



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON SARCOMA DE EWING  
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA  
DRA. LILIA ADRIANA VOLLBRECHTSHAUSEN CASTELAN

DIRECTOR DE TESIS  
DR. MIGUEL ANGEL PALOMO COLLI



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



# INDICE

HOJA DE FIRMAS .....	¡Error! Marcador no definido.
INDICE.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
ANTECEDENTES .....	5
JUSTIFICACIÓN .....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
OBJETIVOS .....	16
METODOLOGÍA.....	17
VARIABLES DE ESTUDIO .....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	21
RESULTADOS .....	22
DISCUSION.....	28
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30
ANEXOS.....	32

## RESUMEN

**Título:** Supervivencia de sarcoma de Ewing experiencia de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Introducción:** El Sarcoma de Ewing es una neoplasia poco frecuente en pediatría, el pronóstico en estos pacientes es variable con supervivencia estimadas en 65% para tumores localizados y 20% en la enfermedad metastásica. El manejo de esta neoplasia es multidisciplinario y las principales modalidades incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia.

**Objetivo:** Evaluar la supervivencia en niños con tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE) en niños tratado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, se incluyeron los expedientes clínicos de los pacientes menores de 18 años de edad, hombres o mujeres, con diagnóstico de TFSE, que fueron tratados en el HIMFG en el período comprendido entre Enero del 2003 a Enero del 2013.

**Análisis Estadístico:** Se utilizó el programa Excel para capturar los datos, se analizaron en el programa SPSS: se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas, se utilizó mediana como medida de tendencia central, valor mínimo y máximo y el análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier.

**Resultados:** La supervivencia global en este estudio fue de 35%. La supervivencia según el tamaño de tumor fue de 15% para tumores mayores de 8 cm y de 70% para tumores menores de 8 cm. La localización del tumor al diagnóstico la supervivencia fue de 25% para óseos y de 45% para extraóseos. El tiempo de sobrevida para los mayores de 15 años no fue mayor de 18 meses. De acuerdo a estadio la supervivencia fue de 38% para tumores localizados al diagnóstico y de 30% para metastásicos.

# INTRODUCCIÓN

El Sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo mas frecuente que se presenta en edad pediátrica con mayor incidencia en la segunda década de la vida.

Presenta una alta mortalidad derivada de metástasis al diagnostico así como recaídas a sitio primario y sitios de metástasis.

El cuadro clínico que presenta esta familia de tumor en ocasiones es inespecífico retardando el tiempo de diagnostico en inicio de tratamiento dando lugar a diseminación.

El diagnostico es por imagen y se confirma mediante biopsia abierta con realización de inmunohistoquímica para detección de marcadores que confirmen la etiología.

El tratamiento se lleva a cabo mediante 3 modalidades: Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia; teniendo el tratamiento quirúrgico la opción de reconstrucción de la extremidad con preservación del miembro. Se han estudiado diferentes protocolos de quimioterapia con mejoría de resultados en la supervivencia de esta enfermedad.

# ANTECEDENTES

## DEFINICION Y EPIDEMIOLOGIA

El término sarcoma de Ewing (SE) se emplea para definir un grupo de neoplasias que tiene como característica principal provenir de una célula madre mesenquimatosas primordial derivada de la médula ósea. El grupo de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing incluye en la actualidad al SE clásico, SE extra esquelético, Tumor de Askin de la pared torácica y tumor neuroectodérmico periférico (PNET) con diferenciación neuronal. El Sarcoma de Ewing es un cáncer agresivo de hueso y en menor medida, de tejidos blandos (1).

Aunque los cánceres de hueso son raros, con tasa anual ajustada para la edad de 1,0 por 100.000 para los hombres y 0,6 por 100.000 para las mujeres, son el tercer tumor maligno en orden de frecuencia que ocurre en la población con edades entre los 10-24 años. En los menores de 21 años, el osteosarcoma representa aproximadamente 60% de los cánceres óseos, mientras que los sarcomas de Ewing representan el 30%.

La radiación ionizante es el único agente exógeno que induce cánceres óseos en los seres humanos, sin embargo, una asociación entre la radiación ionizante y el sarcoma de Ewing es menos clara. (3)

El sarcoma de Ewing pertenece al grupo de neoplasias que se conocen por lo general como tumores de células pequeñas redondas azules de la infancia. Las células individuales del sarcoma de Ewing contienen núcleos en forma redonda u ovalada con la cromatina fina y dispersa sin nucléolos, también pueden presentar células con núcleos más pequeños, más hipercromáticos y probablemente, degenerativos, presentando un patrón celular de célula clara/célula oscura. El citoplasma varía en cantidad, es transparente y contiene glicógeno, que se puede destacar con una coloración por ácido periódico de Schiff. Las células tumorales están muy comprimidas y crecen en un patrón difuso sin organización estructural. Los tumores que muestran una diferenciación neuronal no se consideran como una entidad separada, sino parte de un proceso continuo de diferenciación.

El producto del gen *MIC2*, CD99, es una membrana proteínica superficial que se manifiesta en la mayoría de los casos de sarcoma de Ewing y resulta útil como indicador en el diagnóstico de estos tumores cuando los resultados se interpretan en el contexto de parámetros clínicos y patológico <sup>(4)</sup>.

La positividad al *MIC2* no es exclusiva del sarcoma de Ewing, y dicha positividad por inmunohímica se encuentra en varios tumores como el sarcoma sinovial, linfoma no Hodgkin y tumores del estroma gastrointestinal.

La detección de la traslocación que compromete el gen *EWSR1* en el cromosoma 22 banda q12 y cualquiera de una cantidad de cromosomas pareados es la característica clave en el diagnóstico de sarcoma de Ewing <sup>(5)</sup>.

En los estudios citogenéticos del sarcoma de Ewing se identificó una alteración sistemática del locus de *EWSR1* en el cromosoma 22 banda q12 que puede afectar a otros cromosomas, entre estos el 11 o el 21. De manera característica, el término amino del gen *EWSR1* está yuxtapuesto con el carboxilo terminal de otro gen. En la mayoría de los casos (90%), el carboxilo terminal lo proporciona el gen *FLI1*, un miembro de la familia ETS de los factores de transcripción genética, ubicado en el cromosoma 11, banda q24. Otros miembros de la familia ETS que se pueden combinar con el gen *EWSR1* en orden de frecuencia son el *ERG*, ubicado en el cromosoma 21; el *ETV 1*, ubicado en el cromosoma 7 y el *E1AF*, ubicado en el cromosoma 17. Dando lugar a las siguientes traslocaciones: t(21;22), t(7;22), y t(17;22), respectivamente <sup>(6)</sup>.

Además de estas alteraciones del gen *EWSR1* en 22q12, se observaron otras alteraciones numéricas y estructurales, como ganancias de cromosomas 2, 5, 8, 9, 12, y 15; y la traslocación no recíproca de t(1;16)(q12;q11.2) y las eliminaciones en el brazo corto del cromosoma 6. La trisomía 20 pudiera estar relacionada con un subconjunto más dinámico de los tumores del sarcoma de Ewing <sup>(7)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

El Dolor loco regional es el síntoma de presentación más común en pacientes con sarcoma de Ewing. Puede ser intermitente y de intensidad variable y con frecuencia no desaparece completamente durante la noche. Como la mayoría de los pacientes con sarcoma de Ewing se encuentran en su segunda década de la vida y físicamente activos, el



dolor se confunde a menudo con "Crecimiento óseo" o lesiones resultantes de deporte o actividades diarias. Puede ir acompañado de parestesia en algunos casos.

El dolor es el síntoma inicial y puede ser seguida por una masa palpable. La duración de los síntomas antes del diagnóstico definitivo puede tardar semanas o meses, o incluso años, con una media de 3-9 meses. Fiebre leve o moderada y otros síntomas inespecíficos son más comunes en etapas más avanzadas o con metástasis, que afecta a alrededor de un tercio de los pacientes.

El crecimiento tumoral finalmente lleva a un aumento de volumen visible o palpable en la zona afectada. El volumen del tumor, sin embargo, puede ser indiscernible por un largo tiempo en pacientes con tumores pélvicos, la pared torácica o femoral. Como el sarcoma de Ewing puede surgir en prácticamente cualquier hueso y de tejidos blandos, los síntomas adicionales, dependiendo del sitio afectado, pueden variar considerablemente. Si existe compresión de la médula espinal por un tumor de un cuerpo vertebral requiere la intervención de emergencia, ya sea una laminectomía, quimioterapia o radioterapia después de la biopsia. Los pacientes con afección primaria en la pared torácica o pélvica pueden experimentar datos clínicos significativos sólo en una fase muy avanzada. <sup>(11)</sup>

## ESTUDIOS DE DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACION

Los estudios para la estadificación deben realizarse previas al tratamiento y deben evaluar el sitio primario de la enfermedad así como la búsqueda de metástasis, que son detectadas en aproximadamente el 25% de los pacientes. Los sitios más comunes de metástasis son los pulmones y el espacio pleural, hueso y la médula ósea, o combinaciones de los mismos. La diseminación loco regional a ganglios linfáticos es poco frecuente.

La modalidad de imagen de elección dependerá del sitio afectado por el tumor primario.

La tomografía computarizada del tórax se realiza para documentar metástasis pulmonares que ocurren en un 10%, también se debe de realizar gammagrafía ósea con tecnecio 99 para buscar metástasis óseas que pueden ser detectadas en un 5-10% de los casos. La tomografía por emisión de positrones con Flúor-18 fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) para la detección de metástasis ósea en Sarcoma de Ewing ha demostrado ser un método altamente sensible que a diferencia del gammagrama óseo permite evaluar los sitios con actividad en

esta

neoplasia

(12).

La enfermedad metastásica a médula ósea se presentan en <10% de los pacientes y se asocian con un mal pronóstico. Como las células tumorales pueden estar distribuidas de manera focal en la médula ósea, las muestras de médula ósea se deben cosechar desde varios sitios. Si el tumor es de origen pélvico, un aspirado puede contener tumor en el sitio primario y no refleja la enfermedad metastásica. <sup>(11)</sup>

## ESTADIOS

En el sarcoma de Ewing, el tumor se define como localizado cuando, mediante técnicas clínicas y de imagenología, este no se presenta más allá del sitio primario o no hay compromiso de algún ganglio linfático regional. Se puede presentar extensión continua en el tejido blando adyacente. Si existiera duda sobre el compromiso de los ganglios linfáticos regionales, se debe realizar una biopsia por escisión.

## TRATAMIENTO

Todo paciente debe contar con evaluaciones por los especialistas que participaran en el tratamiento tan pronto como sea posible. Se deben obtener estudios de imagenología adecuados del sitio antes de la biopsia. El cirujano que finalmente llevará a cabo la cirugía debe participar antes o durante la biopsia. Esto es de particular importancia, si se considera que la lesión se puede extirpar totalmente, o si se planea intentar salvar el miembro.

El éxito en el tratamiento en los pacientes con sarcoma de Ewing, requiere de quimioterapia sistémica junto con cirugía, radioterapia o ambas modalidades para el control tumoral local. En general, los pacientes reciben quimioterapia preoperatoria antes de instituir medidas de control locales. En los pacientes que se someten a cirugía, se toman en cuenta los márgenes quirúrgicos y la respuesta histológica en la planificación de la terapia posoperatoria. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, presentan una buena respuesta inicial a la quimioterapia preoperatoria; sin embargo, en la mayoría de los casos, la enfermedad solo se controla parcialmente o presenta recidiva. Los pacientes cuyo sitio único de metástasis es el pulmón, tienen mejor pronóstico que aquellos con metástasis ósea o a la médula ósea. Un control local adecuado de los sitios metastásicos, particularmente de las metástasis óseas, puede ser un asunto importante <sup>(13)</sup>.

Los esquemas actuales de tratamiento recomiendan iniciar con quimioterapia con el objetivo de eliminar la enfermedad micrometastásica y lograr reducción del volumen del tumor del sitio primario para reducir la morbilidad relacionada con el tratamiento de la enfermedad a esto sigue el tratamiento local que puede ser mediante cirugía o radioterapia, completando el tratamiento con quimioterapia adyuvante.

La cirugía tiene como objetivo preservar la extremidad y con ello lograr una mejor función.

El tratamiento local debe ser individualizado dependiendo el sitio y tamaño del tumor, las estructuras anatómicas cercanas y edad del paciente.

Cuando se planea la cirugía, se debe intentar preservar la extremidad afectada aunque hay determinadas lesiones en las que el resultado funcional es no satisfactorio y en quienes la amputación es requerida.

Las principales opciones para reconstrucción son los injertos autólogos, aloinjertos intercalares y prótesis metálicas. Se pueden utilizar aloinjertos y prótesis metálicas compuestas. Los injertos autógenos pueden ser hueso vascularizado como el peroné. La técnica empleada es en función de la localización de la lesión, edad, características del paciente y tipos de terapia adyuvante que será utilizada. Las complicaciones que se pueden presentarse son: infección, falta de unión fracturas <sup>(13)</sup>. Los 4 tipos de cirugía en tumores musculoesqueléticos se detallan a continuación:

### **1) Cirugía intralesional o intracapsular (curetaje)**

El plano de disección de la resección entra en el propio tumor (por ejemplo curetaje). El tumor se extrae en fragmentos del interior de la cápsula y pseudocápsula y quedan parte de la lesión de una zona reactiva que contiene satélites y segmentos no extirpados de la lesión en el tejido vecino.

Sólo está indicado en tumores histológicamente benignos en la valoración a priori.

Siempre se mantiene la enfermedad microscópica residual.

### **2) Cirugía marginal (extracapsular o subtotal)**

El plano de disección es extracapsular. Se extirpa el tumor entero e intacto en bloque a través del plano de clivaje entre la cápsula o pseudocápsula del tumor y la zona reactiva o dentro de la misma. Quedan las porciones residuales de zona reactiva que contiene satélites, y tejidos blandos no atacados.

Se usa en tumores benignos de partes blandas y en tumores benignos localmente agresivos de hueso.

Se usa en sarcomas de partes blandas con buen plano de delimitación de la zona reactiva periférica tumoral.

En los casos de tumores malignos, aunque sea de bajo grado, existe la posibilidad de implantes marginales de los bordes de la resección y “skip” metástasis.

### **3) Cirugía de resección amplia (Borde ancho)**

El plano de disección queda fuera de la zona reactiva, dentro del tejido normal. Consiste en una resección en bloque del tumor con un margen de tejidos sanos sin tocar, en ningún caso, la pseudocápsula tumoral, aunque el plano de disección transcurra por el mismo compartimento anatómico que afecta el tumor. Se trata de una técnica INTRACOMPARTIMENTAL. No existen barreras naturales entre la lesión y el borde.

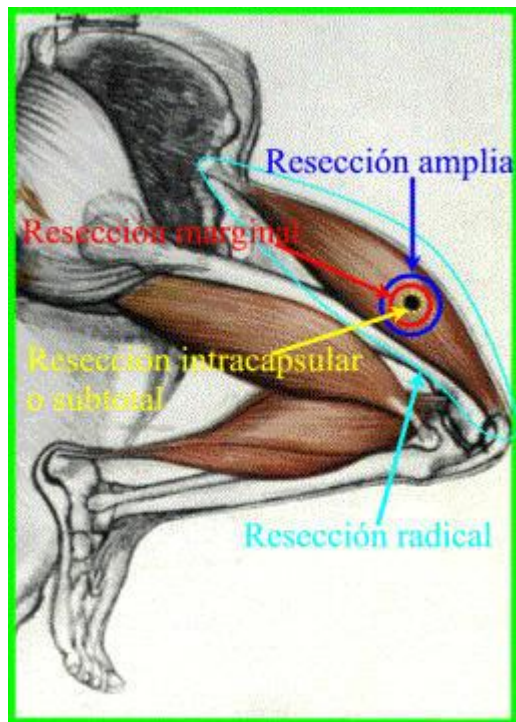
La planificación anatómica debe ser cuidadosa para asegurar márgenes de tejidos indemnes.

Se utiliza en tumores de hueso localmente agresivos y sarcomas de baja gradación.

Existe la posibilidad de dejar metástasis por escape (skip metástasis), aunque es poco frecuente y casi exclusivamente en los tumores de grado de malignidad elevado.

### **4) Cirugía radical**

Cuando el plano de disección pasa por fuera del compartimento afecto. Se extirpa en bloque todo el compartimento junto con el tumor. Es una cirugía EXTRACOMPARTIMENTAL. y no es sinónimo de amputación o desarticulación. Con esta cirugía hay ausencia de enfermedad residual.



Los enfoques de tratamiento para el sarcoma de Ewing hacen reajustes entre la intensidad de la terapia y la meta de optimizar el control local mientras se disminuye la morbilidad. El sarcoma de Ewing es un tumor radiosensible por lo que puede utilizarse radioterapia en vez de cirugía o además de ésta como control local.

Si bien es cierto que la cirugía es eficaz y apropiada para los pacientes que se pueden someter a un resecado completo con una morbilidad aceptable, los niños que presentan tumores irresecables o que sufrirían una pérdida funcional, se tratan con radioterapia solamente. Los que tienen enfermedad residual microscópica posterior a la cirugía se pueden beneficiar de la radioterapia adyuvante. No hay ensayos aleatorizados que comparen directamente ambas modalidades y sus funciones relativas continúan siendo polémicas.

Los pacientes quienes reciben radioterapia como una terapia de control local usualmente representan un desfavorable grupo de pacientes en quienes no es posible abordaje quirúrgico. Se presentan con tumores de gran tamaño o en localizaciones desfavorables o ambas.

Radioterapia definitiva está indicada cuando solo es posible resección intralesional. La dosis requerida es mayor de 40 Gy para Sarcoma de Ewing. Para radioterapia definitiva se administran dosis entre 55 y 60 Gy frecuentemente no exceden de 58.5 Gy <sup>(14)</sup>.

Los primeros informes de tratamiento farmacológico del sarcoma de Ewing se reportan a partir de la década de 1960. En 1974, se publicaron los primeros resultados de un ensayo de radioterapia que se administra con un régimen de cuatro fármacos que consiste en vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina convirtiéndose después en terapia estándar. El brazo VACD logró una tasa de SSC a 5 años de 54% en los pacientes con enfermedad localizada, frente a un 69% EFS tasa en el grupo experimental con la adición de IE <sup>(2)</sup>.

Aproximadamente 200 niños y adolescentes son diagnosticados en Estados Unidos anualmente con Tumores de la Familia de Sarcoma de Ewing. (11) Quimioterapia multiagente, cirugía y tratamiento con radioterapia ha mejorado la supervivencia libre de progresión en pacientes de reciente diagnóstico con enfermedad localizada en 60 – 70%, aunque el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico disminuye hasta 18-30% de supervivencia libre de progresión (12). A pesar de regímenes de quimioterapia más intensivos y mejoramiento de terapia de control local, 30 – 40% de pacientes con tumores de la Familia de Sarcoma de Ewing experimentan recurrencia (13). Pacientes con enfermedad recurrente tienen especialmente pobre pronóstico con supervivencia a largo plazo de menor del 20% (14).

De acuerdo a las modalidades de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia) se observan porcentajes de supervivencia.

En un estudio publicado por el grupo EI-CESS (European Intergroup cooperative Ewing Sarcoma Studies) en 2003 con 1058 pacientes con Sarcoma de Ewing localizado, 266 pacientes recibieron solo radioterapia presentando recaídas locales y sistémicas en 26% de los casos, dicho porcentaje fue más alto que la recurrencia posterior a tratamiento con cirugía con o sin radioterapia (4 a 10%) (15). En caso de enfermedad metastásica, se muestra en el estudio IESS I (International Ewing Sarcoma Study), metástasis óseas presentan peor pronóstico (supervivencia libre de evento de < 20%) comparadas con metástasis pulmonares y pleurales (20-40%) (16).

Los primeros informes de tratamiento farmacológico de sarcoma de Ewing se reportan a partir de la década de 1960. En 1962, Sutow, Sullivan y Pinkel (17,18) independientemente publicaron informes sobre el uso de ciclofosfamida para el sarcoma de Ewing. Hustu y colaboradores publicaron combinación de vincristina, ciclofosfamida y la radioterapia que dio lugar a respuestas sostenidas iniciando la era del tratamiento multimodal moderno de sarcoma de Ewing (19). En breve, en 1974, Rosen y colaboradores en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center publicó los primeros resultados de un ensayo de radioterapia se administra con un régimen de cuatro fármacos que consiste en vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina en combinación que secuencialmente (el esquema VACD), dió lugar a supervivencia a largo plazo en 12 pacientes con sarcoma de Ewing convirtiéndose después en terapia estándar (20). El primer estudio Intergroup Ewing Sarcoma, IESS-I, demostró la superioridad del régimen VACD de cuatro medicamentos sobre régimen de tres fármacos VAC (sin doxorubicina), en términos de eficacia de control local (96% vs 86%) y la supervivencia libre de eventos (EFS) (60% vs 24%) (16). Sobre la base de excelentes resultados de fase II logrados con la combinación de ifosfamida y etopósido (IE), (POG-CCG) INT-0091 los pacientes fueron asignados al azar para recibir ya sea VACD o VACD-IE. El brazo VACD logró una tasa de supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años de 54% en los pacientes con enfermedad localizada, frente a una SLE de 69% en el grupo experimental con la adición de IE. Por ello, en América del Norte, la alternancia de cinco fármacos régimen (VDC-IE) se considera estándar (21).

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una enfermedad poco frecuente en los niños y adolescentes cuando se compara con la incidencia de la población adulta, sin embargo sabemos que la incidencia general de cáncer de la niñez ha aumentado de forma lenta desde 1975 y tiene una tendencia a incrementarse más a corto plazo. En México se estiman aproximadamente 120 casos por millón en menores de 18 años. Se sabe que a pesar de que se lograron mejorías sorprendentes en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer aun continua siendo una causa de mortalidad importante, en algunos países se estima que es la segunda causa de mortalidad en la población pediátrica. Entre 1975 y 2002, la mortalidad infantil por cáncer disminuyó en más de 50%. La supervivencia en general para todas las neoplasias en la edad pediátrica es arriba del 80% en la mayoría de los grupos internacionales que reportan estudios derivados de ensayos clínicos.

En los pacientes con tumores óseos el panorama en cuanto a la supervivencia no ha sido tan favorable a pesar de los grandes adelantos en cuanto al diagnóstico temprano y la referencia oportuna y el gran auge en cuanto a la modalidad terapéutica que incluyen nuevos fármacos, cirugías con menos morbilidad y equipos de radioterapia con menos potencial de daño.

La supervivencia global en los pacientes con tumores óseos a 5 años continua siendo menor del 65%.

Para los pacientes con sarcomas de Ewing, la tasa de supervivencia a 5 años aumentó durante el mismo período de 59 a 76% para niños menores de 15 años, y de 20 a 49% para adolescentes de 15 a 19 años, lo que es impactante para todos los grupos que se dedican a la investigación de este grupo de neoplasias.

A nivel nacional no contamos con estudios publicados acerca de este tema, deseamos con este trabajo conocer cuál es la supervivencia de los niños con TFSE que son tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez así como las características clínicas que los caracterizan.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con Sarcoma de Ewing en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 10 años?

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Conocer los aspectos clínicos, la respuesta al tratamiento y supervivencia global por estadios en los pacientes con tumores de la familia del sarcoma de Ewing.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características socio demográficas de la población en estudio.

Describir las características clínicas de los pacientes incluidos.

Identificar los esquemas de tratamientos empleados: esquemas de quimioterapia, tipos de cirugía, radioterapia (dosis).

Evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo a estadios: (Localizado, Metastásico).

# **METODOLOGÍA**

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

## **DEFINICIÓN DEL UNIVERSO**

Pacientes con Tumores de la familia del sarcoma de Ewing que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo estimado para el estudio.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Estudio de una cohorte retrospectiva realizado en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de tumores de la familia de los sarcomas de Ewing, menores de 18 años de edad, de ambos sexos y atendidos en el Hospital en el período comprendido de enero de 2003 a enero de 2013.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Se excluyeron aquellos pacientes que fueron inicialmente tratados en otro hospital, aquellos con tratamiento menor a 3 meses al momento del estudio y los que no aceptaron el tratamiento.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Muestreo no aleatorio de casos consecutivos.

## VARIABLES DE ESTUDIO

<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el Nacimiento	<b>Cuantitativa, continua (Años)</b>
<b>Genero</b>	Conjunto de atributos socioculturales asignados a las personas a partir del sexo biológico	<b>Cualitativa dicotómica Masculino, Femenino</b>
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional generalmente desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso.	<b>Cualitativa dicotómica Si , No</b>
<b>Aumento de Volumen</b>	Crecimiento	<b>Cualitativa dicotómica Si, No</b>
<b>Fiebre</b>	Elevación de temperatura mayor de 38.3 grados	<b>Cualitativa dicotómica Si, No</b>
<b>Compresión medular</b>	Resultado de la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas que forman la cola de caballo, por cualquier lesión relacionada con la enfermedad neoplásica de base	<b>Cualitativa dicotómica SI, No</b>
<b>Volumen Tumoral</b>	Tamaño de tumor al diagnostico	<b>Cuantitativa, Continúa.</b>
<b>Biopsia</b>	Tipo de cirugía en laque se obtiene una muestra del tumor.	<b>Cualitativa dicotómica Si, No</b>
<b>Cirugía resección local amplia</b>	Cirugía en la cual se reseca el área del tumor y un límite de tejidos adyacentes sanos	<b>Cualitativa dicotómica Si, No</b>
<b>Cirugía Radical</b>	Extirpación completa del tumor y todas las áreas de diseminación más probables (margen suficiente, grasa, vasos, fascias, serosas y ganglios que rodean al órgano afectado).	<b>Cualitativa dicotómica Si, No</b>
<b>Metastasectomia</b>	Resección quirúrgica de metástasis	<b>Cualitativa dicotómica Si, No</b>
<b>Sitio Primario</b>	Sitio en el cual se originó el tumor	<b>Cualitativa , Dicotomica Esqueleto Axial Esqueleto Apendicular</b>
<b>Sitios de metástasis</b>	Sitios en los cuales se encuentra diseminación del tumor diferente del primario	<b>Cualitativa, Politomica Pulmón Hueso Medula Ósea SNC</b>
<b>Cifra de Deshidrogenasa Láctica</b>	Valor sérico de la enzima, medido en mg/dl	<b>Cuantitativa , continua</b>

<b>Limites quirúrgicos</b>	Reporte de patología con células neoplásicas	<b>Cualitativa, dicotómica Positivo , negativo</b>
<b>Evento (Recaída,Muerte)</b>	Recaída, Muerte	<b>Cualitativa</b>
<b>Quimioterapia Neoadyuvante</b>	Quimioterapia que se administra previa al control local de la enfermedad	<b>Cualitativa</b>

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Revisión retrospectiva de todos los expedientes de pacientes con TFSE atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero 2003 a enero 2013..

De cada uno de los expedientes se registraron los siguientes datos: edad, género, tiempo de evolución, exploración física, sitios primarios y de metástasis, tamaño o volumen tumoral, cifras de deshidrogenasa láctica, quimioterapia empleada, respuesta a la quimioterapia, tipo de control local, eventos (recaída, progresión, muerte, abandono).

### **FUENTES E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Hoja de recolección de datos o formato de captación. (Base de datos EXCELL)

Revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados al Servicio de Oncología en el periodo de tiempo establecido.

Programa IBM SPSS statistic versión 19.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se empleó estadística descriptiva y medidas de tendencia central para las variables continuas (media, desviación estándar), frecuencias y porcentajes.

El análisis de los resultados de la enfermedad incluye la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de evento.

La supervivencia global se midió de la fecha de diagnóstico a la fecha de muerte por cualquier causa o fecha de último contacto.

La supervivencia libre de evento se consideró como el tiempo que ocurre sin presentarse cualquiera de los siguientes eventos (recaída a cualquier sitio o muerte, cualquiera que ocurra primero).

La supervivencia libre de enfermedad es el tiempo que existe entre el término de tratamiento hasta la recaída o muerte.

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados al Servicio de Oncología en el periodo de tiempo establecido elaborándose una base de datos en el programa hoja de cálculo electrónica Microsoft Excel 2013. La supervivencia se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier la cual se estimará a 24 meses y 60 meses a través del Programa IBM SPSS statistic versión 19.

## RESULTADOS

Se revisaron 35 expedientes de pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing en un periodo comprendido entre Enero 2003 a Enero 2013.

Del número total, 22 correspondieron al género masculino (63%) y 13 al género femenino (37%).

El grupo etario incluyo niños menores de un año, siendo el menor de 2 meses y el mayor de 16 años. La edad media para el grupo fue de 8.5 años con una DE de 4.6 años.

La localización de los tumores primarios fue 74.3% a nivel óseo y 25.7% extraóseos.

De éstos, el 60% fueron localizados a sitio primario y 40% presentaron metástasis a diferentes sitios.

La localización de los tumores primarios en este estudio fue principalmente en esqueleto axial específicamente en tórax, seguido de vértebras, cráneo, órbita y senos paranasales. En localización apendicular el sitio más frecuente fue pelvis y en sitios extraóseos se enumeran axila, hígado, mediastino, muslo, retroperitoneo, renal. tabla 1.

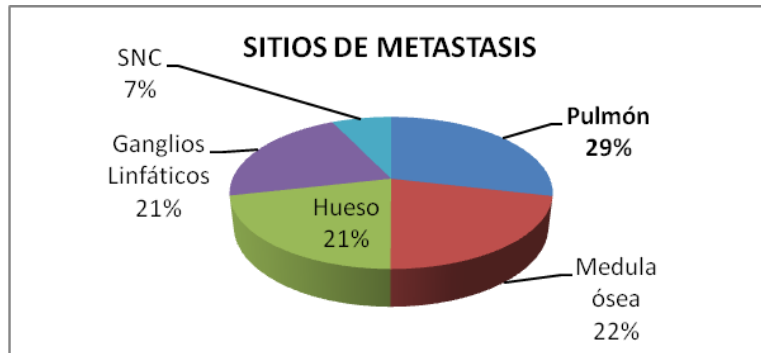
**Tabla 1. Sitios de presentación del tumor primario**

<b>Apendiculares</b>		<b>Axiales</b>		<b>Extraóseos</b>	
Pelvis	8.6%	Tórax	14.3%	Axila	2.9%
Tibia	5.7%	Cráneo	11.4%	Lumbar	2.9%
Peroné	5.7%	Vértebras	8.6%	Hígado	2.9%
Escapula	5.7%	Senos paranasales	8.6%	Mediastino	2.9%
Radio	2.9%	Órbita	5.7%	Muslo	2.9%
Fémur	2.9%			Retroperitoneo	2.9%
Clavícula	2.9%			Renal	2.9%

Los pacientes que presentaron metástasis al diagnóstico en este estudio fueron 14 de los 35 estudiados, los sitios de metástasis y el porcentaje de frecuencia se presentan a continuación en la grafica 1.



**GRAFICA 1. Distribución de los sitios de metástasis.**



En el abordaje diagnóstico, se utilizó la biopsia en 68.6% de los pacientes y resección inicial en 31.4%. Se realizó radioterapia a 65.7% de los pacientes a sitio primario con dosis que variaron de 15 hasta 64 Gy dependiendo de la ubicación y el tamaño del tumor, siendo en promedio 45 Gy.

Los esquemas de quimioterapia incluyeron múltiples fármacos siendo los más frecuentemente empleados los que se numeran en la tabla 2. Los esquemas que incluyeron Vincristina, doxorubicina, actinomicina D, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido son los que predominaron. El número de ciclos fue variable de acuerdo a el sitio de presentación y el estadio, también se consideró ajustes en el número de ciclos de acuerdo a la toxicidad, por lo general se emplearon 4 ciclos prequirúrgicos, incluyendo esquemas con vincristina, actinomicina D, Ciclofosfamida, etopósido y doxorubicina. El número de ciclos postquirúrgicos fue de por lo menos 5 en casos localizados y hasta 12 ciclos en los casos de esqueleto axial y metastásicos.

**TABLA 2. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS**

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA	%
VCR-ACTD-CFM-DOXO	40.7
VCR-ACTD-CFM-DOXO	14.8
VCR-ACTD-DOXO-CFM-VP16	11.1
VCR-DOXO-CFM	7.4
VCR-DOXO-CFM	7.4
OTROS	18.5

En la gráfica 2 se presentan los porcentajes de recaída observados en este estudio:

## GRAFICA 2. PACIENTES QUE PRESENTARON RECAIDA.



El tamaño tumoral expresado en cm tomando como consideración su diámetro mayor fue posible determinarlo en 26 casos, el tumor más pequeño midió 2.3 cm y el de diámetro máximo fue de 53 cm, la media en estos tumores fue de 9.5 cm con DE de 9.9 cm.

En cuanto a la deshidrogenasa láctica que fue determinada en 23 pacientes, el límite inferior fue 189 y el superior 2400 con una media de 580 y una DE de 530 mg/dl.

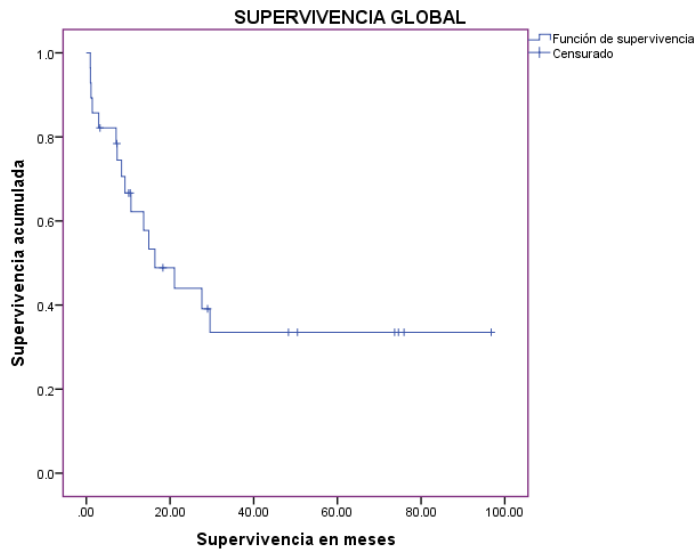
La supervivencia global en este estudio fue de 35%. (Gráfica 3). La supervivencia según el tamaño de tumor fue de 15% para tumores mayores de 8 cm y de 70% para tumores menores de 8 cm (Gráfica 4).

Cuando se tomo en cuenta la localización del tumor al diagnóstico la supervivencia fue de 25% para óseos y de 45% para extraóseos. (Gráfica 5)

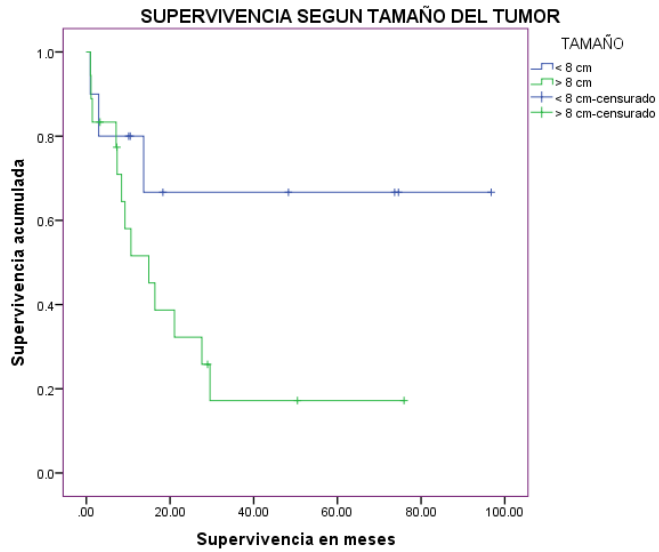
Al analizar la edad del paciente a pesar de incluir solo a 3 pacientes mayores de 15 años, el tiempo de sobrevivencia para este grupo no fue mayor de 18 meses. (Gráfica 6)

Finalmente de acuerdo a estadio la supervivencia fue de 38% para tumores localizados al diagnóstico y de 30% para metastásicos. (Gráfica 7).

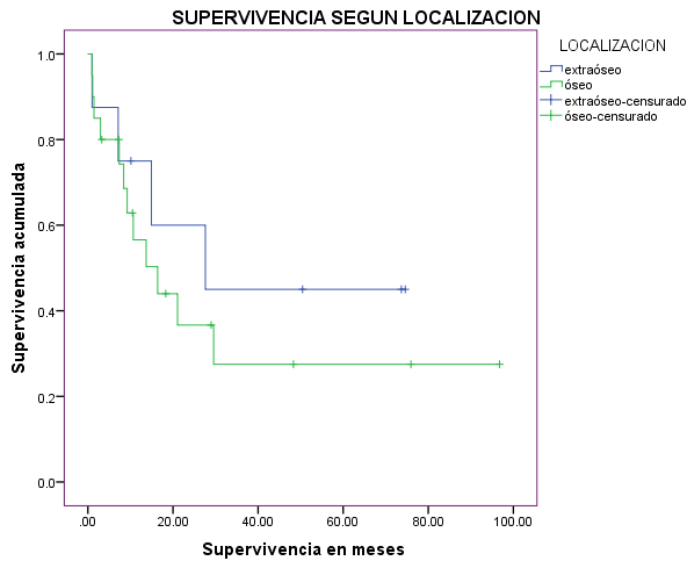
### GRAFICA 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL



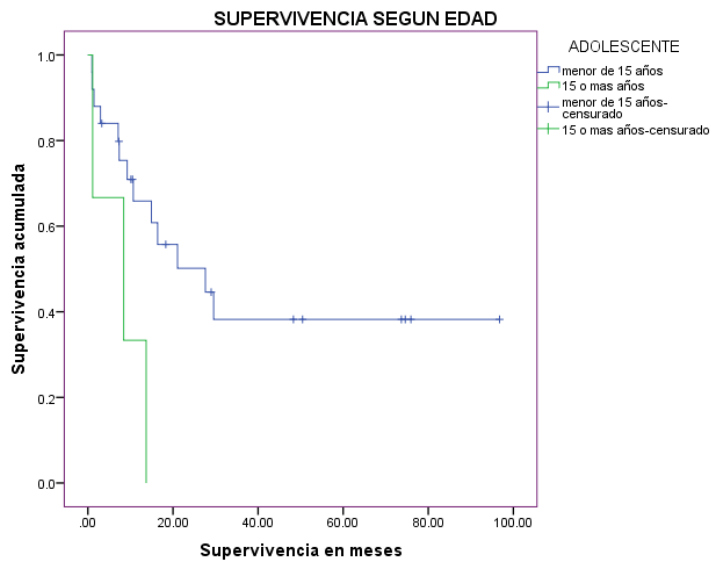
### GRAFICA 4. SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TAMAÑO DEL TUMOR.



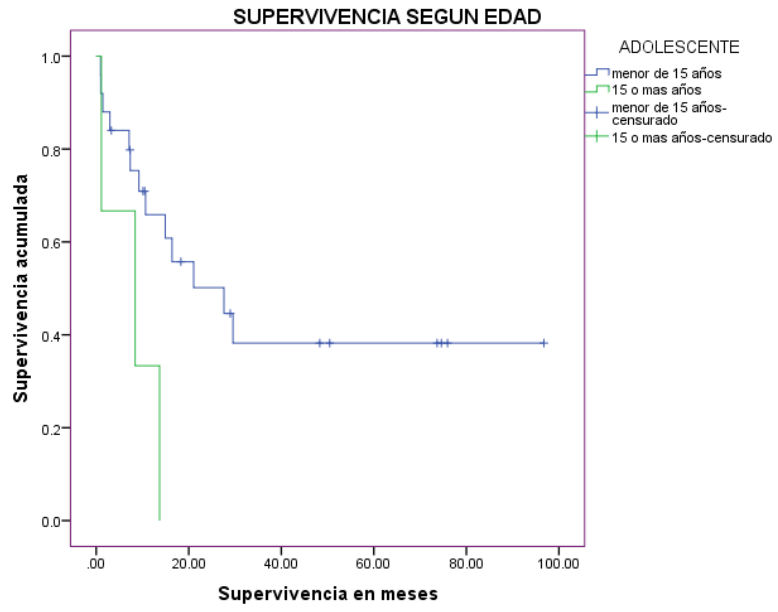
**GRAFICA 5. SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACION.**



**GRAFICA 6. SUPERVIVENCIA SEGÚN EDAD.**



## GRAFICA 7. SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO



## DISCUSION

Referente a la literatura en donde se reporta que el Sarcoma de Ewing se presenta el 1 por 100 000 en el género masculino y 0.6 por 100 000 para las mujeres, en este estudio se observo que predomina la presentación en el género masculino observándose en 63%. Se observo también que la media en la edad fue de 8.5 años, coincidiendo con el rango de 10 – 24 años, aunque se reporta con predominio en la 2ª década de la vida.

En este estudio se demuestra 40% de metástasis al diagnóstico, porcentaje mayor al mostrado en estudios conocidos en donde solo es del 25%.

Se documenta que el 75% de los tumores de esta familia son localizados y 25% metastásicos encontrando en nuestro estudio que el 60% son localizados y 40% metastásicos. De los sitios de metástasis que encontramos, el 29% fue en pulmón coincidiendo con la literatura aunque en los protocolos EI- CESS se documenta solo en 10% al igual que en medula ósea. La supervivencia reportada para tumores metastásicos es menor a 20% si son óseas y 20 – 40% si son pleurales y pulmonares. En nuestro estudio reportamos supervivencia en enfermedad metastásica fue de 30% y de 38% en tumores localizados La localización de los tumores primarios en este estudio es principalmente axial en 48.6% y 34.4% en esqueleto apendicular, coincidiendo con el mencionado en estudio EI- CESS en donde se documenta 48.5% en esqueleto axial y 51% en esqueleto apendicular. Reportamos 9.9% de tumores extraóseos a diferencia del 1% reportado en dicho estudio.

En cuanto el tratamiento, se realizo radioterapia a 65.7% de los pacientes a sitio primario con dosis que variaron de 15 hasta 64 Gy dependiendo de la ubicación y el tamaño del tumor, siendo en promedio 45 Gy. Se indican en los protocolos entre 40 y 60 Gy en promedio 55 Gy.

Los fármacos más utilizados para quimioterapia son los utilizados por los grupos EI- CESS y POG tales como vincristina, ciclofosfamida, actinomicina D, ifosfamida, etopósido, doxorubicina, con combinaciones de acuerdo a localización y estadio.

En referencia a los factores pronósticos, se incluyo medición de deshidrogenasa láctica y en este estudio se obtuvo una media de 580 mg/dL tomando en cuenta que debe ser mayor a 1000 mg/dL para que se tome como mal pronóstico y este factor se relaciona al tamaño del tumor al diagnóstico.

En cuanto a supervivencia global el resultado fue de 35% comparada con la reportada en los estudios mas recientes como el del grupo europeo EI- CESS 99 con una supervivencia de 60% .

## CONCLUSIONES

- 1- Tenemos en la población que acude al Hospital Infantil de México mayor número de tumores en esqueleto axial.
- 2- El volumen tumoral es predominantemente mayor a 8 cm.
- 3- La supervivencia es mala comparada con grupos internacionales,

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Jenny Potratz, Uta Dirksen, Heribert Jürgens, and Alan Craft. Ewing Sarcoma: Clinical State-of-the-Art. *Pediatric Hematology and Oncology*, 29:1–11, 2012
- 2- Philip A. Pizzo, M.D., David G. Poplack. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 6 th edition. 2012 P. 988.
- 3- Jonathan D. Buckley, M.B.B.S., Ph.D, Thomas W. Pendergrass, M.D. Epidemiology of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Childhood. *CANCER* October 1, 1998 / Volume 83 / Number 7
- 4- Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM, et al.: Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum Pathol* 30 (8): 911-8, 1999.
- 5- Delattre O, Zucman J, Melot T, et al.: The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331 (5): 294-9, 1994.
- 6- Dagher R, Pham TA, Sorbara L, et al.: Molecular confirmation of Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 23 (4): 221-4, 2001
- 7- Roberts P, Burchill SA, Brownhill S, et al.: Ploidy and karyotype complexity are powerful prognostic indicators in the Ewing's sarcoma family of tumors: a study by the United Kingdom Cancer Cytogenetics and the Children's Cancer and Leukaemia Group. *Genes Chromosomes Cancer* 47 (3): 207-20, 2008.
- 8- Young JL, Percy CL, Asire AJ, editors. *Surveillance, Epidemiology, and End Results: incidence and mortality, 1973–77. Natl Cancer Inst Monogr* 57. Washington, DC: NIH, 1981.
- 9- Austin DF, Flannery J, Greenberg R, Isaacson P, Key C, Kolonel LN, et al. The SEER program, 1973–1982. In: Parkin DW, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL, editors. *International incidence of childhood cancer. International Agency for Research on Cancer Publication No. 87*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1988.
- 10- Kramer S, Meadows AT, Jarrett P, Evans AE. The incidence of childhood cancer: experience of a decade in a population based registry. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:49–55.
- 11- Mark Bernstein, Heinrich Kovar. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *The Oncologist* 2006;11:503–519
- 12- Meyer JS, Nadel HR, Marina N, et al.: Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 51 (2): 163-70, 2008.
- 13- Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al.: Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 11 (1): 111-20, 2004
- 14- Bacci G, Longhi A, Briccoli A, et al.: The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 (3): 766-72, 2006. Dunst J, Schuck A: Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 42 (5): 465-70, 2004.
- 15- Dunst J, Sauer R, Burgers JM et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer* 1991;67:2818–2825.
- 16- Paulussen M, Ahrens S, Dunst J et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001;19:1818–1829.
- 17- Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M: Malignant bone tumors, cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, in Ries LAG,



- Smith MA, Gurney JG, et al (eds): National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD, NIH publication 99-4649, 1999, pp 99-110
- 18-Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al: Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 18:3108-3114, 2000.
- 19-Grier HE: The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 44:991-1004, 1997
- 20-Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al: Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: The Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. *Ann Oncol* 14:1654-1659, 2003.
- 21-Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:168–177.
- 22-Nesbit M E Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8:1664–1674.
- 23-Sutow WW, Sullivan M P. Cyclophosphamide therapy in children with Ewing's sarcoma. *Cancer Chemother Rep* 1962;23:55–60
- 24-Pinkel D. Cyclophosphamide in children with cancer. *Cancer* 1962;15:42–49.
- 25-Hustu HO, Holton C, James D Jr, et al. Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy. *J Pediatr* 1968;73:249–251
- 26-Rosen G, Wollner N, Tan C, et al. Proceedings: disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer* 1974;33:384–393.
- 27-Grier HE, Krailo M D, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348:694–701.

