral de nistatina, 4 veces al día, durante 4min, a lo largo de 4 semanas, o el uso de aciclovir en caso de herpes simple; *hemorragias* cuidando de no traumatizar la cavidad oral<sup>69</sup>.

Así como evitar cualquier tratamiento dental de cuidado, como una extracción, que de ser posible se realiza a nivel hospitalario, con transfusiones sanguíneas y en un área completamente estéril.

c) Después del tratamiento oncológico: Se hacen controles cada dos a tres meses y no se harán extracciones hasta después de un año, existe como consecuencia *caries por radiación, ageusia/disgeusia* utilizar suplementos de zinc (100 mg de sulfato de zinc una vez al día), *alteraciones del germen dental, sensibilidad dental*<sup>68,69</sup>.

## CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad que avanza con rapidez transformando a las células normales óseas en células malignas con un crecimiento descontrolado deteriorando la salud del paciente.

El Sarcoma de Ewing es un tumor maligno, agresivo de células redondas azules, de origen mesenquimatoso, exactamente del mesoderma paraxial.

Tiene predilección en pacientes pediátricos en plena etapa de crecimiento, de origen caucásico, se presenta más en el género masculino que en el género femenino.

Se localiza en la diáfisis de los huesos largos, con mayor frecuencia en el húmero, tibia, pelvis, escápula, mandíbula y maxila, ocasionando mucho dolor que aumenta durante la noche, diaforesis, fracturas patológicas, inflamación, claudicación cuando se encuentra en las extremidades inferiores, limitación de la apertura al estar en la rama de la mandíbula ó maxila, así como, el desplazamiento de las estructuras dentales con afectación del germen dental, provocando la pérdida de la masticación, oclusión, fonación y estética.

Al presentarse un caso así en el consultorio del Cirujano Dentista se confunde con una infección odontogénica si no se realiza correctamente la exploración bucal, historia clínica y odontograma, por ello es de suma importancia utilizar todos los medios que el Cirujano Dentista tiene a la mano para poder remitir en un momento oportuno, así como, trabajar en conjunto con los especialistas antes, durante y después del tratamiento antineoplásico ya que los principales efectos bucales de la radiación y la quimioterapia son

la mucositis, xerostomía, caries, úlceras en la mucosa del carrillo, lengua o encías, problemas de la cicatrización y la coagulación como consecuencias de la radiación. Por lo tanto es vital la participación del Cirujano Dentista en el equipo que trata al paciente pediátrico oncológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Tortora J. G, Derrickson Bryan, “PRINCIPIOS DE ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA”. 13° edición, Estados Unidos: Editorial Médica Panamericana; 2013. Capítulo 6, Capítulo 22.
- 2) Nguyen. S.H, “MANUAL DE ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA HUMANA.” Barcelona; Editorial Difusión Avances de Enfermería; 2007. p.p 134-137.
- 3) Robbins y Cotran, “PATOLOGÍA FUNCIONAL Y ESTRUCTURA”. 8° edición, España; Editorial Elseiver, 2010. P.p 1206 – 1209, Capítulo 5 y capítulo 6.
- 4) Latarjet “ANATOMÍA HUMANA” 3° edición, editorial Médica Panamericana, España, 1997. P.p. 4,5.
- 5) Rubin E. F.Gorstein, “PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. FUNDAMENTOS CLÍNICOPATOLÓGICOS EN MEDICINA”. 4° edición, Pais; Editorial Mc-Graw Hill, 2006. Capítulo 5.
- 6) Instituto Nacional del Cáncer. Hoja informativa. “MARCADORES DE TUMORES”  
<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/marcadores-de-tumores>  
Consultado en internet el 19 de Febrero de 2014, a las 15:40hrs

7) Tafur S. y cols. “SARCOMA DE EWING/TNEP INMUNOHISTOQUÍMICO DE REACTIVIDAD AL CD117”. Patología Revista Latinoamericana. 2008; vol.46 (4): 315-317.

8) Instituto Nacional del Cáncer .Hoja informativa. “ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER”

<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/estadificacion>

9) Ferbeyre L y cols. “BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DEL CÁNCER, 2º PARTE CÁNCER: MOLECULAR AND GENETIC BASICS”. Gaceta Mexicana de Oncología . 2005; vol. 4 (3): 76-78.

10) Harrison, T.R “PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA” 17º edición, Boston, Editorial Mc-Graw Hill, 2009. p.p.612.

11) Vicente. "Oawald Every-1944, “LA HERENCIA RESIDE EN EL ADN”

<http://www.madrimasd.org/blogs/microbiologia/2008/01/21/82901>

Consultado en internet el día 23 de Febrero de 2014, a las 17:30 hrs

12) Wikipedia. The Free Encyclopedia. “CICLINA”

<http://es.wikipedia.org/wiki/Ciclina>

Consultado en internet el día 18 de febrero de 2014, a las 22:00 hrs

13) Núñez R, y cols. “CICLO CELULAR”. Facultad de Medicina, UNAM departamento de embriología , 2007;p.p 2-7.

14) Ferbeyre L y cols. “BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DEL CÁNCER, 2º PARTE CÁNCER: MOLECULAR AND GENETIC BASICS”.

Gaceta Mexicana de Oncología . 2005; vol. 4 (3): 76-78.



15) Gardner E.J, Simmons M.J, Snustad, “PRINCIPIOS DE GENÉTICA” 4° Edición, Nueva York; editorial Limusa Wiley, 2007. Capítulo 3 y capítulo 17.

16) Arturo Manriques. “BIOLOGÍA MOLECULAR”.

[http://www.arturomanriques.com/biología\\_molecular.htm](http://www.arturomanriques.com/biología_molecular.htm).

Consultado en internet el día 27 de Enero de 2014, a las 00:48 hrs.

17) Hernández M.A. y cols. “LOS GENES SUPRESORES DE TUMORES Y EL CÁNCER”. Revista cubana de Oncología, 2001; vol.17 (1): 66- 68.

18) Brandan N. y cols. “CÁTEDRA DE BIOQUÍMICA”. Facultad de medicina UNNE, 2002; p.p. 8-10.

19) “CONFERENCIA DEL ADN”

<http://fbio.uh.cu/sites/genmol/confs/conf5/>

Consultado en internet el día 27 de Febrero de 2014, a las 21:31 hrs.

20) Orozco M.C. y cols. “CÁNCER: LA IMPORTANCIA DE REPARAR CORTES EN EL ADN Y PERSPECTIVAS DESDE LA FARMACOGENÓMICA”. Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, Sistema de Información Científica, 2010, vol.41 (2): 8-10.

21) “PAUTAS EN ONCOLOGÍA DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER” Instituto Angel H.Roffo. Argentina, 2006, p.p: 138-149

22) López J.A. “SARCOMAS EN PEDIATRÍA” Sociedad de Oncología Española SEOM, 2011, vol.53 (241) p.p. 241

- 23) Yuseppi y cols. “SARCOMA DE EWING: VARIEDAD NEUROEPITELIOMA PERIFÉRICO CON CURSO CLÍNICO DE SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR”. Revista Mexicana de Neurociencia, 2010, vol. 11 (5): 368-370
- 24) Hernández y cols. “SARCOMA DE EWING, ARTÍCULO DE REVISIÓN”. Hospital Universitario, Camaguey, Cuba. 2010. P.p: 623-636.
- 25) Navia J “GENÉTICA Y SARCOMA DE EWING, GENETICS AND EWING’S SARCOMA” Revista Biomédica Revisada por Pares MED WAVE. 2001, Vol 1(3): p.p13-16
- 26) Moreno S. y cols. “VARIANTES COMUNES CERCA DE TARDBP Y EGR2 ESTÁN ASOCIADOS CON LA SUCEPTIBILIDAD DE UN SARCOMA DE EWING”. Nature Genetics, 2012, vol 12 : 34-38.
- 27) Millan y cols. “SARCOMA DE EWING EN PACIENTE MASCULINO”. Revista Cubana de Medicina General e Integral . 2010, vol.26 (3): 569,570
- 28) Murphy J. “JAMES EWING 1866-1943”  
<http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/ewing-james.pdf>  
Consultado en internet el día 27 de Febrero de 2014 a las 00:40 hrs.
- 29) Mateo L.S. “TESIS DOCTORAL, SARCOMA DE EWING:NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS Y BÚSQUEDAS DE DIANAS BIOLÓGICAS DEL ONCOGÉN EWS/FLI 1”. Universidad de Barcelona, Radiation Medicine Department. Georgetown University Medical Center. Barcelona, 2007

30) Demicco E,G. y cols. “NEW THERAPEUTIC TARGETS IN SOFT TISSUE SARCOMA” Anales de Anatomía Patológica. 2012. Vol.12 (3): p.p.:170-180

Demicco E,G. y cols. “NEW THERAPEUTIC TARGETS IN SOFT TISSUE SARCOMA” Anales de Anatomía Patológica. 2012. Vol.12 (3): p.p.:170-180

31) Medical Health Resource. “TUMORES ÓSEOS (BENIGNOS Y MALIGNOS)”

<http://es.mdhealthresource.com/disability-guidelines/bone-tumors-benign-and-malignant>

Consultado en internet el día 27 de Enero de 2014 a las 00:55 hrs.

32) Muñoz A.V. “TUMORES ÓSEOS”.Pediatría Integral, 2008, vol. XII (7): p.p 693-698.

33) “CIENTÍFICOS DEL CGR DESCUBREN NUEVAS BASES GENÉTICAS DEL SARCOMA DE EWING”

<http://www.infopress.es>

Consultado en internet el día 8 de Enero de 2014 a las 10:31 hrs

34) Hernández M.A. y cols. “LOS GENES SUPRESORES DE TUMORES Y EL CÁNCER”. Revista cubana de Oncología, 2001; vol.17 (1): 66- 68.

35) Sierra L.S. “ACTUALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA, TUMORES SÓLIDOS MAS FRECUENTES EN LA INFANCIA” Anales de Pediatría Continuada APC. España 2004. Vol.2 (3):p.p153-158

36) Zúñiga A.M. y cols “RESULTADOS DE OCHO AÑOS EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOSARCOMA.EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA” Gaceta Mexicana de Oncología, Vol.4(3), 2005

37) Alonso J. y cols “GENÉTICA DEL CÁNCER INFANTIL, DESDE EL LABORATORIO A LA CLÍNICA” Anales de Pediatría Continuada APC. España, 2005, Vol. 3 (1): p.p84-89.

38) Navia J “GENÉTICA Y SARCOMA DE EWING, GENETICS AND EWING’S SARCOMA” Revista Biomédica Revisada por Pares MED WAVE. 2001, Vol 1(3): p.p13-16

39) Navia J “GENÉTICA Y SARCOMA DE EWING, GENETICS AND EWING’S SARCOMA” Revista Biomédica Revisada por Pares MED WAVE. 2001, Vol 1(3): p.p13-16

40) Paronneto M.P. “BASES GENÉTICAS DEL SARCOMA DE EWING Y RELACIÓN CON LA REPARACIÓN DEL DAÑO AL ADN”.

[http:// www.sebbm.com/scripts/investiga.asp?Id=215](http://www.sebbm.com/scripts/investiga.asp?Id=215)

Consultado en internet el día 7 de Enero del 2014 a las 13:00 hrs

41) Aranza L. y cols. “PRESENTACIÓN DEL SARCOMA DE EWING EN LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA CABEZA Y CUELLO Y HUESOS DEL MACIZO TEMPORO-MANDIBULAR” Foros de Patología de la URJC, Universidad Rey Juan Carlos, Facultad de Ciencias de la Salud, Área de Anatomía Patológica. 2007. p.p. 2-6

42) Vargas D. “TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA: SARCOMA DE EWING AXIAL, EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO MULTIMODAL” UNAM, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Secretaría de salud, Instituto Nacional de Pediatría

43) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN LA CLAVÍCULA”

<http://www.sarcoma.es>

Consultado en internet el día 10 de Marzo a las 21:54 hrs

44) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN EL HÚMERO”

<http://www.enferemraentrauma.blogspot.com>

Consultado en internet el día 10 de Marzo a las 22:00 hrs

45) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN LA MANDIBULA”

<http://www.aamepsi.com.ar>

Consultado en internet el día 10 de Marzo a las 22:10 hrs

46) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN LA ESCÁPULA”

<http://www.patologyassarcomas.com>

Consultado en internet el día 10 de Marzo a las 22:20 hrs

47) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN EL HÚMERO”

<http://mediccalpicturesinfo.com>

Consultado en internet el día 10 de Marzo a las 22:30 hrs

48) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN LA CAVIDAD ORAL”

<http://www.elseiver.com>

Consultado en internet el día 17 de Marzo a las 20:39hrs

49) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN LA CAVIDAD ORAL”

<http://www.vidaysalud5677.com>

Consultado en internet el día 17 de Marzo a las 23:40hrs

50) “EL PACIENTE ONCOLÓGICO EN LA CLÍNICA DENTAL”

[http://www.uv.es/specialodonto/cont\\_12/EI%20paciente%20oncol%F3gico.pdf](http://www.uv.es/specialodonto/cont_12/EI%20paciente%20oncol%F3gico.pdf)

f. Consultado en internet el día 19 de Marzo a las 13:21 hrs.

51) Sánchez C y cols. “TUMORES NEUROECTODÉRMICOS PRIMITIVOS PERIFÉRICOS DE LOCALIZACIÓN EN EL ÁREA OROCERVICAL: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS” Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial SCIELO 2010 Vol.32(1)

52) Cuerda P.R. y cols. “TUMOR DE EWING DE LOCALIZACIÓN INFRECUENTE” Revista del Hospital J.M Ramos Mejía edición electrónica. Vol XVI (2), 2011.

53) Caballeros y cols “SARCOMA DE EWING, REPORTE DE CASOS EN EL HOSPITAL SAN JOSE, TEC DE MONTERREY Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA” Anales de Radiología México. 2011. Vol. 4: P.P 225-232.

54) “IMAGEN RADIOGRÁFICA DE SARCOMA DE EWING”

[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1233.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1233.htm)

Consultado en internet el día 6 de Marzo de 2014 a las 14:30 hrs

55) Arango y cols “TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO SARCOMA DE EWING DEL ARCO CIGOMÁTICO Y ESPACIO MASTICATORIO. REPORTE DE UN CASO” Revista de Colombia de Radiología. 2008 vol.19(3) p.p:2472-2475.

56) “IMAGEN DE ANGIORESONANCIA DE SARCOMA DE EWING”

<http://www.elsevier.com>

Consultado en internet el día 6 de Marzo a las 15:05 hrs

57) IMAGEN DE UN “CORTE HISTOLÓGICO DE SARCOMA DE EWING”

<http://pt.unitet.com>

Consultado en internet el día 6 de Marzo a las 15:30 hrs

58) Caballero H.A. “QUISTES Y TUMORES DE MAXILAR EN NIÑOS”

Revista de Cirugía Infantil. 1999. Vol 9(4): 205-210

59) “RADIOTERAPIA”, Instituto Nacional del Cáncer

<http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=44971>

Consultado en internet el día 10 de Marzo a las 14:25 hrs.

60) “TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE EWING METASTÁSICO” Conexión  
Cáncer.

<http://conexióncancer.es/tipos-de-cancer/sarcoma/perspectiva-del-sarcoma-de-ewing/tratamiento-del-sarcoma-de-ewing-metastásico/>

Consultado en internet el día 10 de Enero del 2014 a las 20:00 hrs.

61) Caballeros y cols “SARCOMA DE EWING, REPORTE DE CASOS EN EL HOSPITAL SAN JOSE, TEC DE MONTERREY Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA” Anales de Radiología México. 2011. Vol. 4: P.P 225-232.

62) Rosales T.O. “PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE SARCOMAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES” Oncología Pediátrica UC. Universidad de Chile 2012.

<http://es.scribd.com/doc/114200360/protocolo/sarcomas>

63) Cooper H, Krainik A, Lubner S, Reno H. “MANUAL WASHINTONG DE TERAPEÚTICA MÉDICA” 32° edición, editorial Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, 2007. Capítulo 20

64) Nicandro M. “FARMACOLOGÍA MÉDICA”, México, editorial Medica Panamericana, 2008. Capítulo 3.5

65) Nicandro M. “FARMACOLOGÍA MÉDICA”, México, editorial Medica Panamericana, 2008. Capítulo 3.5

66) Katzung B, Lange. “ FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA” 11° edición, editorial Mc-Graw Hill 2009. Sección VIII.55

67) Imagen de “SARCOMA DE EWING EN LA CAVIDAD ORAL”

<http://www.vidaysalud5677.com>

Consultado en internet el día 17 de Marzo a las 23:40hrs

68) Lanza y cols. “TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO INTEGRAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO. PARTE I” Odontoestomatología SCIELO Uruguay, Vol.13 (17) 2011

69) Caribe y cols. “MANEJO ODONTOLÓGICO DE LAS COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER ORAL” Revista de Medicina Oral, Vol.3, 2003

70) “CONFERENCIA DEL ADN”

<http://fbio.uh.cu/sites/genmol/confs/conf5/>

Consultado en internet el día 27 de Febrero de 2014, a las 21:31 hrs.

71) “EL PACIENTE ONCOLÓGICO EN LA CLÍNICA DENTAL”

[http://www.uv.es/specialodonto/cont\\_12/EI%20paciente%20oncol%F3gico.pdf](http://www.uv.es/specialodonto/cont_12/EI%20paciente%20oncol%F3gico.pdf)

f .Consultado en internet el día 19 de Marzo a las 13:21 hrs