



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIAS  
DE LA FAMILIA DEL TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO EN EL  
PERIODO DEL 2006 AL 2010**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título en  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA**

**DRA. LISSET LLANITO CAUDILLO**

**ASESORES**

**DR. JOSÉ MARCOS FÉLIX CASTRO  
DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**DR. FILIBERTO ISAAC GÓMEZ MENDOZA**



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.

## **INVESTIGADORES**

### **RESPONSABLE**

DR. JOSE MARCOS FELIX CASTRO  
Médico Adscrito en Oncología Pediátrica  
Centro Médico Nacional La Raza  
UMAE Hospital General  
Av. Jacarandas y Vallejo S/N, Col. La Raza  
Delg. Azcapotzalco. México, D.F.  
Tel: 5724-59-00 ext 23518/e-mail: jmfelixc@hotmail.com

### **ASOCIADOS**

DR. FILIBERTO ISAAC GOMEZ MENDOZA  
Médico Adscrito de Pediatra  
Hospital de Ginecopediatría 3A  
Av. Instituto Politécnico Nacional S/N esq. Colector 15  
Col. Magdalena de la Salinas Delg. Gustavo A. Madero D.F.  
Tel: 5747-35-00/e-mail:fili.pediatra@gmail.com

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
Médico Adscrito en Oncología Pediátrica  
Centro Médico Nacional La Raza  
UMAE Hospital General  
Av. Jacarandas y Vallejo S/N, Col. La Raza  
Delg. Azcapotzalco. México, D.F.  
Tel: 5724-59-00 ext 23518/ e-mail:s311276@hotmail.com

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX  
Jefa de Oncología Pediátrica  
Centro Médico Nacional La Raza  
UMAE Hospital General  
Av. Jacarandas y Vallejo S/N, Col. La Raza  
Delg. Azcapotzalco. México, D.F.  
Tel: 5724-59-00 ext 23375/e-mail:sandra.sanchezf@imss.gob.mx@.com

### **TESISTA**

DRA. LISSET LLANITO CAUDILLO  
Médica Residente de 4º año de Pediatría  
Centro Médico Nacional La Raza  
UMAE Hospital General  
Av. Jacarandas y Vallejo S/N, Col. La Raza  
Delg. Azcapotzalco. México, D.F.  
Tel: 5724-59-00 extensión 23518 /e-mail:liss\_260500@yahoo.com.mx



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **20/02/2014**

**DR. JOSE MARCOS FELIX CASTRO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**SOBREVIDA EN NIÑOS DE 0 A 16 AÑOS CON NEOPLASIAS DE LA FAMILIA DEL TUMOR  
NEUROECTODERMICO PRIMITIVO EN EL HOSPITAL GENERAL, CENTRO MEDICO  
NACIONAL LA RAZA, DEL 2006 AL 2010.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2014-3502-10</b>

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS  
PROFESOR TITULAR  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

---

**DR. JOSÉ MARCOS FÉLIX CASTRO  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

---

**DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX  
INVESTIGADOR ASOCIADO  
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

---

**DR. FILIBERTO ISAAC GÓMEZ MENDOZA  
ASESOR METODOLÓGICO  
MEDICO ADSCRITO PEDIATRÍA**

---

**DRA. LISSET LLANITO CAUDILLO  
TESISTA  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

## AGRADECIMIENTOS

*A mi madre, Ma. Josefina Caudillo González por su ejemplo de fortaleza, superación y su gran amor que en los momentos más difíciles siempre ha tenido palabras de aliento.*

*A mi hermano Enrique por su apoyo incondicional, su bondad y su amor, eres mi orgullo.*

*A mi esposo, Javier O. Elizondo por su amor infinito, su comprensión, su ejemplo y por seguir en este viaje maravilloso que es la vida juntos. Te amo.*

*A mi padre, Enrique Llanito por su apoyo y amor.*

*A la Familia Caudillo porque son mi razón de esfuerzo y perseverancia, los amo.*

*A mis amigos de toda la vida por su apoyo y comprensión a través de todos estos años de estudio. Con más admiración a mis amigos de Pediatría, gracias por compartir este tiempo inolvidable, recuerden los mártires de la raza.*

*A los Doctores de Oncología pediátrica y los implicados en este proyecto, infinitas gracias.*

*A los médicos adscritos pediatras y de subespecialidad por su enseñanza y dedicación.*

*Finalmente, la motivación principal, los niños que es el ejemplo más grande de lucha que ante la adversidad siempre tienen una sonrisa en la boca.*

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	5
Resumen .....	7
Antecedentes.....	8
Justificación .....	21
Planteamiento del problema.....	22
Objetivos.....	23
Hipótesis .....	24
Material y Métodos .....	24
Principios éticos.....	26
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	26
Bioseguridad .....	27
Resultados .....	28
Discusión.....	39
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	42
Anexo .....	45

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Se diagnostican cerca de 12.7 millones de casos nuevos al año, responsables de 7.6 millones de muertes. Del total de las neoplasias, del 1 al 5% se presentan en la población pediátrica. La familia del tumor Neuroectodérmico primitivo (Sarcoma de Ewing, Tumor de Askin y Tumor Neuroectodérmico primitivo) es un grupo de neoplasias malignas derivados de células embrionarias de la cresta neural, representan a nivel mundial del 3 al 6% de todos los tumores y el 1% de los sarcomas; es agresivo y se asocia con un pronóstico desfavorable de todas las neoplasias musculoesqueléticas que afectan a niños y adolescentes. A pesar de instaurar un tratamiento multidisciplinario, ofrece una supervivencia a 5 años tan solo del 32% en la literatura mundial; sin embargo no se dispone de datos obtenidos en niños mexicanos.

**OBJETIVO:** Analizar la sobrevida libre de enfermedad y global a 5 años de los pacientes pediátricos oncológicos con las neoplasias de la familia del tumor neuroectodérmico primitivo y sus protocolos de tratamiento realizados a través del tiempo en el servicio de Oncología Pediátrica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza. Que incluye a los pacientes entre los 0 y los 15 años 11 meses de edad con diagnóstico de alguna neoplasia de la familia del tumor neuroectodérmico primitivo en el periodo comprendió del 2006 al 2010. Se revisaron el expediente clínico y carnet de quimioterapia para obtener la medición de las variables de estudio. Se obtuvo la supervivencia global a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, posteriormente mediante la prueba log-rank (Mantel-Cox) se analizaron las diferencias en supervivencia de acuerdo a los factores edad, género, estadio inicial, sitio inicial, biopsia ósea, radiografía de tórax, serie ósea metastásica, presencia de recaída, protocolo de quimioterapia, número de ciclos de quimioterapia, uso de radioterapia y tratamiento con cirugía local; el nivel de significancia estadística se estableció con una  $p \leq 0.05$  y un intervalo de confianza de 95%.

**RESULTADOS:** Se analizaron 14 pacientes de los cuales 7 fueron hombre y 7 mujeres con una edad promedio de 9.6 años; 7 pacientes tuvieron Tumor Neuroectodérmico Primitivo (50%), 5 pacientes Sarcoma de Ewing (35.7%) y 2 pacientes Tumor de Askin (14.3%). Como en el resto del mundo nuestra tasa de supervivencia global a 5 años es baja (37.5%) al igual que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (23.1%). Podemos señalar que tres factores, un estadio inicial III-IV, la presencia de infiltración en la biopsia ósea, la presencia de recaída y menos de 12 ciclos de tratamiento completados se relacionaron con una menor sobrevida. La quimioterapia que presentó mayor sobrevida fue el esquema VAIA, aunque desafortunadamente no fue el más ampliamente utilizado en los pacientes; por el contrario el esquema VIP se relacionó con la menor sobrevida.

**CONCLUSIONES:** Este es el primer estudio en el que se efectúa un análisis de supervivencia en niños mexicanos con neoplasias de la familia del TNEP por lo que se plantea la futura realización de un estudio más amplio mediante el registro prospectivo de los pacientes con este diagnóstico en nuestro servicio.

**PALABRAS CLAVE:** tumor neuroectodérmico, tumor de Askin, sarcoma de Ewing, sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad



# ANTECEDENTES

## EL CÁNCER A NIVEL MUNDIAL

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Se diagnostican cerca de 12.7 millones de casos nuevos al año a nivel mundial, responsables de 7.6 millones de muertes; más del 70% de las cuales se registra en países en vías de desarrollo. En hombres, la incidencia es alta en Norteamérica (334 por 100, 000), Australia (356.8), en el Norte y Oeste de Europa (288.9 y 335.3 respectivamente), como consecuencia de la elevada tasa de cáncer prostático en estas regiones. En mujeres, la incidencia de cáncer en Norteamérica es de 274.4 por 100 000 habitantes, Australia 274.4, Norte de Europa 257 con el cáncer de mama como principal responsable. En el continente Americano causo 1.2 millones de muertes en 2008, un 45% de los cuales ocurrieron en América Latina y el Caribe <sup>1</sup>.

La mortalidad, en adultos por cáncer, en los Estados Unidos, según estadísticas de Centro de Control y Prevención de Enfermedades (Center of Disease Control [CDC]) en 2009, fue el primer lugar en Cáncer de pulmón con 48.5 por cada 100 000 habitantes, en segundo lugar cáncer de seno con 22.2 y en tercer lugar cáncer de próstata con 22 <sup>2</sup>.

## EL CÁNCER EN LA INFANCIA

El cáncer en niños se consideran como una enfermedad relativamente rara ya que 1 de cada 600 niños pueden desarrollarla hacia los 16 años de vida, representando del 1 al 5% del total de las neoplasias en la población con cáncer <sup>3</sup>.

Estadísticas en 2008 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), refieren una incidencia anual de cáncer en niños de 0 a 14 años de 9.4 casos por cada 100,000 habitantes, con Leucemia como entidad más frecuente 2.9, el segundo más frecuente es en sistema nervioso central con 1.2 y el Linfoma no-Hodgkin con 1 por cada 100 000 personas en tercer lugar <sup>4</sup>.

Por parte del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (*Center of Disease Control [CDC]*), Estados Unidos en 2009, se reportó una incidencia de cáncer en niños entre 0 a 14 años con Leucemias y enfermedades Mieloproliferativa de 4.8; entre 15 a 19 años 4.3 por cada 100,000 habitantes, en segundo lugar entre 0 a 14 años Neoplasias cerebrales y otras del sistema nervioso fue de 3.3; entre 15 a 19 años fue de 3 y finalmente en tercer lugar, las Neoplasias reticuloendoteliales y Linfomas de 0 a 14 años fue de 1 y entre 15 a 19 años de 1.1 <sup>5</sup>.

En cuanto a mortalidad, Europa registro población de 0 a 14 años una tasa de 1.4 por cada 100 000, como Leucemia la más letales, en segundo lugar los tumores del sistema nervioso central con un tasa de 1 y en tercer lugar linfoma no Hodgkin con 0.3 con registros del 2008 <sup>6</sup>.

En tanto la tasa de mortalidad, del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (Center of Disease Control [CDC]) , en el registro estadounidense de 2009, se reportaron

de 0 a 14 años, en Sistema nervioso y cerebro fue 0.7 por cada 100 000 personas, leucemia 0.6 y en tercer lugar tejidos blandos con 0.2. De 15 a 19 años, Leucemias como primer 0.7, Sistema nervioso y cerebro con 0.6 y hueso y tejidos blandos con 0.2 <sup>5</sup>.

## EL CÁNCER EN MÉXICO

México siendo un país en vías de desarrollo cuya población en 2010 era de 112,336,538 habitantes de los cuales aproximadamente 33 millones (28.4%) son menores de 15 años, lo que habla que el 47.5% de la población es menor de 25 años. La población mayor de 65 años, representa el 6.1% o sea, casi 7 millones de personas que presentan problemas de salud, principalmente padecimientos crónico degenerativos y tumorales, debido a estas condiciones se han puesto en marcha programas de educación para la salud y medicina preventiva con incremento de los años y calidad de vida en este último rubro de edad. De esta manera, se debe señalar los esfuerzos que se han llevado a cabo para contar con datos de cáncer en nuestra población tanto de niños y adultos <sup>7</sup>. A mediados de la década de 1970 se empezó a crear un registro de cáncer. Fue hasta 1983, cuando se estableció el sistema de Registro Nacional de Cáncer (RNC). Se recaudó información de 16 235 casos nuevos de cáncer, en ese año. En 1994 se instauró el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) que reemplazaría al RNC. Se produjeron diferentes publicaciones desde 1993 y la última fue en el 2001, pero cabe señalar que en nuestro país es urgente la implementación de una política sobre un programa de cáncer para los mexicanos <sup>8</sup>.

## CÁNCER EN NIÑOS MEXICANOS

En los niños mexicanos hace 30 años, la causa de muerte ha cambiado, han disminuido las enfermedades infecciosas pero se han incrementado otro tipo de patológicas como los accidentes, el cáncer y las malformaciones congénitas. Siendo el cáncer en el niño la segunda causa de muerte en niños de uno a 14 años de edad, después de los accidentes <sup>9</sup>.

En 1995 se publicó un estudio sobre la incidencia de cáncer en niños residentes del Distrito federal, con datos obtenidos de un estudio retrospectivo que incluyó la revisión de los archivos de los principales hospitales que atendían a niños con cáncer en esta entidad. En el estudio, se revisaron los expedientes de 5022 casos de cáncer atendidos durante el periodo de 1982 a 1991, de los cuales 1069 correspondieron al Distrito Federal. Publicándose lo recabado en el Boletín Médica del Hospital Infantil de México, el primer estudio sobre la incidencia de cáncer en niños residentes del Distrito Federal. En 1996, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS se inició el registro de cáncer en niños, el cual fue activo, prospectivo y de base poblacional, y solo se recabó los casos de cáncer que se atendieron en los principales hospitales que tiene el IMSS para la atención de los niños derechohabientes (Hospital de Pediatría, servicios de hematología y oncología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza y el Hospital General Regional 1 "Gabriel Mancera") y principalmente se tiene información de la incidencia y tendencia del cáncer en niños residentes del Distrito Federal, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas <sup>8</sup>.

**III Frecuencia e incidencia de neoplasias malignas en niños derechohabientes del IMSS residentes de cinco estados (1996-2007)**

Grupo de neoplasias	n	%	Tasa*
I. Leucemias	1 494	46.1	57.5
II. Linfomas	351	10.9	12.8
-Linfomas Hodgkin	131	4.1	4.6
-Linfomas no Hodgkin	220	6.8	8.2
III. Sistema nervioso central	388	12.0	14.8
IV. Sistema nervioso simpático	80	2.5	3.7
V. Retinoblastoma	122	3.8	5.6
VI. Tumores renales	138	4.3	5.8
VII. Tumores hepáticos	56	1.7	2.4
VIII. Tumores óseos	181	5.6	6.4
IX. Sarcomas de los tejidos blandos	171	5.3	6.6
X. Tumores de células germinales	218	6.7	8.6
XI. Carcinomas	37	1.1	1.3
XII. Neoplasias Inespecíficas	2	0.1	0.1
<b>Total</b>	<b>3 238</b>	<b>100.0</b>	<b>125.6</b>

\*Tasa ajustada por edad x 1000 000 niños/año

Fuente: Registro de Cáncer en Niños, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

**FIGURA 1. FRECUENCIA E INCIDENCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS EN NIÑOS DERECHOHABIENTES DEL IMSS.**

### INCIDENCIA Y FRECUENCIA DE CÁNCER INFANTIL EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, se registraron 3238 casos en el periodo de 1996-2007 en 5 estados (Distrito Federal, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas). La distribución porcentual de los casos según grupos de neoplasias mostro en primer lugar a las Leucemias 46.1%, en segundo más frecuentes los tumores del sistema nervioso central 12% y en el tercero los linfomas 10.9% que en conjunto comprenden el 64.9% del total de canceres<sup>10</sup>.

Los niños mexicanos comparados con los niños estadounidenses tuvieron una mayor incidencia en leucemias (57.7 vs 48.6), retinoblastoma (5.6 vs 3.9) y tumores de células germinales (8.6 vs 5.4); una menor incidencia en relación con tumores del sistema nervioso central (14.8 vs 32.5), neuroblastoma (3.7 vs 10.7), tumores renales (5.8 vs 8.2), sarcomas de los tejidos blandos (6.6 vs 10.5) y carcinomas (1.3 vs 7); y una incidencia muy similar o igual en relación con los linfomas (12.8 vs 16.1), tumores hepáticos (2.4 vs 2.4) y tumores óseos (6.4 vs 6.9)<sup>11</sup>.

De acuerdo con la edad de presentación, datos del IMSS en el periodo de 1996-2007, la incidencia más alta se encuentra entre los menores de un año con 136.3 y de 1 a 4 años 164 por cada 1,000,000 niños/año, posteriormente disminuye en el grupo de 5 a 9 años con 95.2 y aumenta en el grupo de 10 a 14 años con 114.7. Este patrón de presentación es similar en los niños del Distrito Federal, Estado de México Guerrero, y es consistente con lo señalado en la literatura. De manera general la incidencia según sexo es un poco mayor

**Cuadro IV** | Incidencia\* de neoplasias malignas en niños derechohabientes del IMSS residentes de cinco estados, según edad y sexo (1996-2007)

Grupos de neoplasias	Grupos de edad (años)								Sexo		Razón M/F		
	< 1		1-4		5-9		10-14		Masculino	Femenino			
	n	Tasa	n	Tasa	n	Tasa	n	Tasa	n	Tasa			
I. Leucemias	46	33.2	587	80.9	436	47.7	425	49.3	798	59.4	696	53.7	1.1
II. Linfomas	2	1.4	75	10.3	134	14.7	140	16.2	251	18.7	100	7.7	2.4
-Linfomas Hodgkin	0	0.0	15	2.1	46	5.0	70	8.1	92	6.8	39	3.0	2.3
-Linfomas no Hodgkin	2	1.4	60	8.3	88	9.6	70	8.1	159	11.8	61	4.7	2.5
III. Sistema nervioso central	14	10.1	138	19.0	123	13.5	113	13.1	198	14.7	190	14.7	1.0
IV. Sistema nervioso simpático	28	20.2	39	5.4	9	1.0	4	0.5	40	3.0	40	3.1	1.0
V. Retinoblastoma	30	21.6	88	12.1	3	0.3	1	0.1	60	4.5	62	4.8	0.9
VI. Tumores renales	15	10.8	85	11.7	27	3.0	11	1.3	67	5.0	71	5.5	0.9
VII. Tumores hepáticos	13	9.4	27	3.7	7	0.8	9	1.0	27	2.0	29	2.2	0.9
VIII. Tumores óseos	1	0.7	15	2.1	43	4.7	122	14.2	89	6.6	92	7.1	0.9
IX. Sarcomas de los tejidos blandos	14	10.1	56	7.7	45	4.9	56	6.5	85	6.3	86	6.6	1.0
X. Tumores de células germinales	26	18.8	72	9.9	32	3.5	88	10.2	118	8.8	100	7.7	1.1
XI. Carcinomas	0	0.0	7	1.0	11	1.2	19	2.2	16	1.2	21	1.6	0.8
XII. Neoplasias inespecíficas	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	2	0.2	-
<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>136.3</b>	<b>1190</b>	<b>164.1</b>	<b>870</b>	<b>95.2</b>	<b>989</b>	<b>114.7</b>	<b>1749</b>	<b>130.1</b>	<b>1489</b>	<b>114.9</b>	<b>1.1</b>

\*Tasa ajustada por edad x 1000 000 niños/año

M= masculino, F= femenino

Fuente: Registro de Cáncer en Niños, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

**FIGURA 2. INCIDENCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS EN NIÑOS SEGÚN EDAD Y SEXO.**

en el masculino y solo en los linfomas la incidencia es casi de 2.5 veces a favor de los hombres (razón masculino/femenino de 2.4) sin embargo en el resto de los tumores la incidencia es muy similar para ambos sexos<sup>3,11</sup>.

En la comparación de niños con cáncer derechohabientes atendidos en el Hospital Pediátrico CMN Siglo XXI y en el CMN La Raza en el periodo 1996-2007, se registró como la neoplasia más frecuente Leucemias con número de 577 (35.1%) y 805 (48.6%) respectivamente. Como segunda neoplasia más común se encuentran los tumores en sistema nervioso central con registro de 267 (16.3%) y 173 (10.5%) en CMN Siglo XXI y CMN La Raza respectivamente. En tercer lugar se encuentran los Linfomas con un registro de 202 (12.3%) y 145 (8.8%), respectivamente<sup>11</sup>.

En relación en niños mexicanos los primeros tres tipos de cáncer reconocidos fueron Leucemias, Tumores del sistema nerviosa central y Linfomas pero dentro de los registros se suman en la lista de forman descendente el retinoblastoma, tumores renales, hepáticos, óseos y entre el sexto y séptimo a nivel mundial y literatura nacional los tumores de tejidos blandos forman un conjunto de neoplasias con características singulares<sup>10, 11</sup>.

## FAMILIA DEL TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO

En la estadística de cáncer de niños derechohabientes del IMSS, existe los tumores de tejidos blandos, los cuales representan entre el 5 y el 7.5% de todos los tumores. Dirigiendo este trabajo a una entidad conocida como Tumor Neuroectodérmico primitivo

o Neuroepitelioma periférico primitivo los cuales es un cáncer derivado de la Familia de Tumores de Ewing<sup>9</sup>.

La familia de los tumores de Ewing es un grupo de tumores malignos derivados de elementos neuroectodérmicos. Caracterizado como células redondas pequeñas malignas en partes blandas y hueso. Representan el 1% de los sarcomas a nivel mundial. Es un tumor agresivo, visto frecuentemente en niños y adolescentes, asociado con un pronóstico no favorable de todos los tumores primarios musculoesqueléticos<sup>12</sup>.

La primera descripción fue realizada por Stout en 1918, quien describió un tumor del nervio cubital formado por células redondas, pequeñas, que forman rosetas. Posteriormente demostró que en medios de cultivo estas células desarrollaban axones y se relacionó la entidad con el neuroblastoma. En 1921, James Ewing describe un caso en una niña de 14 años un tumor difuso de células pequeñas, redondas, con PAS (Acido periódico Schiff) positivo, que afecto a diáfisis de huesos largos y es sensible a radioterapia. En los años setentas Seemayer, et al. Publicaron una serie de tumores similares que se desarrollan en partes blandas y en hueso, y que no guardan relación directa con nervios periféricos. Askin et al en 1979 describen una serie de tumores de pared torácica, y que cumplen criterios de neuroepitelioma periférico. En los años noventa Dehner, unifica estas entidades bajo el diagnostico inmunohistoquímico y molecular como tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos y los asocio con una forma diferenciada de tumor de Ewing<sup>12,13</sup>. Basados en la diferenciación neuroectodérmica: El Sarcoma de Ewing clásico (ES) se localiza en hueso, tejidos blandos o extraóseo, Tumor de Askin en pared torácica y tumor neuroectodérmico primitivo periférico (PNET) en hueso o tejido blando.

## EPIDEMIOLOGÍA

Es el segundo tumor de hueso más maligno en la niñez y el sexto más frecuentes de los tumores de huesos malignos. Representa del 3 al 6% de todos los tumores que afectan a niños y adolescentes. Anualmente, existe una incidencia de 2.7 pacientes por 1 millón de niños hasta los 15 años de edad, en Estados Unidos y de 3.9 a 5.4 entre los 15 y 19 años<sup>12, 14</sup>. El 80% de estos tumores se presentan en pacientes menores de 20 años, entre el 50% y 63% se presentan en la segunda década de la vida, y 9% en la tercera década de la vida. La edad media del diagnóstico es a los 15 años. Es más común en la raza blanca que en la raza negra. No existe una diferencia de sexo hasta la edad de los 13 años, pero durante la adolescencia (13-19 años) la incidencia en varones duplica a la observada en mujeres.

Los tumores neuroectodérmicos primitivos representan el 1% de los sarcomas. Con mejor pronóstico en cabeza y cuello que a nivel abdomino-pélvico y extremidades. El tumor de Askin su reporte de incidencia es de 3 por cada millón de habitantes, frecuentemente entre los 20 y 30 años, representando hasta el 15% de la familia de los tumores de Ewing<sup>15</sup>.

La distribución de formas tumorales en la Familia de Tumores de Ewing, según diferentes series es de: 70% corresponde con sarcomas de Ewing Clásicos, 10% son formas extraóseas y 20% corresponde con Tumor neuroectodérmico primitivo periférico.

### ETIOLOGÍA

Se han descrito un mecanismo de carcinogénesis en el cual se observa que la región E1A del adenovirus tipo 5 se ha relacionado con el inicio de producción del transcrito de fusión EWS/FLI1 en fibroblastos y queratinocitos humanos; las células tumorales que expresan la proteína adenoviral E1A tiene el mismo aspecto de células redondas pequeñas, típicas del sarcoma de Ewing<sup>17</sup>.

### CITOGENÉTICA

Su origen se considera en células pluripotenciales procedentes de la cresta neural. Estas células malignas tienen la capacidad de sintetizar acetil-colina-transferasa, enzima esencial para la síntesis de acetilcolina, sitúa su origen en células primordiales parasimpáticas postganglionares, células situadas en condiciones normales a lo largo del sistema nervioso autónomo parasimpático. Por lo que expresa marcadores para vesículas simpáticas y poseen proteínas asociadas con una liberación mediada por calcio. Además la expresión de receptores como neuropéptido Y, beta adrenérgicos y Dopamina D-1<sup>12,13</sup>. Al igual que otros tumores de origen neuroectodérmico presenta mecanismos de crecimiento autocrino mediados por IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1), y por el péptido liberador de gastrina y sus receptores respectivamente. Tras cultivar células de esta familia, se observa el desarrollo de procesos neurales, gránulos neurosecretores y proteínas neurofilamentosas el cual resulta más evidente en los sarcomas de Ewing atípicos y en Neuroectodérmico periférico<sup>12, 13,18</sup>.

De mayor importancia citogenética son las translocaciones recíprocas entre el cromosoma 11 y 22. Los tumores neuroectodérmicos primitivos son caracterizados por translocaciones ocurridos en el 95% de los tumores. Estas interrumpen genes específicos y los recombinan creando nuevos genes de fusión. Estos genes y su producción muestran una gran especificidad tumoral y constante por lo que su caracterización es de gran valor para la comprensión de la biología tumoral<sup>12, 13,19</sup>. La más frecuente se presenta en t(11;22) (q24;q12), a nivel molecular el cromosoma 22 se rompe en q12 dentro de un gen denominado EWS y el cromosoma 11, en q24 dentro de un gen denominada FLI-1 (*Friend leukemia virus integration site 1*). En este reordenamiento, la porción distal de FLI-1 se yuxtapone con la porción proximal de EWS creando un nuevo gen de fusión EWS/FLI-1. Esta proteína codificada contiene el dominio amino-terminal de EWS y la región carboxi-terminal de FLI-1 dando t(11;22) (q24;q12). La segunda translocación más frecuente es EWS-ERG, es el gen related-ets (ERG) localizado en el cromosoma 21, t (21;22) lo cual ocurre en el 10 % de los casos. Con menor frecuencia se detectan las otras tres translocaciones que incluyen la EWS-ETV1 (7;22) EWS-EIAF (12,22) EWS-FEV (2;22)<sup>12,13, 19,20</sup>.

En los últimos estudios se ha demostrado que el FOXM1 que es un miembro de la familia de factores de transcripción Forkhead, se asocia con la proliferación y con la progresión del ciclo celular desde G1-S y las fases G2-M así como la estabilidad mitótica cromosomal. Su sobreexpresión ha sido implicado en la patogénesis del neuroblastoma y últimos trabajos en tumor de Ewing y en sus líneas celulares ya que se ha demostrado que es un mediador del gen EWX/FLI1<sup>21</sup>.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de visto macroscópico la forma clásica son tumores con signos de destrucción que inducen lesiones en el órgano primario. En el hueso, órgano primario más común, produce una temprana diseminación perióstica con diseminación a partes blandas. También se observan lesiones grisáceas brillantes, masa lobulada y con zona de necrosis en partes blandas. A nivel microscópico, el sarcoma de Ewing clásico es el prototipo del tumor de células redondas pequeñas, compuesto por extensiones de células redondas ovals de núcleo de apariencia primitiva y escaso citoplasma, núcleo de configuración oval, contornos lisos y suaves, central, y rodeado de un anillo de citoplasma claro, nucléolo incospicuo y cromatina finamente distribuida. Cuando se realización tinciones con PAS (Acido periódico Schiff) es positiva en un 75%<sup>12,13</sup>.

Se han descrito cinco patrones de crecimiento histológico: difuso, lobular, filigrana, pseudorrosetas y endotelial. En el patrón de pseudorrosetas ha sido identificado en un elevado número de casos indicando diferenciación neural. En el tumor neuroectodérmico primitivo periférico, el patrón es diferente, necrosis perivascular, células redondas hipercromáticas y con mínimo citoplasma, actividad mitótica elevado tienden a formar nidos y con formaciones de rosetas principalmente de tipo Homer Wright, aunque también tipo Flexner<sup>22, 23</sup>.

### INMUNOHISTOQUÍMICA

La Vimentina fue el primer marcador definido en el Ewing clásico, en el 80-90% de los casos. Este es un filamento intermedio común a células de origen mesenquimático. Moll, et al, demostraron la positividad para desmoplaquina y citoqueratinas. Así mismo en proporciones diferentes se mostraron positividad para marcadores neurales del tipo de la enolasa neural específica, sinaptofisina, Leu 7 y E-26. Solo es positivo en la proteína glial acida fibrilar del tipo endotelial. El denominado marcador celular de superficie MIC2, se expresa en niveles elevados en la familia de los tumores de Ewing y el Sarcoma de Ewing clásico expresándose en un 90%. El MIC2 es una glicoproteína (también denominada CD99 o p30/32 mic2) localizada en la superficie celular y relacionados con los procesos de adhesión. Pero no es específico para los Tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central<sup>12,13, 21</sup>.

### LOCALIZACIÓN

La localización más frecuentemente involucrando son huesos largos en el Sarcoma de Ewing en el 53%, el sitio más común es fémur seguido de humero y un 47% es proximal.

Dentro de las localizaciones axiales la más frecuente es pelvis en un 45%, seguidas de pared torácica en 34%, región paravertebral o espinal en 12%, cabeza y cuello en menos proporción menos del 12%. Los sarcomas de Ewing extraóseos comprenden un 10%. Solo un 20% de la familia de los tumores de Ewing son Tumor neuroectodérmico primitivo periféricos, su localización más frecuente es axial (74%) en su mayoría en cabeza o cuello (parótida, tiroides) y abdomino-pélvico como riñones, ovario, recto, vesícula biliar, cavidad retroperitoneal, miocardio y mediastino. El tumor de Askin representan el 60% y el 40% se localiza a nivel central<sup>12, 13, 15,16</sup>.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se caracteriza por dolor, palpación de una masa o inflamación y fiebre. El dolor representa el 70 al 95% de los casos, siendo el síntoma principal. También pueden presentarse dolores irradiados especialmente en región pélvica y en cuerpos vertebrales. La palpación de masa se observa en un 60 al 75%, más evidente en extremidades, especialmente distales y en los primarios de pared torácica (Tumor de Askin) En un 20% representa la fiebre y habitualmente nos indica una lesión muy voluminosa con presencia de enfermedad sistémica diseminada o una recidiva tumoral. En un 10-15% de primarios llega a observarse una fractura patológica<sup>12</sup>.

Con cierta frecuencia existe un retraso en el inicio de los síntomas y el diagnóstico. A nivel mundial se observa un retraso en algunas series de hasta 146 días. El tiempo medio de diagnóstico en lesiones periféricas se sitúa en 3 meses, en lesiones pélvicas llega a los 10 meses. En el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, se realizó un estudio en 2012 con población pediátrica oncológica demostró que el retraso del diagnóstico en tumores de tejidos blandos y óseos fueron de 76.6 y 110 días, respectivamente<sup>24</sup>.

### METÁSTASIS

Las vías principales de metástasis es hematógena y la extensión local de enfermedad, la principal localización son los pulmonares en 38% con lesiones nodulares intraparenquimatosas, columna vertebral en 31% y la medula ósea en 31%. Solo en un 20 al 30% de los casos las metástasis son visibles de manera macroscópica. Cuando el primario se encuentra en la pared torácica su diseminación es a nivel del espacio pleural y posteriormente en el parénquima pulmonar. La afectación ganglionar regional es relativamente baja en un 7%, así como la afección hepática o intraabdominal. Menos del 5% es la incidencia afectando el sistema nervioso central<sup>12, 13</sup>.

### EVALUACIÓN

El manejo óptimo para este tipo de pacientes debe de ser con un equipo multidisciplinario.

### EXÁMENES DE LABORATORIO

Debe incluir biometría hemática completa, examen de medula ósea, pruebas de función hepática y renal así como velocidad de sedimentación. También se debe realizar un estudio molecular en sangre periférica y de medula ósea para la detección de células



portadores del transcritto quimérico por PCR. Existe una elevación de LDH la cual en fases evolutiva o en el diagnostico se ha relacionado con mal pronóstico asociado a enfermedad metastásica o a grandes volúmenes tumorales (mayor de 300 cc)

#### ESTUDIOS DE GABINETE

El estudio radiológico convencional se debe realizar ante la sospecha. Buscando de manera intencionada lesiones en diáfisis de huesos largos. Los hallazgos radiológicos convencionales en esta enfermedad son destrucción ósea (75%), masa de partes blandas (64%), formación reactiva de hueso (25%), reacción perióstica lamelar (24%), reacción espicular (20%), esclerosis (16%). Se observan lesiones líticas, permeativas o con datos de lesiones lítico-esclerosas. Es frecuente el desarrollo de una reacción perióstica, lamelar, insuflante denominado en hojas de cebolla. La imagen determinada por la elevación del periostio se denomina triangulo de Codman. También se observa esclerosis pero esta es una reacción secundaria a la infiltración ósea.<sup>12,13, 16</sup>

La tomografía axial computarizada es la técnica donde se busca lesiones a nivel pulmonar y también como seguimiento de la enfermedad. En tanto la Resonancia Magnética es el estudio de elección para el tumor primario y localización de metástasis no pulmonares ya que define la relación del tumor con el cartílago de crecimiento. El Gamagrama óseo con tecnecio 99 metilen difosfato es el isotopo más utilizado para la estadificación.

La confirmación del diagnóstico se sustenta por el estudio anatómo-patológico de una muestra representativa de la pieza tumoral. Se debe enviar el material para estudio con microscopia óptica, electrónica, inmunohistoquímica, citogenética y estudios moleculares<sup>12</sup>.

#### ESTADIFICACIÓN

El sistema TNM es el método de estadificación de neoplasias desarrollada por la AJCC (*American Joint Committee Cancer*) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) la cual unifica criterios para proyectos de investigación para familia de tumores en adultos pero en población pediátrica se clasifica y estadifica como enfermedad localizada o metastásica enumeradas con I, II, III y IV lo cual este último significa que existe metástasis.

#### TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico actual busca la curación del paciente preservando la funcionalidad del segmento corporal afecto y la minimización de efectos secundarios tardíos. El control local de la enfermedad macroscópica es la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la posibilidad quirúrgica y en el campo de la radioterapia. En el control sistémico de micrometastasis se debe dar una pauta de poliquimioterapia cíclica e intensiva. La mezcla del abordaje anterior debe obtener el máximo beneficio terapéutico con el mejor resultado funcional.

## Quimioterapia:

En 1964 se iniciaron en el St. Jude Children Research Hospital los primeros estudios con quimioterapia. Los pacientes fueron tratados con VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida) con o sin adriamicina, a dosis subterapéuticas con una supervivencia del 33%.

El primer estudio intergrupar de Norteamérica, el cual incluyo pacientes de recién diagnóstico de Sarcoma de Ewing localizado, tratados de manera aleatoria con VAC o VAC-doxorrubicina o VAC-doxorrubicina mas radiación pulmonar (15-18Gy). Este estudio demostró la importancia de doxorrubicina en el manejo de pacientes con Sarcoma de Ewing y también el impacto sobre la radiación en todo el pulmón<sup>25</sup>.

El segundo estudio intergrupar incluyo solo pacientes con diagnostico reciente de tumor primario en hueso no pélvico. Los pacientes fueron aleatorizados con uno o dos regímenes de quimioterapia: una de altas dosis por 3 semanas o bajas dosis en régimen restringido en un calendario semanal, todos los pacientes recibieron vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida y dactinomicina, pero los pacientes de régimen restringidos recibieron doxorrubicina menos intensiva. Como resultado fue una mayor sobrevida libre de enfermedad a 5 años mayor del 73% con altas dosis de doxorrubicina<sup>26</sup>.

El tercer estudio llamado INT-0091 de Norteamérica, incluyo en su estudio a pacientes de recién diagnostico con tumor localizado en hueso y metástasis. Los pacientes recibieron en forma aleatoria vincristina/ doxorrubicina/ ciclofosfamida (VDC) por 3 semanas o VDC con ifosfamida/etopósido por 3 semanas. Este estudio demostró resultados superiores con la adición de ifosfamida/etopósido en un 69% contra un 54% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años y en los pacientes con enfermedad metastásica no demostró mejoría en los resultados. Los resultados establecidos en este estudio Norteamericano es el tratamiento estándar para pacientes con Sarcoma de Ewing localizado. Sucesivamente el grupo INT-0154 evaluó la estrategia de intensificación de dosis, aumentando principalmente la dosis de ciclofosfamida e ifosfamida. Desafortunadamente la estrategia no mejoro los resultados. La siguiente estrategia de evaluación fue el Grupo Oncológico Infantil (COG) del protocolo AEWS0031 el cual evaluó la terapia de intensificación mediante la comprensión de intervalos de ciclos de quimioterapia a 2 semanas en vez de 3 semanas, demostró una mejora significativa en 3 años de supervivencia libre de evento. Este ensayo que se encuentra en curso demostró significativamente la actividad del topotecan y ciclofosfamida en Sarcoma de Ewing<sup>27-29</sup>.

El CESS-86 adopto la estratificación de riesgo para el uso de ifosfamida, en esta prueba pacientes con tumores pequeños de extremidades recibieron quimioterapia VACA mientras los pacientes de grandes tumores o axiales recibieron ifosfamida con ciclofosfamida, un total de 301 pacientes fueron incluido en este estudio no aleatorio. Mientras no hubo diferencias estadísticamente significativa entre los dos tratamientos en

un análisis univariado, el análisis multivariado controlado por las diferencias en el tamaño y sitio del tumor demostraron que la quimioterapia VAIA es superior a VACA<sup>30</sup>.

En Europa, ensayos clínicos de grupos cooperativos demostró la actividad de los regímenes que incluyen vincristina doxorrubicina, dactinomicina y ciclofosfamida (VACA). El estudio 2 del grupo EICESS-92 dado los resultados satisfactorios en pacientes con tumor primario pequeño tratado inicialmente con vincristina, doxorrubicina, dactinomicina e ifosfamida (VAIA) siguiendo el curso de estudios con VACA y VAIA, los pacientes con tumor primario grande se agregó etopósido en VAIA. El protocolo de Italia/Escandinavia también confirmó la utilidad del régimen previamente comentado ya que produjo buenos resultados en pacientes con enfermedad localizada. El estudio de Euro-Ewing99, presentó sus resultados preliminares en 2011 en la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, excelentes resultados siguiendo el tratamiento con vincristina, ifosfamida, doxorrubicina y etopósido (VIDE) como quimioterapia de inducción seguido de vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida (VAC) o vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida (VAC) como quimioterapia de consolidación en pacientes con tumores localizados pequeños<sup>31</sup>.

Los pacientes de Sarcoma de Ewing con metástasis continúan siendo una enfermedad con pobre pronóstico. Basados en los estudios INT-0091 y EICESS-92 previamente comentados, Norteamérica realizó el estudio 9457 incorporando topotecan y ciclofosfamida como quimioterapia de intensificación. A pesar de la actividad significativa esta prueba no mejoro los resultados. Otros estudios de series conducidos por grupos franceses y el grupo EURO-Ewing en 2006 realizaron un estudio para pacientes con Sarcoma de Ewing de recién diagnóstico, en hueso, con evidencia de enfermedad metastásica inicial. El objetivo fue determinar el pronóstico de estos pacientes recibiendo terapia mieloblástica con busulfán y melfalán. Los resultados mostraron que los pacientes con una buena respuesta a la quimioterapia de inducción, recibieron la terapia de alta dosis, la tasa estimada 5 años de supervivencia libre de enfermedad fue del 47% +-11%. Los pacientes con enfermedad metastásica ósea en la presentación inicial tuvo una tasa estimado de 5 años de supervivencia libre de enfermedad del 4% +-4%-. Se concluye que la terapia mieloblástica con busulfán y melfalán puede mejorar los resultados para los pacientes de recién diagnóstico con Sarcoma de Ewing metastásico que tiene una respuesta completa o parcial al tratamiento inicial<sup>32</sup>. En un grupo de datos clínicos y preclínicos sustentan el papel de las vías del IGF1R (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1), mTOR (objetivo mamífero de rapamicina), VEGF (factor de crecimiento endotelio-vascular), a pesar de esta evidencia de pruebas clínicas que los incorpora solo están en planeación.

En la actualidad se considera como tratamiento terapéutico estándar del Ewing no metastásico pautas que combinen VAC+Adriamicina (altas dosis) con ifosfamida y VP-16. Combinada con cirugía y radioterapia se ha descrito una sobrevida libre de enfermedad del 82%. Se han descrito un riesgo de leucemia secundaria (leucemias mieloblástica

agudas y síndromes mielodisplásicos) en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia.

## RADIOTERAPIA

La familia de los tumores de Ewing es radiosensible, y es directamente proporcional a la dosis administrada con el volumen del tejido incluido en el campo. El control local obtenido con radioterapia es entre 50 al 80%. Con dosis superiores a 40 Gy se obtienen altos porcentajes de control. Cuando se combina quimioterapia más radioterapia incrementa las tasas de control local de la enfermedad, se encuentran entre el 75% y el 90%. La combinación de quimioterapia y cirugía la sobrevida libre de enfermedad es hasta el 67%. Existe un acuerdo en tratar de manera quirúrgica lesiones de partes blandas o primarios de huesos (costilla, fíbula, huesos de manos y pies). Los pacientes con enfermedad metastásica, en algunas series tienen una supervivencia a tres años inferior al 30%. El tratamiento con VAC Adr+IFX-E más radioterapia de los focos localizados combinada cirugía sobre lesiones resecables, tiene una tasa de curación que no supera el 20%.

Los pacientes con metástasis exclusivas en pulmonar y/o pleura tienen un mejor pronóstico, alcanzando tasas de curación del 30%, el cual debe ser tratado con radioterapia. Las metástasis en hueso o médula ósea tienen una probable curación del 20 al 25%. Pero se han asociado el desarrollo de segundas neoplasias por la radioterapia y estos son el osteosarcoma entre un 5 hasta un 20%.

## FACTORES PRONÓSTICO, RECIDIVA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La sobrevida refleja la proporción de personas vivas o grupo de tratamiento a un tiempo pre-específico luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento que usualmente este tiempo es de 5 años. Este término se emplea principalmente en casos de enfermedades que tiene un mal pronóstico por ocasionar una elevada mortalidad en un periodo determinado, como ocurre en el caso de cáncer.

Entre los factores pronósticos conocidos para esta enfermedad son las localizaciones centrales como cráneo, clavícula, vertebra y costilla, proximales de extremidades y pelvis se asocian con un pronóstico menos favorable. El volumen tumoral también guarda relación con el pronóstico ya que un volumen del primario mayor a 200 ml con una extensión a partes blandas mayor a 1cm o un diámetro mayor de la lesión mayor a 10 cm se han relacionado con un peor pronóstico. También se ha observado que la presencia de fiebre, anemia y valores elevados de LDH son de mal pronóstico, se relacionó con la existencia de una elevada masa tumoral y con enfermedad metastásica. En estudio molecular, se observa un buen pronóstico con la translocación t (11; 22) (IEWS-FL1). Pero se ha asociado un pronóstico desfavorable a la sobreexpresión de la proteína p 53 y la presencia de alteraciones citogenéticas en la t (11:22)<sup>12, 13</sup>.

Entre un 30 y 40% de pacientes presenta recaída de la enfermedad. Las recaídas tardías en un tiempo superior a los 24 meses del diagnóstico, tiene mejor pronóstico que las tempranas (34.9%+- 8-5% vs 5%+-2.8% respectivamente). Las recaídas múltiples, locales y a distancia tienen peor pronóstico de supervivencia a 5 años (12.5% +- 8.3%) que las recaídas locales (21.7% +- 7.8%) o que las recaídas exclusivas a distancia (17.6% +- 6.1%). En pacientes con recidiva local, el tratamiento quirúrgico radical de rescata es el tratamiento que ofrece mayor probabilidad de supervivencia en 5 años (31.4% +-11.6%). La supervivencia a 5 años con el tratamiento a altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas son del 24% +-7%<sup>12, 13,33</sup>. En un estudio del 2013 en un Hospital de la India se analizó la sobrevida libre de enfermedad y los factores pronósticos en 84 pacientes con Tumor neuroectodérmico primitivo en tórax, en un periodo de 8 años. Demostraron que el 31% +-7% tuvo una sobrevida libre de enfermedad a 5 años en el grupo de tumor localizado con una quimioterapia neoadyuvante uniforme<sup>33</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Aun cuando la Familia del tumor neuroectodérmico primitivo presenta una sobrevida pobre, grupos internacionales han instaurado protocolos innovadores de manejo multidisciplinario que conducen al aumento en la expectativa de vida para este grupo poblacional. Es necesario documentar la mortalidad y sobrevida libre de enfermedad de esta entidad, así como la eficiencia del protocolo de tratamiento aplicado en la institución en los casos de tumor neuroectodérmico primitivo, para equiparar nuestros resultados con la terapéutica de quimioterapia internacional.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad cuyo diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo, el tratamiento neoadyuvante, intervención quirúrgica, radioterapia o la combinación de estos tratamientos se hayan realizado en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social:

¿Cuál es la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a cinco años en pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo?

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Analizar la sobrevida en pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad que fueron diagnosticados con alguna neoplasia de la familia del tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del IMSS durante el periodo comprendido entre Enero del 2006 y Diciembre de 2010.

## OBJETIVO ESPECÍFICO

Describir la sobrevida global a 5 años en pacientes pediátricos con neoplasias de la familia del TNEP

Determinar la sobrevida libre de enfermedad a 5 años en pacientes pediátricos con neoplasias de la familia del TNEP.

Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes pediátricos con neoplasias de la familia del TNEP de acuerdo a los siguientes factores:

*Género, Edad, Diagnóstico, Sitio inicial afectado, Estadio inicial, Actividad tumoral en serie ósea metastásica, Actividad tumoral en radiografía de tórax, Infiltración en biopsia ósea, Recaída, Quimioterapia recibida, Número de ciclos de quimioterapia, Uso de radioterapia y Tratamiento quirúrgico*

Comparar los resultados con los reportes en la literatura mundial.



# HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio transversal, observacional no requiere hipótesis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico y comparativo de análisis de supervivencia en el campo del conocimiento clínico.

### UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad diagnosticados con la familia del tumor neuroectodérmico primitivo y el protocolo de tratamiento que recibió en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social entre Enero del 2006 y Diciembre de 2010.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

No requiere cálculo del tamaño de la muestra dado que se trata de un estudio observacional y considerando la baja prevalencia de la enfermedad y el número reducido de pacientes pediátricos con este diagnóstico en el servicio.

### FORMA DE SELECCIÓN

Secuencial simple sin aleatorización bajo las consideraciones anteriores.

### CRITERIOS DE SELECCION

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 0 a 15 años 11 meses cumplidos.
2. Pacientes con diagnóstico histopatológico.
3. Tratamiento establecido en nuestro hospital o en unidades dentro del Instituto finalmente referidos a nuestra unidad para continuar la terapéutica.
4. Pacientes con expediente clínico completo y carnet de quimioterapia, disponible incluso en casos de haber fallecido.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes sin expediente clínico ni carnet de quimioterapia o con expediente incompleto.
2. Pacientes cuyo diagnóstico definitivo fue realizado en hospitales fuera de la institución.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes en quienes no se concrete la recolección de todos los datos para la correcta medición de las variables sea por no encontrar asentada la información en el expediente.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDADES DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Diagnóstico</b>	Es un grupo de tumores malignos derivados de células embrionarias de la cresta neural	Es un grupo de neoplasias malignas derivados de elementos neuroectodérmicos, por su diferenciación se clasifican en: Sarcoma de Ewing, Tumor de Askin y Tumor neuroectodérmico primitivo periférico	Sarcoma de Ewing, Tumor de Askin, Tumor neuroectodérmico primitivo periférico	Cualitativa	Categórica
<b>Protocolo de tratamiento</b>	Sistema o método que se emplea para curar o aliviar una enfermedad	Esquema de radioterapia y/o quimioterapia y/o cirugía local aplicado a un paciente	Radioterapia, Quimioterapia, Cirugía local	Cualitativa	Categórica
<b>Sobrevida Global</b>	El tiempo que transcurre hasta la aparición de un suceso	El tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta el éxito.	Meses	Cuantitativa	Discreta
<b>Sobrevida Libre de enfermedad</b>	El tiempo que transcurre hasta la aparición de un suceso	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y la recurrencia de la enfermedad o recaída	Meses	Cuantitativa	Discreta
<b>Edad</b>	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha	Años	Cuantitativa	Discreta
<b>Género</b>	Unidad sistemática para la clasificación de organismos	Se identificará según se refiera en la encuesta llenada como hombre o mujer	Masculino, Femenino	Cualitativa	Dicotómica
<b>Estadio</b>	Es la clasificación de la extensión y gravedad de una enfermedad	Sistema utilizado para definir el estadio clínico y patológico de la enfermedad	I, II, III y IV	Cualitativa	Ordinal
<b>Región Anatómica afectada</b>	El estudio del cuerpo humano se organiza por regiones siguiendo diversos criterios, primordialmente, una segmentación ordenada (Cabeza, cuello, tórax, abdomen, etcétera)	Es el sitio anatómico donde se localiza el tumor que fue diagnosticado en el paciente	Cabeza, Cuello, Tórax, Abdomen, Pelvis, Genitales, Extremidades superiores, Extremidades Inferiores	Cualitativa	Categórica

**TABLA 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

De los registros de pacientes del servicio se localizaron todos los pacientes con diagnóstico de alguna de las neoplasias del grupo del TNEP durante el periodo de estudio señalado, posteriormente se obtuvieron los carnets de quimioterapia y los expedientes clínicos de los pacientes para realizarla medición de las variables consideradas. Los datos fueron registrados en las hojas de recolección hechas para tal fin (ver Anexo) y seguidamente se vaciaron en una hoja de cálculo con la información codificada. Finalmente la información fue introducida en el programa SPSS 21.0 para su análisis estadístico. Se realizó la estadística descriptiva correspondiente, empleamos frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y distribución para las variables cuantitativas, se construyeron las gráficas más significativas. Se efectuó el análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier, para la supervivencia global el dato para censurado fue la defunción y para la supervivencia libre de enfermedad la presencia de recaída, posteriormente se introdujeron los factores considerados en el estudio para analizar las diferencias en las curvas de supervivencia mediante la prueba log-rank (Mantel-Cox). Se realizaron las gráficas de supervivencia más significativas. Se consideró en todos los casos un nivel de significancia estadística  $p \leq 0.05$  con un intervalo de confianza del 95%.

## PRINCIPIOS ÉTICOS

Considerando que "Todos los procedimientos" estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.No fue necesaria el uso de carta de consentimiento informado.

El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Ética de nuestro hospital siendo aceptado para su realización.

## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### HUMANOS

Médico residente de cuarto año de Pediatría Medica, dos Oncólogos Pediatras y asesor metodológico.

### MATERIALES

Expedientes clínicos y carnets de quimioterapia de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza IMSS

### FINANCIEROS

Se emplearon los recursos financieros que se consumen en nuestra Institución para la atención habitual de los pacientes pediátricos con cáncer.

## **FACTIBILIDAD**

El estudio fue factible de realizar ya que se contó con todas las herramientas y recursos necesarios, financiados por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes, en este caso en particular, en el seguimiento de los pacientes con cáncer y que recibieron tratamiento en alguna de sus modalidades, sin necesidad de solicitar recursos fuera de los considerados en este rubro.

## **BIOSEGURIDAD**

Dentro de los procedimientos realizados para los fines de la investigación no existió alguno que representara peligro alguno para la salud o integridad de los sujetos de estudio o de los investigadores.

# RESULTADOS

## ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se incluyeron en el estudio la totalidad ( $n = 14$ ) de pacientes registrados en el servicio entre el mes de enero de 2006 al mes de diciembre de 2010 con diagnóstico de algún tumor de la familia del Tumor Neuroectodérmico Primitivo. De ellos 7 fueron mujeres (50%) y 7 hombres (50%), con una edad promedio de 9.6 años, una edad mínima de 9 meses y una edad máxima de 15 años 9 meses ( $M = 9.6 \pm 4.8$  años); en mujeres la edad promedio fue de 7.8 años y en los hombres de 11.3 años (ver Figura 3).

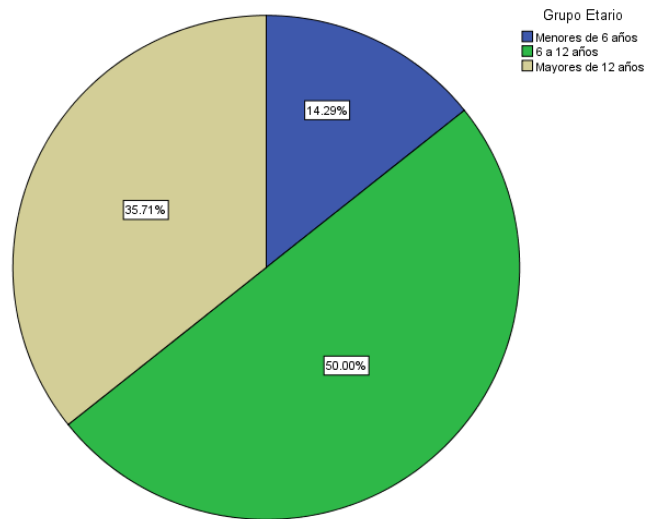


FIGURA 3. PACIENTES SEGÚN ESTADIO EDAD.

Respecto al diagnóstico, se presentaron 7 pacientes con Tumor Neuroectodérmico Primitivo (50%), 5 pacientes con Sarcoma de Ewing (35.7%) y 2 pacientes con Tumor de Askin (14.3%) (Ver Figura 4).

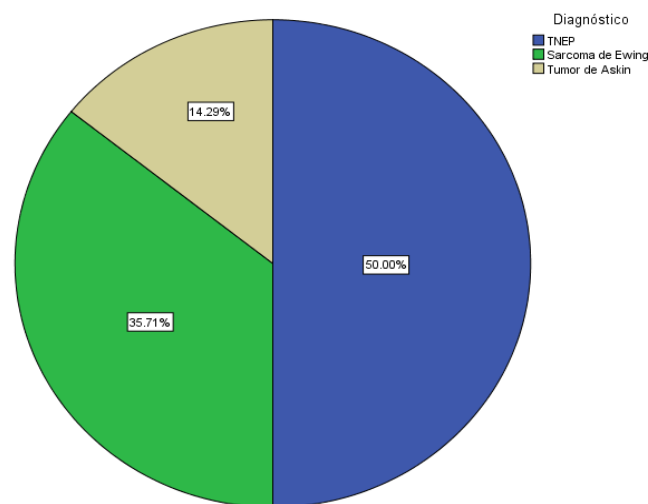
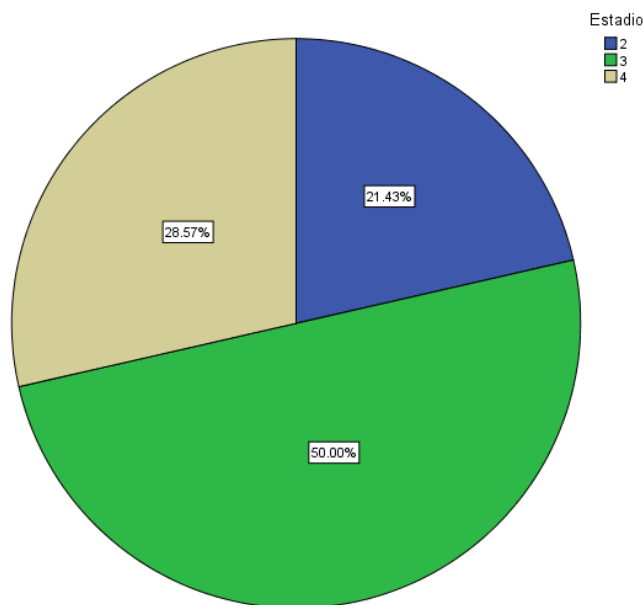


FIGURA 4. PACIENTES SEGÚN DIAGNÓSTICO.

En relación al estadio inicial, 3 pacientes se presentaron con estadio II (21.4%), 7 pacientes en estadio III (50%) y 4 pacientes con estadio IV (28.6%), no hubo pacientes con estadio inicial I (0%) (Ver Figura 5).



**FIGURA 5. PACIENTES SEGÚN ESTADIO INICIAL.**

El sitio primario por regiones anatómicas más frecuente fue en pelvis presentándose 4 pacientes (28.6%), posteriormente en columna 3 pacientes (21.4%), en tórax 3 pacientes (21.4%), en extremidades superiores 2 pacientes (14.3%), en cráneo un paciente (7.1%) y en abdomen un paciente (7.1%).

La serie ósea metastásica se efectuó en todos los pacientes y se observó actividad tumoral en 5 de ellos (35.7%). La radiografía de tórax presentó datos de actividad tumoral en 3 pacientes (21.4%) y la biopsia ósea mostró infiltración en 6 de los 14 pacientes (42.9%), ambos estudios se efectuaron en todos los pacientes.

Respecto al tratamiento todos los pacientes recibieron quimioterapia (100%), de los cuales el tratamiento de primera línea fue ICE en 6 pacientes (42.9%), VACE en 5 (35.7%), VIP en 2 pacientes (14.3%) y VAIA en uno (7.1%). Se observó recaída en 10 pacientes (71.4%) (Ver Figura 6).

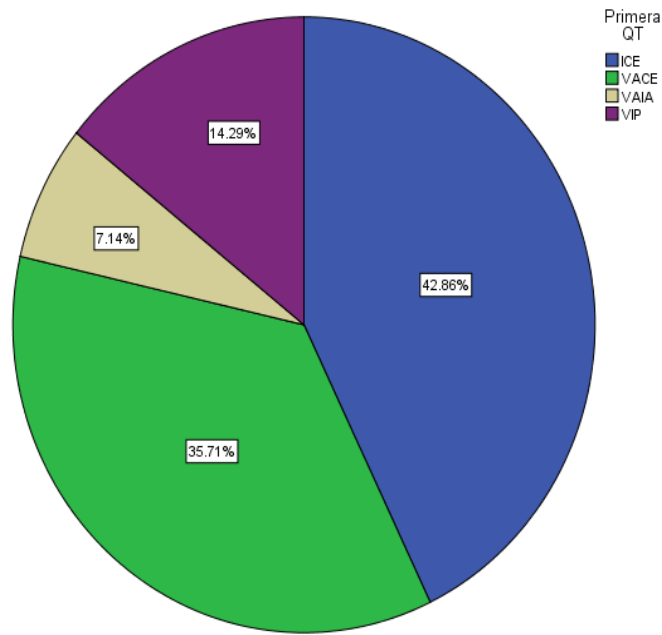


FIGURA 6. PACIENTES SEGÚN QUIMIOTERAPIA INICIAL.

El tratamiento de segunda línea fue VIP en 5 (35.7%), VAIA en 3 (21.4%), CISCA II en 1 (7.1%) y en 1 pacientes se estableció tratamiento paliativo (14.3%) (Ver Figura 7).

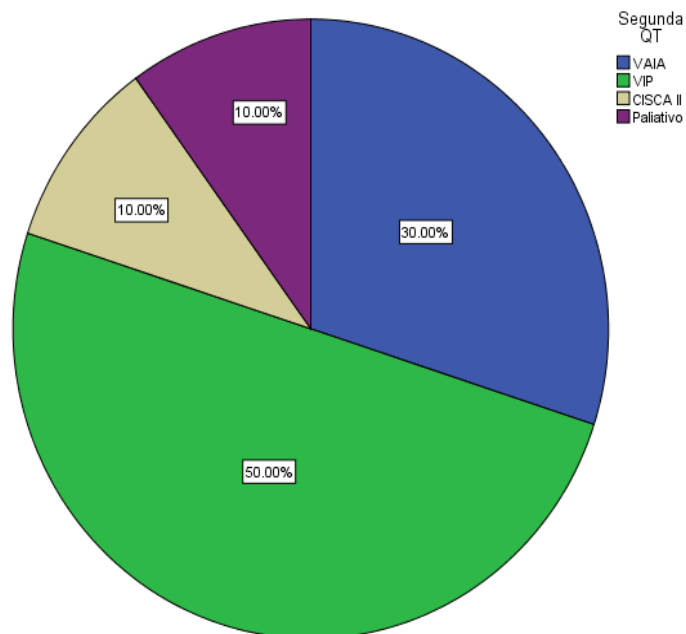


FIGURA 7. PACIENTES SEGÚN 2A QT.

El número de ciclos de quimioterapia empleados fue de 4 a 18 en total con una media de 9.3 ( $M = 9.3 \pm 4.1$  ciclos); en forma agrupada 4 pacientes recibieron menos de 6 ciclos (28.6%), 3 pacientes recibieron de 6 a 11 ciclos (21.4%) y 7 pacientes recibieron más de 12 ciclos (50%) (Ver Figura 8). De los 14 pacientes se utilizó radioterapia en 8 (57.1%) y cirugía en 7 (50%). En el grupo estudiado fallecieron 9 pacientes por lo que la mortalidad fue de 64.3%.

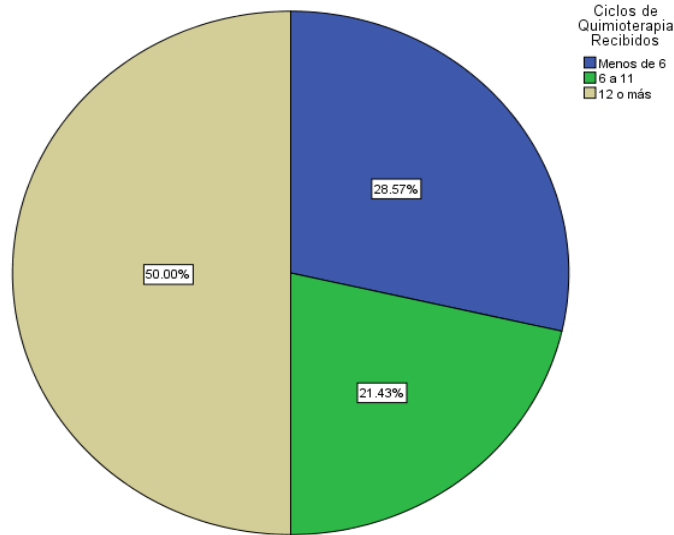


FIGURA 8. CICLOS DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS.

### ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

El tiempo seguimiento de los pacientes fue de 38.2 meses en promedio ( $38.2 \pm 30.6$  meses) con un mínimo de 7.1 a 94.8 meses. La primera defunción ocurrió a los 7.1 meses y la última a los 30.9 meses. Se analizó la supervivencia global por el método de Kaplan-Meier considerando las defunciones como casos censurados, se encontró una supervivencia global mediana de 20.6 meses ( $Me=20.6 \pm 5.8$  meses). De acuerdo a la metodología comentada la supervivencia global a 5 años fue de 35.7% (22.9 – 48.5 IC 95%) (Ver Figura 9).

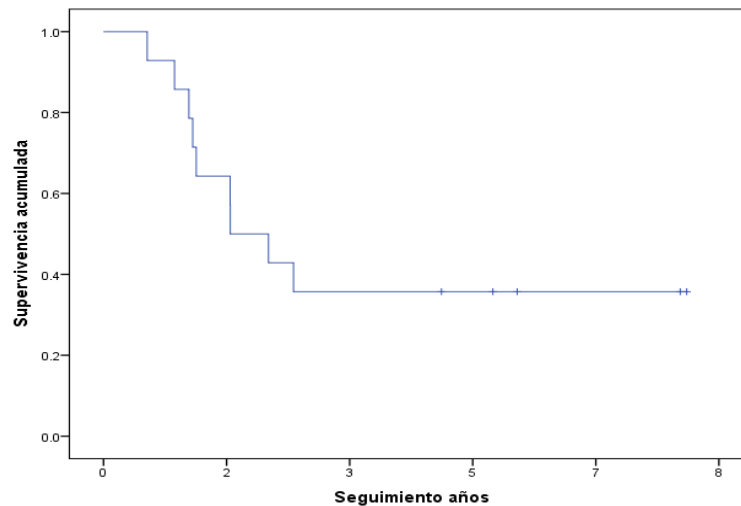


FIGURA 9. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON TNEP.



Se analizaron las diferencias en las curvas de supervivencia global agrupadas por los diversos factores considerados en el estudio, se determinó la presencia de significancia estadística mediante la prueba de log-rank (Mantel-Cox) y una  $p \leq 0.05$  (ver tabla 2). Se observó que las diferencias en la supervivencia fueron estadísticamente significativas para las variables Estadio inicial, Biopsia ósea, Recaída, Quimioterapia inicial y Número de ciclos de quimioterapia recibidos.

<b>Variable</b>	<b>log-rank</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Género</b>	0.01	0.94
<b>Grupo Etario</b>	1.42	0.49
<b>Diagnóstico</b>	1.24	0.54
<b>Estadio Inicial</b>	8.54	0.014*
<b>Sitio Inicial</b>	0.45	0.36
<b>Serie ósea metastásica</b>	0.66	0.42
<b>Radiografía de Tórax</b>	0.17	0.68
<b>Biopsia ósea</b>	11.5	0.001*
<b>Recaída</b>	7.23	0.007*
<b>Quimioterapia inicial</b>	4.60	0.025*
<b>Segunda Quimioterapia</b>	0.21	0.65
<b>Número de ciclos de QT</b>	6.31	0.012*
<b>Radioterapia</b>	0.01	0.93
<b>Cirugía</b>	0.59	0.44

**TABLA 2. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE LOG-RANK PARA DIFERENCIAS EN LAS CURVAS DE SOBREVIVENCIA GLOBAL EN NIÑOS CON TNEP.**

### SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO INICIAL

En este caso se observó una supervivencia global a 5 años del 100% en los pacientes con estadio II, de 28.6% en los pacientes con estadio III y de 0% en pacientes con estadio IV (ver Figura 10).

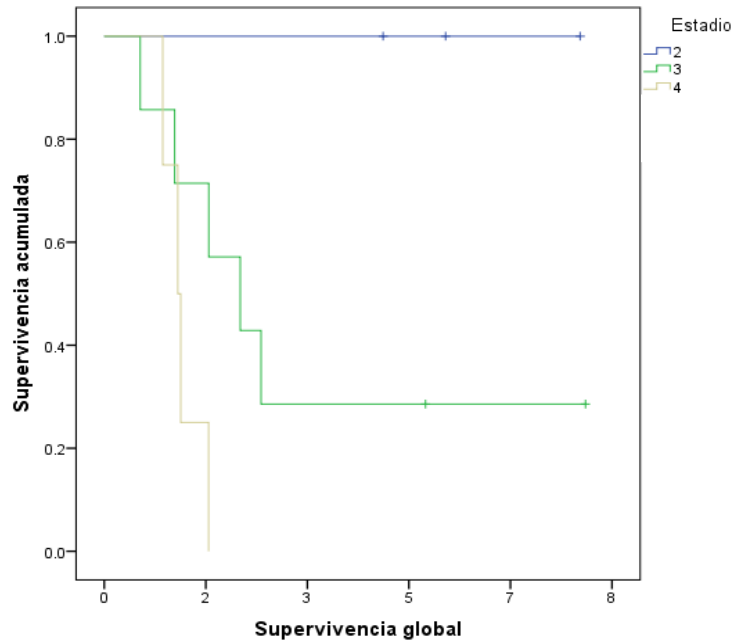


FIGURA 10. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN ESTADIO INICIAL.

### SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN BIOPSIA ÓSEA

La supervivencia global a 5 años fue de 62.5% en pacientes sin datos de infiltración en la biopsia ósea y de 0% en pacientes con datos de infiltración (ver Figura 11).

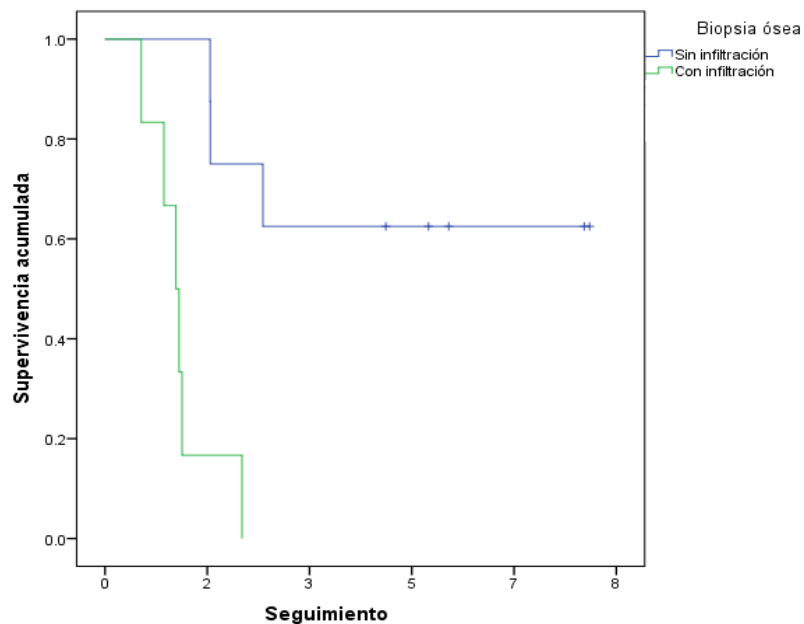


FIGURA 11. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN BIOPSIA ÓSEA.

### SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN RECAÍDA

De acuerdo a las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se observó una supervivencia global a 5 años de 100% en pacientes sin recaída y del 10% en pacientes con recaída (ver Figura 12).

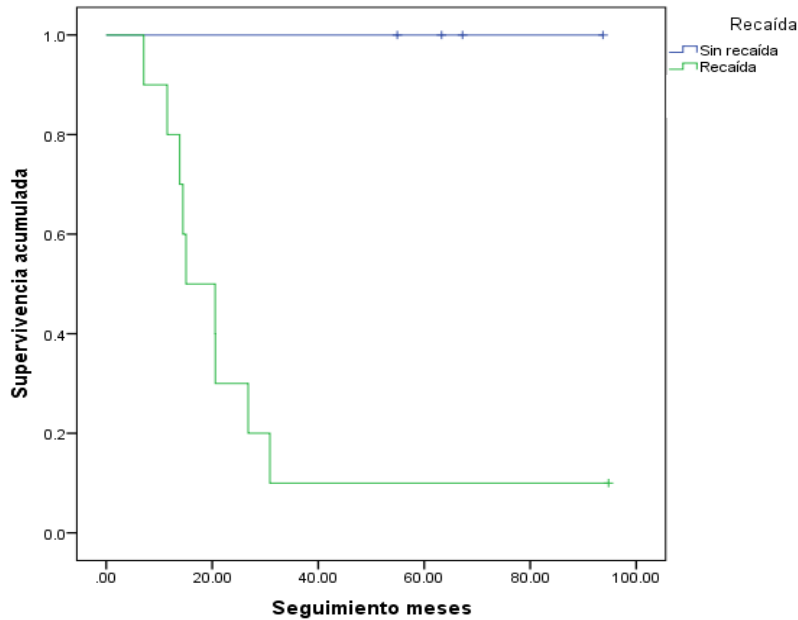


FIGURA 12. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON RECAÍDA.

### SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN QT INICIAL

La supervivencia global a 5 años fue de 100% en pacientes que recibieron VAIA, de 50% en pacientes que recibieron ICE, de 20% en pacientes que recibieron VACE y de 0% en pacientes que recibieron VIP (Ver Figura 13).

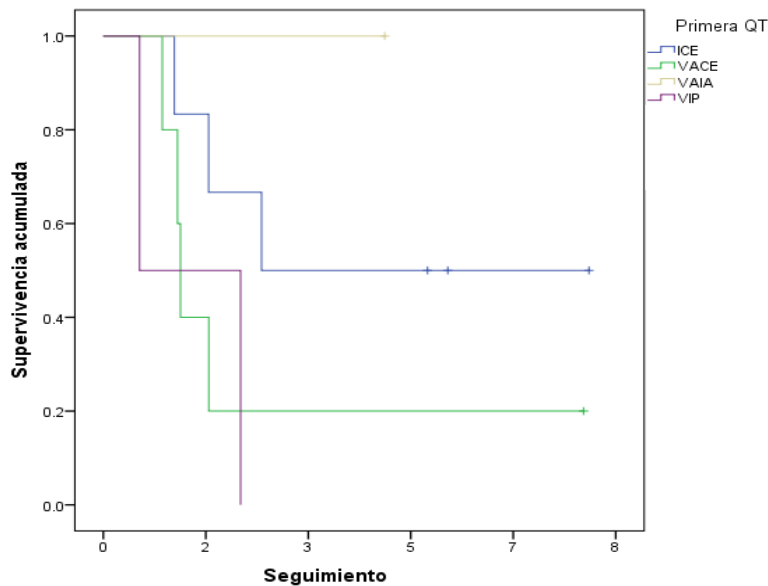


FIGURA 13. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN QT INICIAL RECIBIDA.

## SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN NÚMERO DE CICLOS DE QT

En este caso la supervivencia global a 5 años fue de 14.3% en pacientes que recibieron menos de 12 ciclos y de 57.1% en aquellos que recibieron 12 o más ciclos (Ver Figura 14).

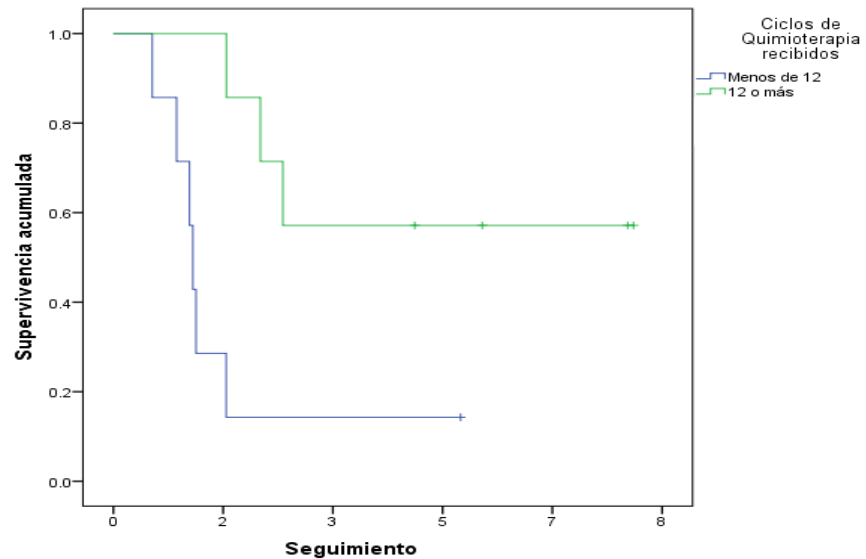


FIGURA 14. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN NÚMERO DE CICLOS DE QT RECIBIDOS.

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

En este caso la primera recaída ocurrió a los 6.6 meses y la última a los 40.9 meses. Se analizó la supervivencia libre de enfermedad por el método de Kaplan-Meier considerando las recaídas como casos censurados encontrándose una supervivencia mediana libre de enfermedad de 14.4 meses ( $Me=14.4 \pm 6.7$  meses). De acuerdo a la metodología comentada la supervivencia libre de enfermedad fue de 23.1% (16.4 – 29.8 IC 95%) (Ver Figura 15).

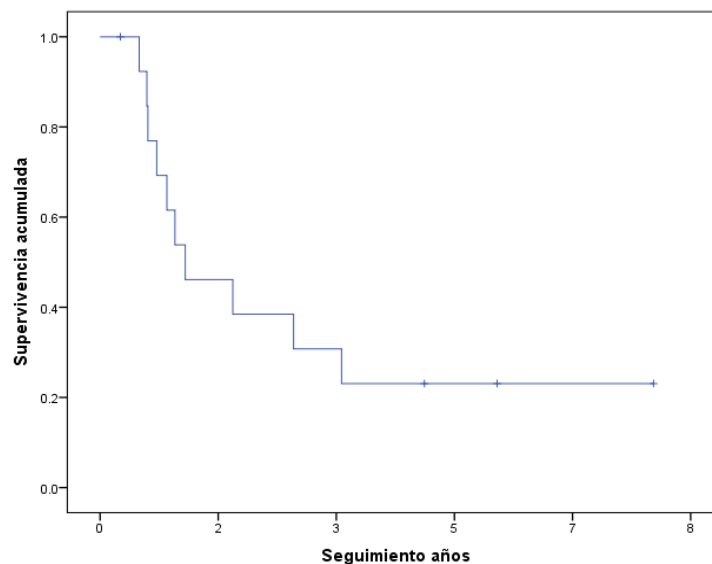


FIGURA 15. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES

Se analizaron las diferencias en las curvas de supervivencia libre de enfermedad agrupadas por los diversos factores considerados en el estudio, se determinó la presencia de significancia estadística mediante la prueba de log-rank (Mantel-Cox) y una  $p \leq 0.05$  (ver tabla 3). Se observó que las diferencias en la supervivencia fueron estadísticamente significativas para las variables Estadio inicial, Número de ciclos de quimioterapia y tratamiento quirúrgico.

<b>Variable</b>	<b>Log-rank</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Género</b>	0.04	0.84
<b>Grupo Etario</b>	0.33	0.85
<b>Diagnóstico</b>	1.44	0.49
<b>Estadio Inicial</b>	16.9	0.001*
<b>Sitio Inicial</b>	0.34	0.98
<b>Serie ósea metastásica</b>	0.55	0.46
<b>Radiografía de Tórax</b>	3.51	0.06
<b>Biopsia ósea</b>	2.95	0.09
<b>Quimioterapia inicial</b>	1.90	0.60
<b>Segunda Quimioterapia</b>	5.10	0.52
<b>Número de ciclos de QT</b>	6.16	0.013*
<b>Radioterapia</b>	0.09	0.77
<b>Cirugía</b>	1.23	0.016*

**TABLA 3. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE LOG-RANK PARA DIFERENCIAS EN LAS CURVAS DE SOBREVIVENCIA EN NIÑOS CON TNEP.**

#### **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN ESTADIO INICIAL**

Se observó una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 100% en pacientes con estadio II, de 0% en pacientes con estadio III y IV (ver Figura 16).

#### **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA.**

En este caso la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 0% en pacientes que recibieron menos de 12 ciclos de quimioterapia y de 42.9% en pacientes que recibieron 12 o más ciclos (ver Figura 17).

### SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 33.3%, mientras que en los pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico fue de 14.3% (ver Figura 18).

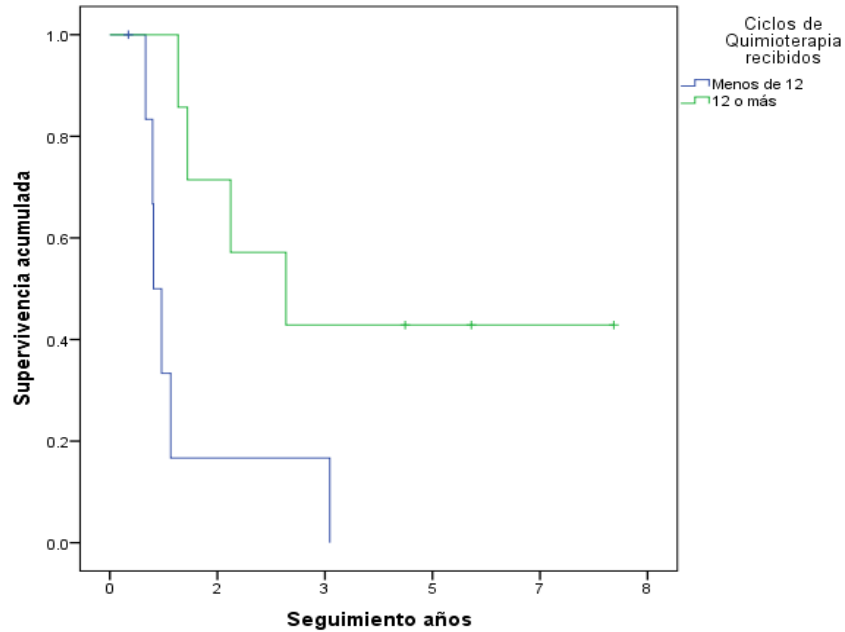


FIGURA 16. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACUERDO A LOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS.

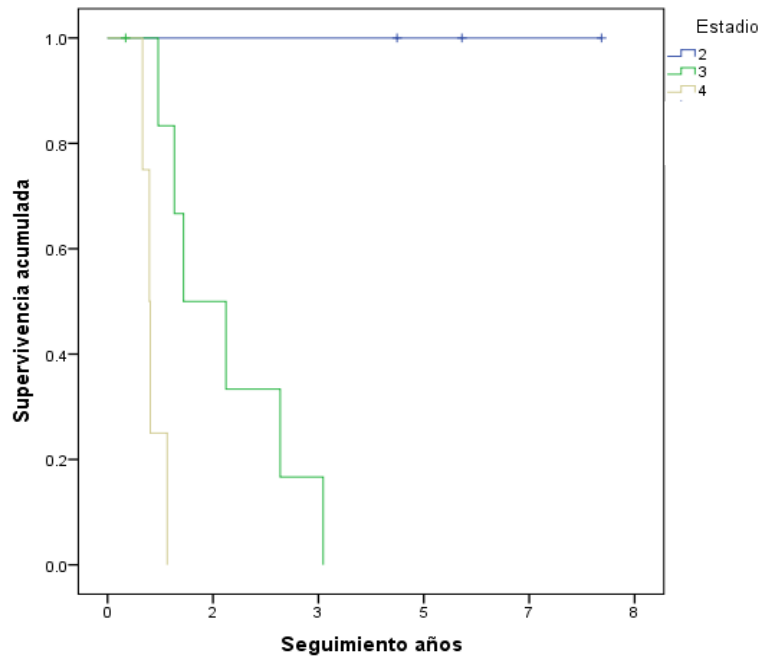
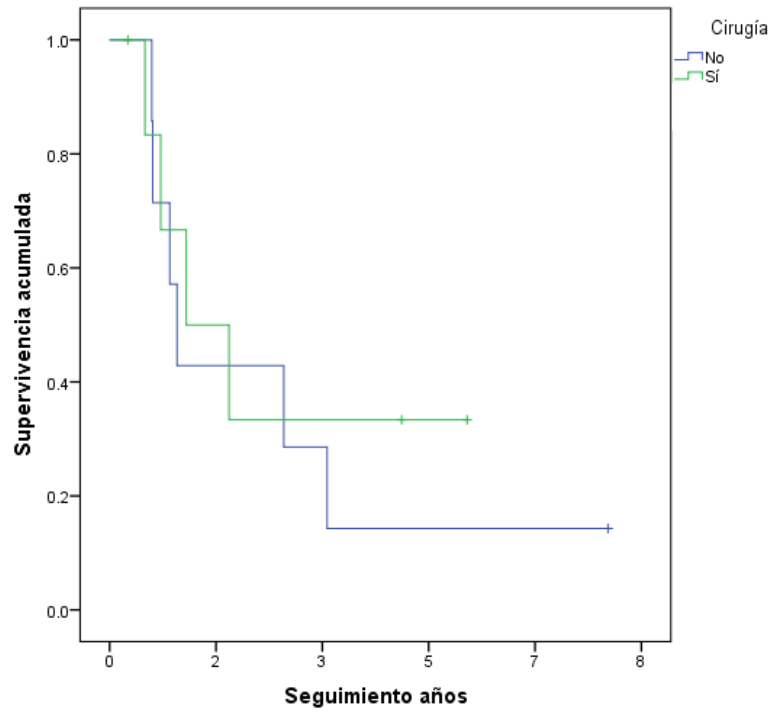


FIGURA 17. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN ESTADIO INICIAL.



**FIGURA 18. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES DE ACUERDO A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.**

## DISCUSIÓN

El Tumor Neuroectodérmico Primitivo representa el 5% de todas las neoplasias infantiles, es un grupo de tumores malignos derivados de elementos neuroectodérmicos con la característica de ser una familia unificada en el diagnóstico a nivel inmunohistoquímico y molecular, se diferencian microscópicamente por tratarse de células redondas pequeñas, siendo un tumor sumamente agresivo. El Sarcoma de Ewing clásico es el más común, después el tumor neuroectodérmico primitivo periférico y finalmente las formas extraóseas. La localización más frecuente reportada en la literatura es en huesos largos y a nivel axial, seguidos de pared torácica y el extraóseo en menor proporción. Aunque las pautas de poliquimioterapia cíclica e intensiva en conjunto con otros abordajes terapéuticos como la radioterapia y cirugía local han obtenido resultados favorables siguen siendo desalentadores para la supervivencia.

El propósito de nuestro estudio fue conocer la sobrevida de los pacientes con neoplasia de la familia del Tumor Neuroectodérmico Primitivo en pacientes atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza IMSS, ya que hasta el momento carecíamos de información relacionada con este cáncer tan conocido por su pronóstico desfavorable.

Se consideró un periodo de seguimiento retrospectivo de 5 años, y desafortunadamente dada la rareza del tumor el grupo se constituyó sólo con 14 pacientes lo cual obstaculizó la posibilidad de análisis estadístico más amplio, independientemente de este posible sesgo nos fue posible determinar diferencias estadísticamente significativas en el análisis de supervivencia por factores.

En nuestro grupo observamos que la relación hombre mujer fue de 1:1 (Hombres 50%, Mujeres 50%) sin observarse predominio de género. El promedio de edad al diagnóstico fue de 9.6 años en ambos géneros; las mujeres con menor edad (7.8 años) que los hombres (11.3 años) en quienes el diagnóstico fue más tardío.

A diferencia de lo reportado a nivel internacional, nuestro estudio presento un mayor número de casos de Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico con el 50% (n=7), seguido del Sarcoma de Ewing con 35.7% (n=5) y del Tumor de Askin con un 14.3% (n=2). En todo el grupo el estadio III fue el más frecuente (50%) seguido del IV con 28.6%, lo que nos hace considerar que el diagnóstico de estos pacientes es en etapas avanzadas de la enfermedad incluso cuando ya hay enfermedad metastásica lo que empobrece el pronóstico. No se encontraron diferencias importantes en la localización del sitio anatómico siendo las principales a nivel axial y huesos largos. Respecto al tratamiento, en nuestro grupo el 57.1% recibió radioterapia y el 50% cirugía, lo que indica que estas modalidades terapéuticas no forman parte del tratamiento en todos los casos.

Respecto a la poliquimioterapia, el estudio Norteamericano (CESS-86) del 2009 demostró que la quimioterapia VAIA fue superior y con mejor supervivencia, corroborado por los



ensayos clínicos Europeos del 2011. En nuestra serie la mayor parte de los pacientes recibieron de primera línea ICE en un 42.9% (n=6), VACE el 35.7% (n=5), VIP el 14.3% (n=2) y VAIA 7.1% (n=1), de todos los protocolos sólo 2 se relacionan con los realizados a nivel internacional (VACE y VAIA). La quimioterapia de segunda línea fue VIP y VAIA con el 35.7% y 21.4% respectivamente, en un paciente se instituyó tratamiento paliativo. Se observó recaída en 10 pacientes representando el 71.4%. En general, ICE y VIP fueron los esquemas más utilizados en primera y segunda línea respectivamente en nuestra serie.

En un estudio realizado por el Grupo Oncológico Infantil del protocolo AEWS0031 Norteamericano en 2003 evaluó la terapia de intensificación en ciclos pequeños y completos (de 2-3 semanas), los cual no se relacionan con los ciclos administrados en nuestra serie ya que se realizan cada 4 semanas y en ocasiones son diferidos por comorbilidades, en el grupo sólo el 50% completó los ciclos de tratamiento.

En el presente estudio, se analizó la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, la primer recaída fue muy temprana, a los 6.6 meses y la última ocurrió a los 40.9 meses; la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 23.1% (16.4 – 29.8 IC 95%). En cuanto a los factores relacionados encontramos que las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier fueron significativamente diferentes al considerar el estadio inicial (p=0.001), el número de ciclos recibido de quimioterapia (p=0.013) y el manejo con cirugía localizada (p=0.016). De acuerdo con el estudio del 2013 en un Hospital de la India se analizó la sobrevida libre de enfermedad con resultados del 31%, siendo menor en nuestro grupo (23.1%).

Respecto a la sobrevida global a 5 años encontramos una tasa de 35.7% (22.9 – 48.5 IC 95%). Además se observaron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de Kaplan-Meier al considerar los factores estadio inicial (p=0.014), biopsia ósea (p=0.001), quimioterapia inicial (p=0.025), el número de ciclos de quimioterapia (p=0.012) y la presencia de recaída (p=0.007). Los pacientes tratados con VAIA demostraron una supervivencia del 100% en contraste con VIP donde la supervivencia global a 5 años fue del 0%. Así mismo los que completaron 12 ciclos obtuvieron más del 50% de sobrevida global a 5 años. Respecto a este estudio la supervivencia global de 5 años en pacientes sin recaída fue del 100% y en pacientes con recaída del 10% lo cual hace que este sea uno de los factores pronósticos más importantes. La mortalidad en nuestra serie fue del 64.3% (n=9), con la primera defunción ocurrida a los 7.1 meses y la última a los 30.9 meses.

Este es el primer estudio en el que se efectúa un análisis de supervivencia en niños mexicanos con neoplasias de la familia del TNEP por lo que se plantea la futura realización de un estudio más amplio mediante el registro prospectivo de los pacientes con este diagnóstico en nuestro servicio.

## CONCLUSIONES

El cáncer infantil tiene una mayor incidencia a nivel mundial, del cual la familia del Tumor Neuroectodérmico Primitivo, representa un mínimo porcentaje de ellos pero con una gran mortalidad que conlleva a una pobre supervivencia ya que es un tumor derivado de células mesenquimales, distinguido por su agresividad en hueso y tejidos blandos. Su diagnóstico definitivo es histo-patológico caracterizado por células redondas pequeñas, PAS positivo. Hoy en día son varios grupos internacionales que han instaurado tratamientos para mejorar su pronóstico.

Este es el primer estudio en el que se efectúa un análisis de supervivencia en niños mexicanos con neoplasias de la familia del TNEP. Como en el resto del mundo se demostró en nuestros casos una tasa de supervivencia global a 5 años es baja (37.5%), pero que dependerá de varios factores como son la localización, recaída local o a distancia y el uso de otras alternativas terapéuticas como la radioterapia y cirugía, ya que en la literatura de acuerdo a los anterior puede variar de un 40% hasta un 5% de supervivencia global.

De acuerdo a la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (23.1%) en comparación con lo descrito mundialmente fue más baja en nuestra serie. Podemos señalar que tres factores intervienen, un estadio inicial III-IV, la presencia de infiltración en la biopsia ósea, la presencia de recaída y menos de 12 ciclos de tratamiento completados se relacionaron con una menor sobrevida.

Además es de gran importancia hacer mención que la quimioterapia que presentó mayor sobrevida fue el esquema VAIA, aunque desafortunadamente no fue el más ampliamente utilizado en los pacientes; por el contrario el esquema VIP se relacionó con la menor sobrevida. Consideramos se debe homologar los protocolos internacionales y adquirirlos en el hospital ya que son pocos los casos tratados con estas poliquimioterapias (VAIA) o como VIDE o VAC+Adriamicina (altas dosis), ifosfamida y VP-16 que es tratamiento exitoso pero no instaurado en nuestros pacientes.

Finalmente, podemos señalar que un diagnóstico en estadios iniciales más tempranos, el uso oportuno de cirugía local, el apoyo terapéutico en la radioterapia, un mejor apego terapéutico y el uso de protocolos de quimioterapia que han demostrado mayor efectividad en la experiencia de grupos internacionales son tareas que deberemos implementar en nuestro servicio para lograr una mayor sobrevida y mejorar el pronóstico de los niños con este tipo de cáncer.

En el futuro, con lo demostrado en nuestro estudio se podrá realizar una investigación considerando factores pronósticos (tamaño del tumor, extensión, HDL, recídas tempranas, pruebas moleculares, entre otros), realizar una comparación de los protocolos, y además, consideramos debemos innovar el tratamiento con busulfán y melfalán considerados mundialmente los más actuales y con una supervivencia mayor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [sitio web]. Agencia Internacional de Registro en Cáncer. Datos de Incidencia Mortalidad y Prevalencia Mundial del 2008. Disponible en <http://globocan.iarc.ft/factsheet.asp>.
2. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades [sitio web]. Programa de registro de Cáncer Estados Unidos. Grupo de Trabajo sobre Estadísticas de Cáncer. Atlanta. Departamento de Salud y Servicios Humanos, Instituto Nacional del Cáncer. Estadística de Cáncer en Estados Unidos. 2005-2009. Incidencia y Mortalidad en Cáncer. Disponible en [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs).
3. Fajardo A, Mejía JM, Hernández LC, et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. Pan Am J Public Health 1999; 6(2): 75-88.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS) [sitio web]. Agencia Internacional de Registro en Cáncer. Datos de Incidencia Mortalidad y Prevalencia Mundial del 2008. Disponible en [http://globocan.iarc.ft/age-specific\\_table\\_r\\_html.asp](http://globocan.iarc.ft/age-specific_table_r_html.asp).
5. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades [sitio web]. Grupo de Trabajo sobre Estadísticas de Cáncer. Estadísticas de cáncer en Estados Unidos: 1999-2009 Reporte de Incidencia y Mortalidad: Departamento de salud y Servicios Humanos. Instituto Nacional de Cáncer. Disponible en [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs).
6. Organización Mundial de la Salud (OMS) [sitio web]. Agencia Internacional de Registro en Cáncer. Datos de Incidencia Mortalidad y Prevalencia en la Unión Europea del 2008. Disponible en [http://globocan.iarc.ft/age-specific\\_table\\_r\\_html.asp+WHO+Europe+region](http://globocan.iarc.ft/age-specific_table_r_html.asp+WHO+Europe+region).
7. Fajardo A, Juárez S, González G, et al. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; 45 (6): 579-592.
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Censo de Población y Vivienda 2010. Disponible en [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx).
9. Aldo Allende-López, Arturo Fajardo-Gutiérrez. Historia del registro del cáncer en México, resultados globales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (Supl 1): 27-32.
10. Juárez-Ocaña S, Mejia-Aranguré JM, Rendón-Macias ME, Kauffman-Nieves A, Yamamoto-Kimuro LT, Fajardo Gutierrez A. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo de 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. Gac Med Mex 2003; 139(4): 19-29.
11. Enrique Rendón-Macias, Juan Manuel Mejía-Aranguré. Epidemiología del cáncer en niños. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (Supl 1): 43-70
12. Imbach Paul, Kuhne Thomas, Arceci Robert J. Pediatric Oncology. Springer, 2011; 2da edición: 161-165.
13. Iwamoto Yukihide, Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma. Jpn J Clin Oncol 2007;37 (2) 79-89.

14. Beleverly A, Teicher MD, Rebecca G. Bagley, Cecile Rouleau, Ariel Kruger, Yi Ren, Leslie Krutzberg. Characteristics of human Ewing/PNET sarcoma models. *Ann. Saudi Med.* 2011 Marzo-Abril;31(2):174-182.
15. Laskar S, Nair C, Mallik S, Bahl G, Pai S, Shet T, Gupta T, Arora B, Bakshi A, Pramesh CS, Mistry R, Qureshi S, Medhi S, Jambhekar N, Kurkure P, Banavali S & Muckaden MA. Prognostic factors and outcome in Askin-Rosai tumor: a review of 104 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jan 1;79(1):202-7.
16. Xue Dou, Hongjiang Yan, Renben Wang. Treatment of Askin: A case report and review of the literature. *Oncology Letters* 2013;6:985-988.
17. Sánchez Prieto, R, Alvala D., Palomino T. et al. An association between viral genes and human oncogenic alterations: the adenovirus E1A induces the Ewing tumor fusión transcript EWS-FLI1. *Nat Med*, 1999;5:1076-1079.
18. Kampman WQ, Kros JM, De Jong TH, Lequin MH. Primitive neuroectodermal tumor (PNETs) located in the spinal canal; the relevance of classification as central o peripheral PNET. *Neuro Oncol* 2006; 77: 65-72.
19. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker J, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ, Aurias A & Thomas G. The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994; 331:294-299.
20. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995; 75:203–210.
21. Laura Christensen, Jay Joo, Sean Lee<sup>1</sup>, Daniel Wai, Timothy J. Triche<sup>2</sup>, William A. May. FOXM1 is an Oncogenic Mediator in Ewing Sarcoma. *PLoS ONE.* January 2013; 8(1): e54556.
22. Cheryl M. Coffin, MD, Amy Lowichik, MD, PhD, and Holly Zhou, MD. Treatment effects in Pediatric soft tissue and bone tumor. Practical consideration for the Pathologist. *Am J Clin Pathol* 2005;123: 75-90.
23. Rajesh Kumar Ghanta, Kalyan Koti, Venkata Sateesh K. Ghanta<sup>2</sup>, Ramesh Teegala. Intracranial metastasis from primary spinal primitive neuroectodermal tumor. *Asian Journal of Nuerosurgery.* 2013;8(1):42-47.
24. Felix Castro JM, Fuentes Granados I. Retraso en el diagnóstico de cáncer en niños y adolescentes del Hospital General del Centro Medico La Raza, IMSS. 2012. Tesis para obtención de grado.
25. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr et al. Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study, *J Clinic Oncol* 1990;8(10):1664-74.
26. Burger EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA et al. Multimodal therapy for the management of non-pelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *J Clinic Oncol* 1990;8(9):694-701.
27. Grier HE, Krailo MD, 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(8):694-701.

28. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide- a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2873-6.
29. Granowetter I, Womer R, Devidas M e al. Dose-intensified compared with estándar chemotherapy for non-metastatic Ewing's sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:2536-41.
30. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS86. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1818-29.
31. Paulussen M, Craft AW, Lewis I et al. Results of the EICESS-92 study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment –cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard- risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4385-93.
32. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by Societé Francaise des L'Énfant. *J Clin Oncol* 2006;24:3997-4002.
33. Bivas Biswas, MD, Sandeep Agarwala, MD, Nutan Kumar Shukla, MD, Suryanarayan Deo, MD, Dayanand Sharma, MD, Sanjay Thulkar, MD, Sreenivas Vishnubhatla, MD, and Sameer Bakhshi, MD. Evaluation of Outcome and Prognostic Factors in Thoracic Primitive Neuroectodermal Tumor: A Study of 84 Cases. *Ann Thorac Surg* 2013;6:1-9.

Anexo

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL – ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Supervivencia en pacientes pediátricos con Neoplasias de la Familia del Tumor  
Neuroectodérmico Primitivo**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_  
Género: F \_\_\_\_ M \_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ kg

**DIAGNOSTICO INICIAL:** \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_ Estadio inicial: \_\_\_\_\_

Región Anatómica afectada: \_\_\_\_\_

Actividad tumoral en:

Radiografía de tórax	SI ____	NO ____
Serie Ósea Metastásica	SI ____	NO ____
Biopsia ósea	SI ____	NO ____

Fecha de inicio quimioterapia: \_\_\_\_\_

**ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA :** \_\_\_\_\_

No. De Ciclos recibidos: \_\_\_\_\_ Fecha de Último ciclo: \_\_\_\_\_

RECAIDA SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Fecha de recaída: \_\_\_\_\_

Esquema de quimioterapia: \_\_\_\_\_

No. De Ciclos \_\_\_\_\_ Fecha de Último ciclo: \_\_\_\_\_

RADIOTERAPIA: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ CIRUGIA: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

**ESTADO ACTUAL:**

Vigilancia: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

Defunción: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_