



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ANÁLISIS DE LOS TUMORES DE LA FAMILIA DEL
SARCOMA DE EWING. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA DEL INP.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. SANDRA YADIRA REYES GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

ASESOR DE TESIS
DR. RODOLFO RAFAEL RODRÍGUEZ JURADO



MEXICO D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

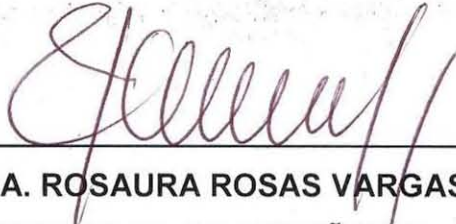
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

TITULO DE LA TESIS:

ANÁLISIS DE LOS TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA DEL INP.



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. CECILIA RIDAURA SANZ
PROFESOR TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD EN
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. RODOLFO RAFAEL RODRÍGUEZ JURADO
TUTOR DE TESIS

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	4
EL CANCER EN NIIÑOS.....	5
TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS.....	6
TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING.....	7
METODOLOGÍA.....	10
DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES.....	11
VARIABLES OPERACIONALES.....	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
RESULTADOS.....	12
PRESENTACIÓN POR EDAD Y SEXO.....	16
PRESENTACIÓN POR LOCALIZACIÓN.....	18
DISTRIBUCIÓN.....	19
ANÁLISIS MORFOLÓGICO.....	20
PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO.....	28
IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	31
LA FUSIÓN DE LOS GENES CIC-DUX4.....	31
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	35

INTRODUCCIÓN

EL CANCER

La palabra cáncer se utiliza en general, para denominar a un conjunto de neoplasias malignas de origen epitelial, mesenquimal (sarcomas) y hematológico. Esta entidad, mediante un proceso de carcinogénesis involucra diferentes mutaciones en protooncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y microRNAs así como cambios epigenéticos, con el fin de conferirle un fenotipo maligno a un clon celular es decir, adquiere la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmune y dar metástasis a otras partes del cuerpo.⁽¹⁾ En la actualidad, esta es una enfermedad genética multifactorial, considerada un problema de salud pública mundial; es la causa principal de muerte en países desarrollados y la segunda en países en desarrollo.⁽²⁾

Aunque la etiología de estas neoplasias no ha sido completamente determinada, se ha avanzado en los últimos años en el conocimiento de los factores que la producen, condicionan o se asocian con su aparición. Múltiples estudios epidemiológicos, clínicos, y de biología molecular, han contribuido a la identificación de sustancias químicas, virus, genes y agentes físicos que actúan como carcinógenos. Por otra parte, se han establecido condiciones particulares en el huésped, como las diferencias ambientales, hormonales, de resistencia inmunológica y hereditaria, que aumentan la susceptibilidad de padecer cáncer.⁽³⁾

En general, el cáncer es más común en adultos, sin embargo también puede presentarse en la niñez pero existen diferencias. Los principales grupos de cáncer en el adulto son carcinomas mientras que en la infancia son leucemias, linfomas y sarcomas ⁽⁴⁾, por lo tanto la forma de agruparlos para estudiarlos es diferente. En niños se utiliza la “Clasificación Internacional para el cáncer en los niños” basada en la histología de los tumores y consta de 12 grupos. ⁽⁴⁾ (Tabla 1)

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL PARA EL CANCER EN LA NIÑEZ	
I	Leucemia
II	Linfomas
III	T. del Sistema Nervioso Central
IV	Neuroblastoma y otros T. del S. Nervioso Central
V	Retinoblastoma
VI	T. Renales
VII	T. Hepáticos
VIII	T. Óseos
IX	T. de Tejido blando
X	T. de Células Germinales
XI	Carcinomas y otros T. Epiteliales
XII	Varios e Inespecíficos

T: Tumores

EL CANCER EN NIÑOS

A pesar del bajo porcentaje que representa el cáncer pediátrico en comparación con el cáncer total de un país, es importante su estudio ya que es responsable del mayor número de años de vida potencialmente perdidos, además del compromiso emocional que provoca a los pacientes y a sus familiares ya que se asocia a un mal pronóstico, inmenso sufrimiento y muerte inminente.^(5,6)

El análisis de frecuencia de las neoplasias malignas en niños han reportado que en Canadá, Estados Unidos y Europa, los tres tipos de cáncer más comunes son leucemias (30-37%), tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC) (18-27%) y

linfomas (7-12%)^(1,2), mientras que en América Latina el orden de frecuencia es distinto, en primer lugar encontramos las leucemias (27-44%), seguidas de los linfomas (13-22%) y en tercer lugar los TSNC (10-19%). En otros países como Nigeria, Malawi y Egipto los linfomas son las neoplasias más frecuentes.⁽⁷⁻¹⁰⁾

En México, el cáncer en niños de 0 a 18 años se ha convertido en un creciente problema de salud (con una incidencia de 122 nuevos casos/millón de habitantes /año) y ocupa además el segundo lugar de mortalidad en personas de 4 a 15 años de edad; esto a su vez ha ocasionado el incremento en los recursos financieros para la atención del niño con cáncer⁽¹¹⁾; la incidencia de todos los tipos de cáncer en la infancia representa el 5% de todos los padecimientos malignos de la población en general, etapa en la que al contrario de la población adulta la neoplasia más frecuente es la leucemia aguda seguida por linfomas y posteriormente tumores sólidos.^(4,11)

Así, los estudios de frecuencia de cáncer en niños son similares a lo ya reportado en donde, las leucemias son las más frecuentes con un 46.1% seguidos de los TSNC con 11.6% y los linfomas con 11.4%, posteriormente los tumores de células germinales con 6.5% y los tumores de hueso con 5.7%.^(12,13)

Se ha observado que las leucemias son la causa principal de muerte por alguna neoplasia en niños seguidas de los TSNC, los tumores óseos, los tumores de tejidos blandos, el retinoblastoma, los tumores hepáticos.⁽¹⁴⁾

TUMORES DE TEJIDO BLANDO

Los Sarcomas, son neoplasias mesenquimales poco comunes pero diversas que se originan de múltiples linajes (hueso, cartílago, tejido conectivo, músculo, tejido adiposo, nervio periférico, tejido fibroso o relacionados) y van desde indolentes hasta altamente invasivas y metastásicas.⁽¹⁵⁾

De acuerdo a los datos de sobrevivencia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional de Cáncer en EUA, los tumores de tejido blando constituyen cerca del 1% de nuevas neoplasias malignas diagnosticadas cada año. Sin

embargo, hay muchos tipos histológicos y cada uno de los tipos de sarcoma son extremadamente raros.⁽¹⁶⁾

En nuestro país la frecuencia de los sarcomas de tejidos blandos (STB) se ha reportado entre el 5.2 % al 7% del total de los tumores infantiles, con una incidencia de 32 casos nuevos al año.^(13,17)

En un estudio de Juárez-Ocaña *et al.* se reporta la frecuencia de neoplasias en niños tratados en el IMSS, en donde los sarcomas de tejidos blandos presentaron una frecuencia del 5.2% (89 casos) del total de neoplasias, dentro de los cuales el rhabdomyosarcoma y el sarcoma embrionario fueron los más frecuentes, mientras que los sarcomas inespecíficos fueron los menos comunes, con una frecuencia del 2.2% (2 casos).⁽¹³⁾

El rhabdomyosarcoma, un tumor del músculo estriado, es el STB más común en niños de 0 a 14 años y representa 50% de los tumores en este grupo etario, los STB restantes se conocen por lo común como STB no rhabdomyosarcomatosos y representan cerca de 3% de todos los tumores infantiles.^(18,19)

En conjunto, los sarcomas con alteraciones genéticas simples son sarcomas asociados a translocaciones; estos tumores surgen de novo. La mayoría de las fusiones génicas resultantes de estas translocaciones específicas codifican factores de transcripción quiméricos que causan la disregulación transcripcional de los genes blanco. Sin embargo los sarcomas con cariotipos complejos, surgen de una forma menos agresiva y evolucionan por discretos estadios de progresión.⁽¹⁵⁾

TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING

El Sarcoma de Ewing, es el segundo sarcoma originado en hueso y el tercero más común de los STB.^(18,20) Inicialmente fue descritos en hueso y posteriormente se integraron otras neoplasias de morfología similar; estos corresponden a los Tumores de la Familia del Sarcoma de Ewing (TFSE) Ewing/TNEP.⁽²⁰⁾ En México comprenden cerca del 4% de los tumores pediátricos y en el Hospital infantil de México Federico Gómez representa la 10° neoplasia en frecuencia con un promedio de 5 a 6 casos al año.⁽¹¹⁾

Este tipo de sarcoma tiene una variedad de localizaciones, se han descrito en hueso, tejidos blandos, vísceras y piel; típicamente se presenta en adolescentes y adultos jóvenes; se calcula que la presentación ósea abarca 60% y la extraósea o de tejidos blandos 40%. La presentación ósea comprende extremidades distales y proximales (52%), pelvis (20%), tórax (20%) y espina dorsal y cráneo (8%); en la presentación extraósea los sitios más comunes son tronco (32%), extremidades (26%), cabeza y cuello (18%), retroperitoneo (16%) y otros en 8%. Las manifestaciones clínicas suelen relacionarse con el sitio primario de afección siendo común el dolor e inflamación ⁽²⁸⁾. Histológicamente, el sarcoma de Ewing se presenta como una neoplasia uniformemente indiferenciada, de apariencia densamente celular y señalada como el prototipo de las neoplasias de “células pequeñas redondas y azules”. ⁽²¹⁾

La técnica de inmunohistoquímica es la más ampliamente aplicada para confirmar el diagnóstico de tumores de la familia de Ewing y/o para excluir otras neoplasias de células redondas de apariencia similar.

El diagnóstico de los STB de la edad pediátrica es un desafío debido a la rareza y similitudes morfológicas que presentan. Sin embargo, el uso de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de los TFSE ha ayudado a excluir otras neoplasias de células redondas de apariencia similar a las de estos tumores⁽²⁰⁾; los avances en el análisis aunado al uso de anticuerpos altamente específicos y sensibles como MyoD1 y miogenina de RMS e INI1 de tumor rabdoide y recientemente, el uso de pruebas genéticas moleculares complementa el examen por microscopio óptico clásico y refina el capacidad de llegar a un diagnóstico de la mayoría de los pacientes jóvenes que presentan este tipo de neoplasia.⁽²²⁾

No obstante la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) empleada para determinar la presencia de translocaciones en el gen EWS además de RT-PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa con Transcriptasa Reversa) también han emergido como una herramientas accesoria importantes y pueden ser esenciales en un caso equívoco.⁽²⁰⁾

La histología permanece incierta ya que estos tumores pertenecen al grupo de neoplasias de células pequeñas, redondas y azules y se considera el tumor

fenotípicamente menos diferenciado⁽²⁸⁾ con células con un potencial limitado de diferenciación neural y en el contexto del diagnóstico molecular con diversas translocaciones identificadas.⁽²⁰⁾ Los TFSE presentan una anomalía cariotípica única, que resulta de la expresión de una proteína quimérica EWSR1-FLI1 (t(11;22)(q24;q12), esta translocación está presente en el 85-90% de estos tumores. Se han descrito otras translocaciones en esta clase de tumores como EWS-ERG t(21; 22)(q22; q12), EWS-ETV-1 t(7;22)(p22; q12), EWS-E1AF (17, 22)(q12; q12), EWS-FEV t(2; 22)(q33; q12).²⁰ Adicionalmente, se han reportado otras fusiones poco frecuentes: t(4;19)(q35;q13), t(15;19) (q13;q13) Tabla 2.

TABLA 2.

TRANSLOCACIÓN	PRODUCTO DE FUSIÓN	DE FRECUENCIA (%)
t(11;22)(q24;q12)	FLI1-EWSR1	85
t(21;22)(q22;q12)	ERG-EWSR1	5–15
t(7;22)(p22;q12)	ETV1-EWSR1	<1
t(17;22)(q12;q12)	E1AF-EWSR1	<1
t(2;22)(q33;q12)	FEV-EWSR1	<1
t(20;22)(q13;q12)	NFATC2-EWSR1	<1
t(6;22)(p21;q12)	POU5FI-EWSR1	<1
t(4;22)(q31;q12)	SMARCA5-EWSR1	<1
inv(22)(q22q22)	ZSG-EWSR1	<1
t(1;22)(p36.1;q12)	ZNF278-EWSR1	<1
t(2;22)(q31;q12)	SP3-EWSR1	<1
t(16;21)(p11;q22)	ERG-FUS	<1
t(2;16)(q35;p11)	FEV-FUS	<1
t(4;19)(q35;q13)	CIC-DUX4	<1*

*Tomado de: Rakheja D, Translocation (4,19)(q35;q13.1) Associated Round Cell Sarcoma: Report of a case an Review of the Literature ⁽²³⁾**Modificado de: Olga Blau, Molecular investigation of Ewing Sarcoma: about detecting translocations ⁽²⁴⁾

A pesar del avance en el uso de herramientas para el diagnóstico que permite la identificación de subtipos de sarcoma, aproximadamente el 5% de los sarcomas continúa siendo inclasificable. Estos tumores, denominados sarcomas de tejido blando indiferenciado no muestran diferenciación de linaje específico y ningún perfil histológico o inmunohistoquímico bien establecido. Por otra parte, los cariotipos de estos sarcomas son en gran medida variables, algunos tumores presentan un genoma muy complejo. Estos tumores fueron originalmente designados como "sarcoma de células redondas pequeñas, tipo indeterminado, una definición que destacó tanto por su la naturaleza mesenquimal primitiva y la incapacidad de identificar un linaje específico. Debido al reconocimiento de su variabilidad morfológica, se agrupan bajo el término genérico de "sarcoma indiferenciado".

Con las emergencias de nuevas técnicas diagnósticas, se hace necesario el ajuste de las Instituciones de Salud a la tecnología disponible para brindar una mejor asistencia y realizar el diagnóstico oportuno con una correcta correlación en base a la clínica, para el tratamiento correcto de estas neoplasias infantiles.

Por ello, es necesaria la revisión de los tumores de la familia de los sarcomas de Ewing y sarcomas de células redondas azules, para su agrupación bajo las características morfológicas descritas en estas neoplasias y su posterior revaloración bajo criterios diagnósticos adicionales en los cuáles el análisis molecular podría jugar un papel importante que modifique el tratamiento y pronóstico de este tipo agresivo de cáncer infantil.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal, observacional, ambispectivo y descriptivo del material recolectado del mes de enero del 2000 hasta el mes de diciembre del año 2012 (13 años) en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Pediatría.

Para la realización del estudio se incluyeron todos los diagnósticos emitidos en el Departamento que formaran parte de los Tumores de la Familia del Sarcoma de Ewing; todos los que contaban con preparaciones histológicas con tinción de hematoxilina y eosina, así como bloques de parafina.

La muestra fue a conveniencia, incluyendo todos los casos en el período de estudio citado.

Definición operativa de las variables.

¿A qué le llamamos Sarcoma de células redondas primitivo?

Es una neoplasia maligna compuesta por nidos de células de tamaño pequeño, escaso citoplasma mal delimitado, núcleo redondo central hipercromático; poca cohesividad y alto índice mitótico.

Los criterios de inclusión para los sarcomas de Ewing: Que hayan representado reto diagnóstico por características morfológicas y perfil inmunohistoquímico. Sarcomas de Ewing periféricos en tejidos blandos y hueso de extremidades superiores e inferiores.

Variables operacionales

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento	Cuantitativa continúa	Años
Género	Características biológicas para diferenciar entre hombres y mujeres	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino

Localización	Parte del cuerpo en donde se localizó el tumor en el momento del diagnóstico.	Cualitativa	Cabeza y cuello Tórax Abdomen Miembros superiores Miembros inferiores
Inmunohistoquímica	Marcadores para el diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos de células pequeñas indiferenciado	Ordinal	de + a ++++
CD99			
Vimentina			
Ki67			
Sinaptofisina			
ENS			
FLI-1			
Otros			

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para resumir los datos encontrados. La edad se resume con media y desviación estándar en caso de tener distribución normal o mediana, mínimo y máximo en caso de no tenerla. El resto de las variables son categóricas y se resumen con frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Dentro del periodo citado se identificaron todos los casos con diagnóstico de Sarcoma de Ewing/Tumor Neuroectodérmico Primitivo (TNEP) en hueso y tejidos blandos, los cuales se resumen en total en la Tabla 3.

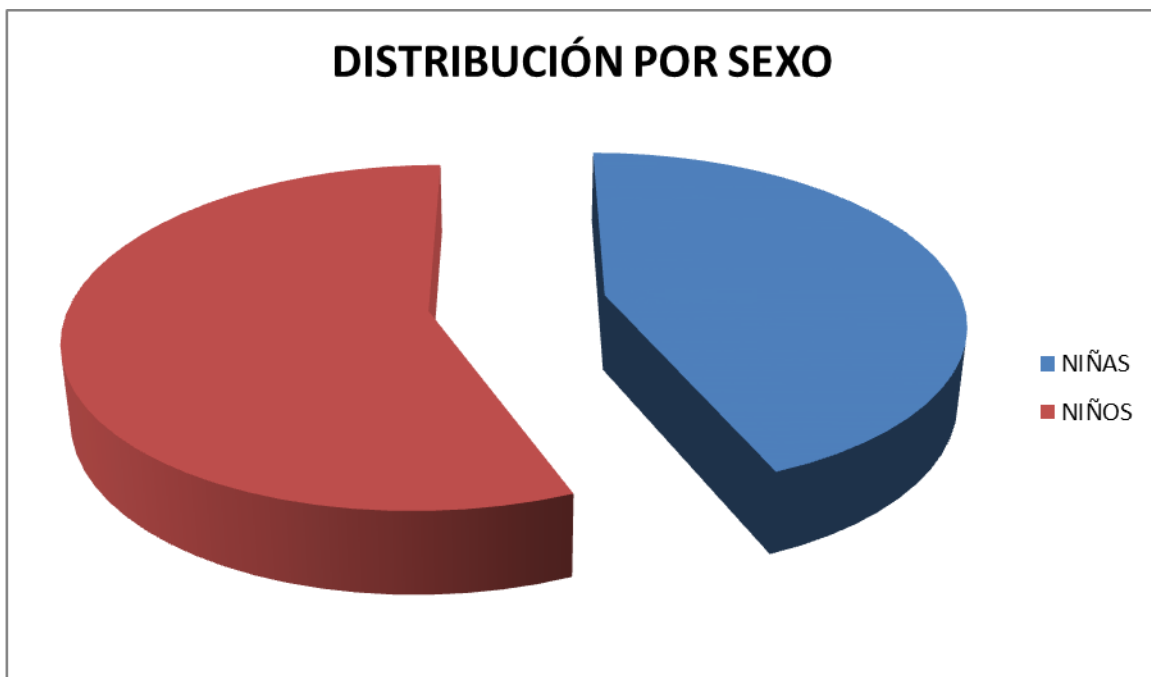
Tabla 3.

	NUM. ESTUDIO	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	LOCALIZACION
1	B12-1321	M	3A5M	SARCOMA DE EWING	TEJIDOS BLANDOS DE DIAFISIS DE CUBITO IZQUIERDO
2	B12-1178/B12-416	M	1A8M	TNEP	TUMOR PARAVERTEBRAL/RETROPERITONEO
3	C12-35	F	4A2M	SARCOMA DE EWING	REGION INGUINAL
4	B12-588	M	13A4M	SARCOMA DE EWING	TIBIA PROXIMAL DERECHA
5	B12-295 /C11-68	M	8A	SARCOMA DE EWING	AMPUTACION SUPRACONDILEA
6	B12-211	F	10A10M	SARCOMA DE EWING	RESECCION SEGMENTARIA DE TIBIA
7	B11-2194/ B10-1368	M	5A3M	TNEP	PIEL DE SITIO NO ESPECIFICADO/FEMUR DERECHO
8	B11-2150	F	10A9M	TNEP	TUMOR MAXILO ORBITARIO IZQUIERDO
9	B11-1915	F	9A7M	SARCOMA DE EWING/TNEP	TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS
10	B11-1648/ B11-1479 / C11-38	M	6A8M	SARCOMA DE EWING	TUMOR DE PARRILLA COSTAL
11	B11-943/ B11-376 / B11-139/B06-2195	F	6A2M	SARCOMA DE EWING	TUMOR ABDOMINAL/PRESACRO
12	B11-738/B11-139/ B10-2226 /C10-83	F	13A8M	SARCOMA DE EWING	FRAGMENTO DE HUESO Y TEJIDOS BLANDOS/ILIACO
13	B11-280 /B09-2477	M	4A5M	TNEP	TEJIDO PARAVERTEBRAL Y EPIDURAL
14	B11-177	F	5A5M	TNEP	RAQUIS
15	B10-2601	M	15A1M	SARCOMA DE EWING	TUMOR INTRA Y EXTRA DURAL
16	B10-2496 / B10-2435	F	6M	TNEP	TEJIDOS BLANDOS
17	C10-97	M	3A	SARCOMA DE EWING	DESIGNADO TUMOR DE WILMS/TEJIDOS BLANDOS
18	B10-2219/ B10-190	F	13A2M	SARCOMA DE EWING/TNEP	TEJIDOS BLANDOS Y HUESO DE MUSO DERECHO
19	B10-1957/ B10-1105 / B10-482/C10-21	M	13A5M	SARCOMA DE EWING	MUÑON DE FEMUR IZQUIERDO PROX.
20	B10-1905/B10-947	M	5A8M	SARCOMA DE EWING	PULMON
21	B10-1068	M	1A9M	TNEP	TUMOR RENAL IZQUIERDO
22	B10-884 /C05-16	M	8A2M	SARCOMA DE EWING	TUMOR ORBITARIO DERECHO
23	B10-599	M	10A 4M	SARCOMA DE EWING	TUMOR ABDOMINAL
24	B09-2108/ B09-1046	M	12A11M	TNEP	PARED COSTAL/REGION DORSOLUMBAR
25	B09-1432/ B09-122	M	14A10M	SARCOMA DE EWING	HUESO ILIACO IZQUIERDO
26	B09-531	M	16A3M	TNEP/SARCOMA DE EWING	TUMOR EN PARRILLA COSTAL
27	B09-348 /C09-13	M	15A5M	SARCOMA DE EWING	MANDIBULA DERECHA
28	B09-118 /B05-2665	F	4A11M	TNEP	MUSLO

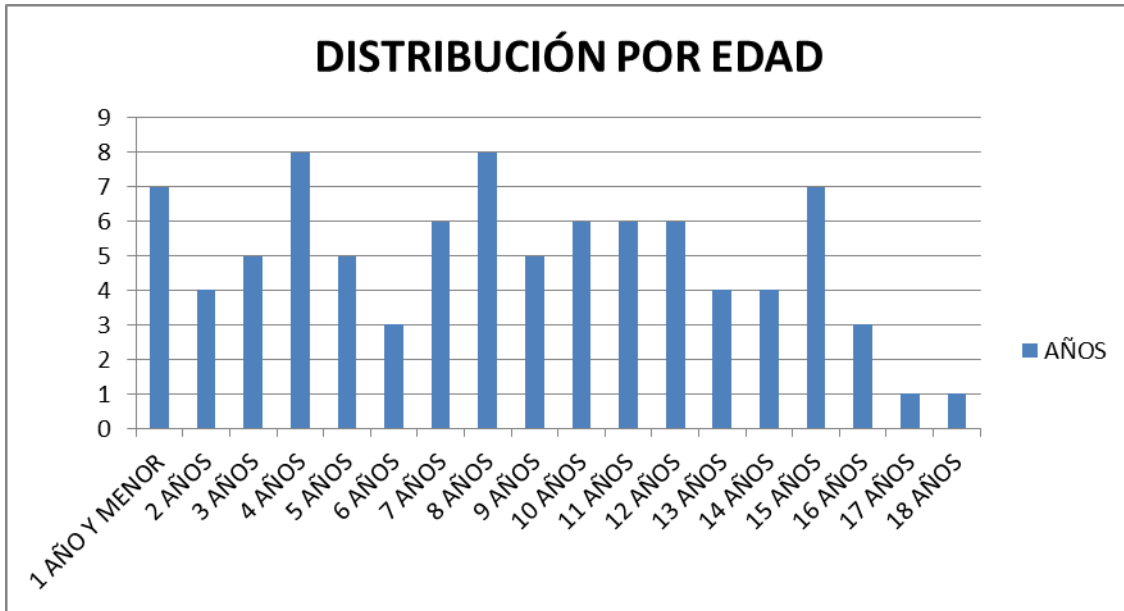
29	B08-1636/B06-2396	F	14A4M	SARCOMA DE EWING	HUESO DE LA PELVIS
30	B08-1114	M	12A4M	TNEP	HUESO ILIACO/ACETABULO
31	B08-1060/B08-410	M	14A	TNEP	PELVIS
32	B08-430	M	4A6M	TNEP	RIÑON
33	B08-205	F	11A	TNEP	TUMOR RETROPERITONEAL Y PARAVESICAL
34	B07-2547	F	2A1M	TNEP	RAQUIS
35	B07-2053	M	11A	SARCOMA DE EWING	RAQUIS
36	B07-1882	F	7A1M	TNEP	PLEURA/PARED COSTAL
37	C07-50	M	11A	TNEP	TUMOR ABDOMINAL
38	B07-673	F	2A1M	TNEP	CUELLO
39	B07-180/C06-67	F	3A7M	SARCOMA DE EWING	HUMERO
40	B06-2668	M	7A6M	SARCOMA DE EWING	REGION PARAVERTEBRAL
41	B06-2588	F	18A	SARCOMA DE EWING	EWING
42	B06-1698/C06-34	M	4A5M	SARCOMA DE EWING	MIEMBRO INFERIOR IZQUIERDO/TIBIA
43	B06-1295/B06-219	M	4A5M	TNEP	PARED COSTAL
44	B06-1221	M	4A	TNEP	TEJIDOS BLANDOS DE CUELLO
45	B05-1306/C05-23	M	14A6M	SARCOMA DE EWING	HUMERO
46	B06-280	F	4A4M	TNEP	PELVIS
47	B05-2756	F	8A5M	SARCOMA DE EWING	TIBIA IZQUIERDA
48	B05-2666/ B05-1437	F	15A8M	TNEP	PARED COSTAL
49	C05-70	F	10A10M	TNEP	REGION LUMBAR
50	B05-1615/B05-464	M	5A1M	TNEP	MEDIASTINO
51	B05-1279/B05-291	M	1A11M	SARCOMA DE EWING	TERCIO DISTAL DE RADIO
52	B05-1083/B06-647/ B02-1005	F	10A10M	TNEP	TEJIDOS BLANDOS DE CABEZA
53	B05-648/B03-1762	F	16A9M	TNEP	BOCA/MEDIASTINO
54	B04-1608/B04-910	M	7A4M	SARCOMA DE EWING	MIEMBRO INFERIOR
55	B04-1559	M	10A5M	TNEP	TUMOR RETROAURICULAR
56	B04-1009	M	16A2M	SARCOMA DE EWING	HUESO ILIACO
57	B04-571	F	17A	TNEP	PARED COSTAL
58	B04-613	M	15A	TNEP	REGION LUMBAR
59	B04-511/C04-03	M	5A1M	SARCOMA DE EWING	SACRO
60	C04-12	F	7A	TNEP	HUESO ILIACO

61	B04-122/ B03-638	F	8A6M	TNEP	PARED COSTAL
62	B03-2395	F	3A8M	TNEP	RETROPERITONEO
63	B03-2170	M	1A	TNEP	ORBITA
64	B03-2117 /C03-66	M	12A	TNEP	DEDO
65	B03-2003 /B03-1898/ B03-806	F	8A9M	TNEP	PELVIS
66	B03-1538	F	6A	TNEP	TUMOR DE ORBITA DERECHA
67	B03-1441	F	15A	TNEP	MEDIASTINO
68	B03-1491	M	3A	TNEP	TUMOR PARAVERTEBRAL
69	C03-42/ B01-1356	M	9A	SARCOMA DE EWING	HUESO NO ESPECIFICADO/FEMUR
70	B03-1133	M	11A	SARCOMA DE EWING	TUMOR DE PARILLA COSTAL
71	B03-1074/B03-208	F	2A7M	TNEP	ORBITA
72	B03-930	M	8A	TNEP	TUMOR TORACICO
73	B03-902	F	1A6M	SARCOMA DE EWING	TEJIDOS BLANDOS Y HUESO
74	B03-146 /C02-87	F	8A	SARCOMA DE EWING	MIEMBRO INFERIOR
75	B03-75	F	8A	TNEP	TUMOR ABDOMINAL
76	B02-2403	M	7A	SARCOMA DE EWING	PERONE IZQUIERDO
77	C02-43	M	15A	SARCOMA DE EWING/TNEP	FEMUR DERECHO
78	B02-487	M	2A	SARCOMA DE EWING	DESARTICULACION DE MIEMBRO
79	B02-498/ B02-239	F	1A1M	SARCOMA DE EWING	TEJIDOS BLANDOS DE REGION OCCIPITAL
80	B01-2886 / B01-2798	F	7A	EWING/RABDOMISARCOMA/TNEP	PARED TORACICA/MAMA
81	B01-2290 /C01-88	M	12A	TNEP	ABDOMEN
82	B01-2100 / B01-304	M	9A3M	SARCOMA DE EWING	ENCIA/ILIACO
83	B01-1683 /B01-562	M	15A	TNEP	TUMOR RETROPERITONEAL
84	C01-30	M	9A6M	TNEP	PARED COSTAL
85	B01-461	F	11A5M	SARCOMA DE EWING	TUMOR DE FEMUR DERECHO
86	B00-2769	M	11A	TNEP	PARED TORACICA
87	B00-1806	F	12A	SARCOMA DE EWING/TNEP	HOMBRO
88	B00-213	M	12A	TNEP/SARCOMA DE EWING	HUESO NO ESPECIFICADO
89	B99-3020	F	9A	SARCOMA DE EWING	TIBIA

Fueron un total de 89 casos seleccionados dentro de los cuales se identificaron 32 casos de Sarcoma de Ewing/TNEP diagnosticados en tejidos blandos. Del total de casos 39 se presentaron en niñas y 50 en niños, observándose un ligero predominio por el sexo masculino. (Grafica 1)



La edad mínima de presentación observada fue de 6 meses y la mayor (tomando como referencia la edad límite de atención pediátrica en el hospital) fue de 216 meses (18 años). Se resumen los grupos de edad en la Gráfica 2.



Se presentaron picos de incidencia a los 4 y a los 8 años con 8 casos en cada grupo de edad, sin ser significativamente mayores a los demás grupos.

Por meses, la moda se localizó a los 132 meses (11 años) y se observó una media de 102 meses (8 años y 6 meses) con una mediana de 105 meses.

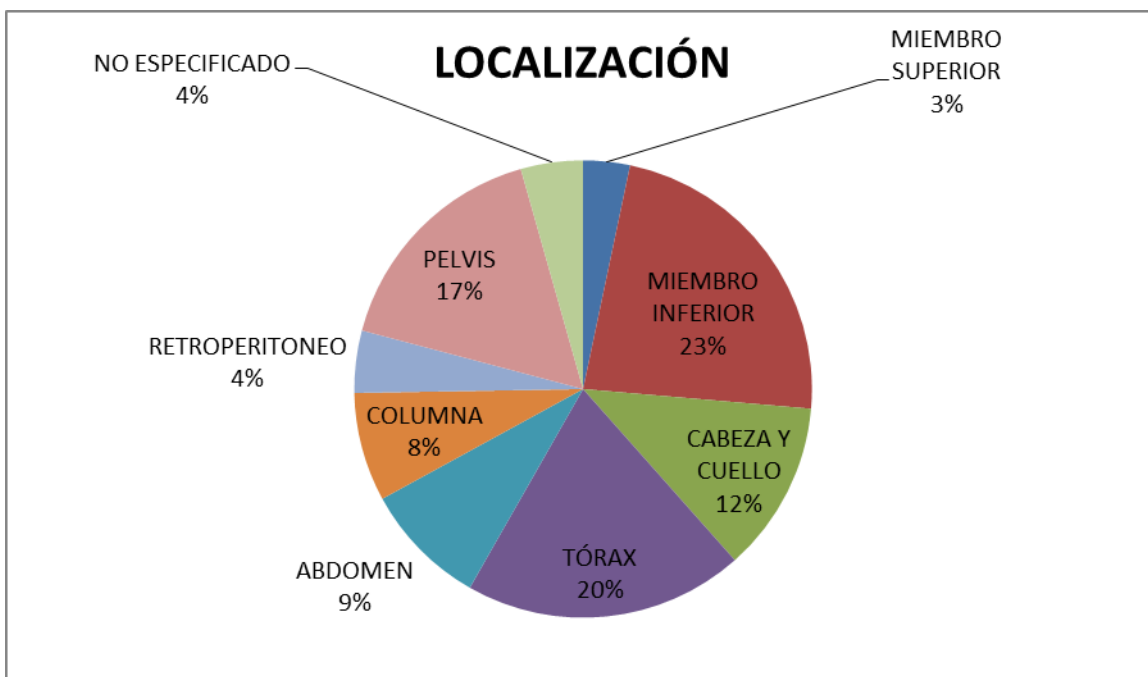
La frecuencia por edad en las niñas se localizó a los 8 años con 5 casos registrados y en los niños fue a los 12 años con la misma cantidad de casos. Siguiendo la misma metodología se observó que la moda de presentación por edad en niñas fue de 130 meses (10 años 10 meses) y en los niños fue de 132 meses (11 años). La media en niñas se localizó a los 101 meses (8 años 5 meses) y en niños fue a los 108 meses (9 años); la mediana por edad en niñas fue de 102 meses y en niños fue de 107.

LOCALIZACIÓN

Los lugares de presentación de la neoplasia fueron diversos, por lo cual se agruparon en 9 categorías generales para resumir los resultados, obteniéndose por localización la Tabla 4 y Gráfica 3.

Tabla 4.

	LOCALIZACIÓN/CATEGORIA	NO. DE CASOS
1	MIEMBRO SUPERIOR	3
2	MIEMBRO INFERIOR	21
3	CABEZA Y CUELLO	11
4	TÓRAX	18
5	ABDOMEN	8
6	COLUMNA	7
7	RETROPERITONEO	4
8	PELVIS	15
9	SITIO NO ESPECIFICADO	4



Por localización la frecuencia mayor se identificó en miembro inferior, con casos reportados de amputación supracondílea por presencia de tumor en Fémur o Tibia; por frecuencias, continúan Tórax y Abdomen (20% y 17%)

De los casos reportados llamaron la atención dos casos presentados en boca (encía) uno de ellos con tumor original en mediastino y el otro en pelvis.

En cabeza y cuello se presentaron dos casos en órbita y en miembro superior un caso reportado en dedo de la mano.

DISTRIBUCIÓN

De los 89 casos recabados 32 se localizaron originalmente en tejidos blandos y 57 en hueso



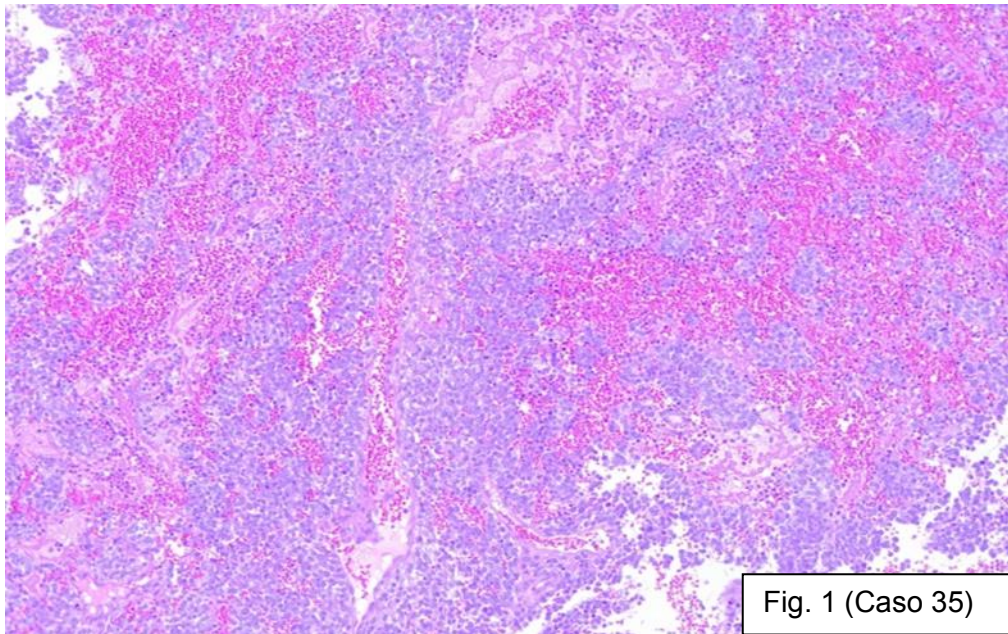
De los 57 casos localizados en hueso, la pelvis mostró mayor incidencia con 14 casos, Fémur con 12 y parrilla costal con 11, con un solo caso las localizaciones en mandíbula, maxilar, radio, peroné, falange y cúbito; 4 casos reportados en hueso son de órbita y dos no especifican sitio.

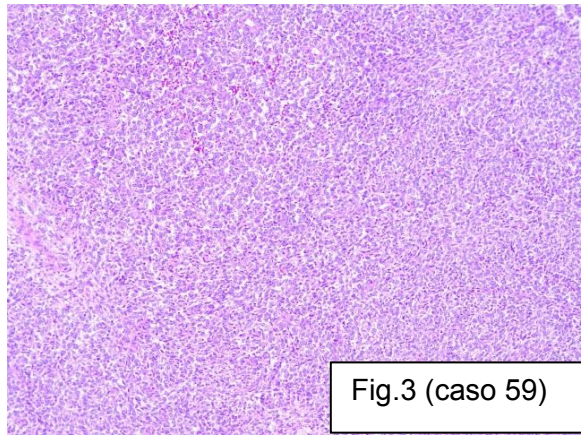
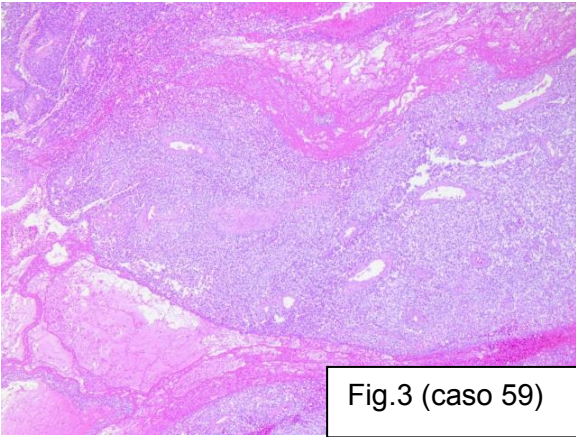
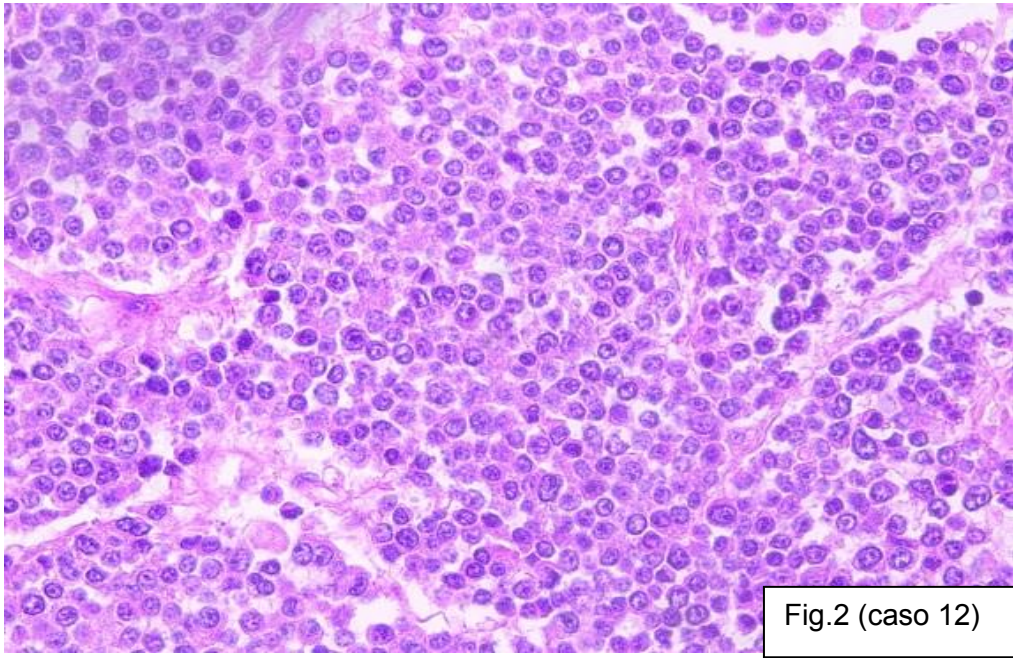
De los 32 casos reportados en tejidos blandos 6 se encontraron en región paravertebral, 8 en abdomen (3 en riñón y uno en cabeza de páncreas), 4 en retroperitoneo, 3 en mediastino y cabeza, 2 en cuello y uno en mama y pulmón, con un solo caso en sitio no especificado.

ANÁLISIS MORFOLÓGICO

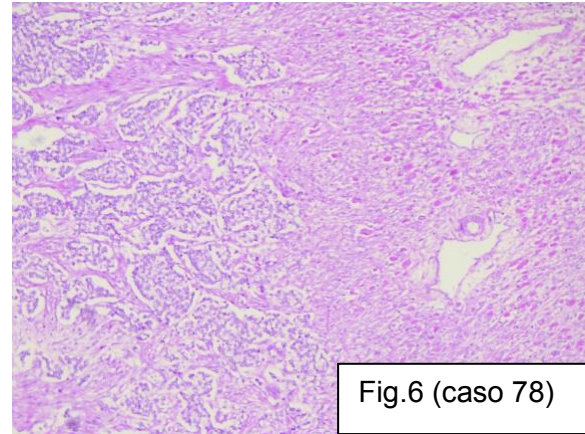
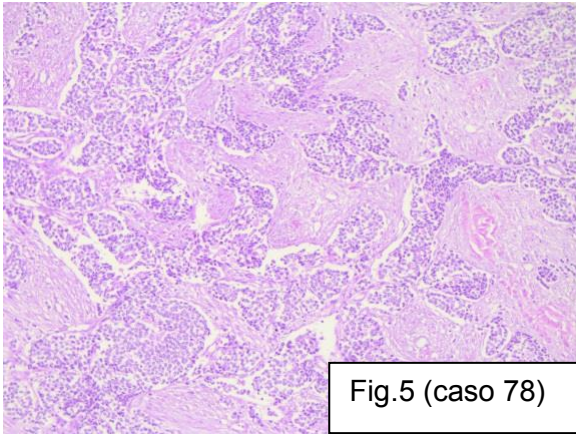
Los 89 casos registrados fueron analizados al microscopio. Algunos de ellos tenían más de un estudio quirúrgico en el cuál se realizó el diagnóstico (siendo consultas interinstitucionales y/o biopsias iniciales y posteriormente resecciones amplias o amputaciones).

Todos los casos contaron con laminillas HyE; de estos, la mayor proporción presentaron la imagen histológica clásica descrita para estos tumores: nidos de células pequeñas, redondas, de escaso citoplasma mal delimitado, núcleo hiper cromático con cromatina granular y ocasional presencia de nucléolo, acompañados de necrosis cartográfica y hemorragia zonal. (Figs. 1-4)

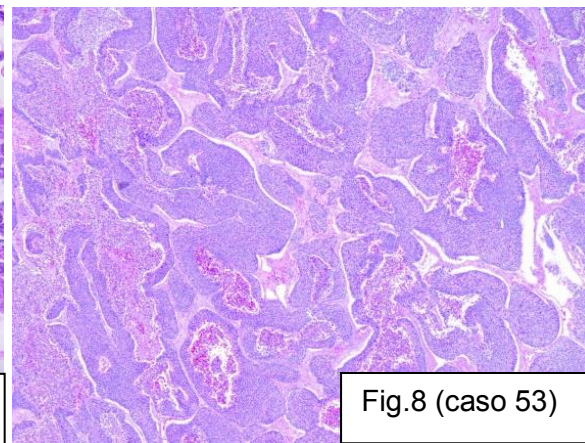
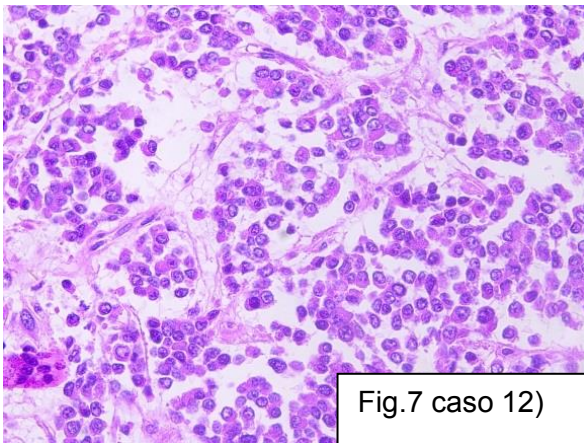




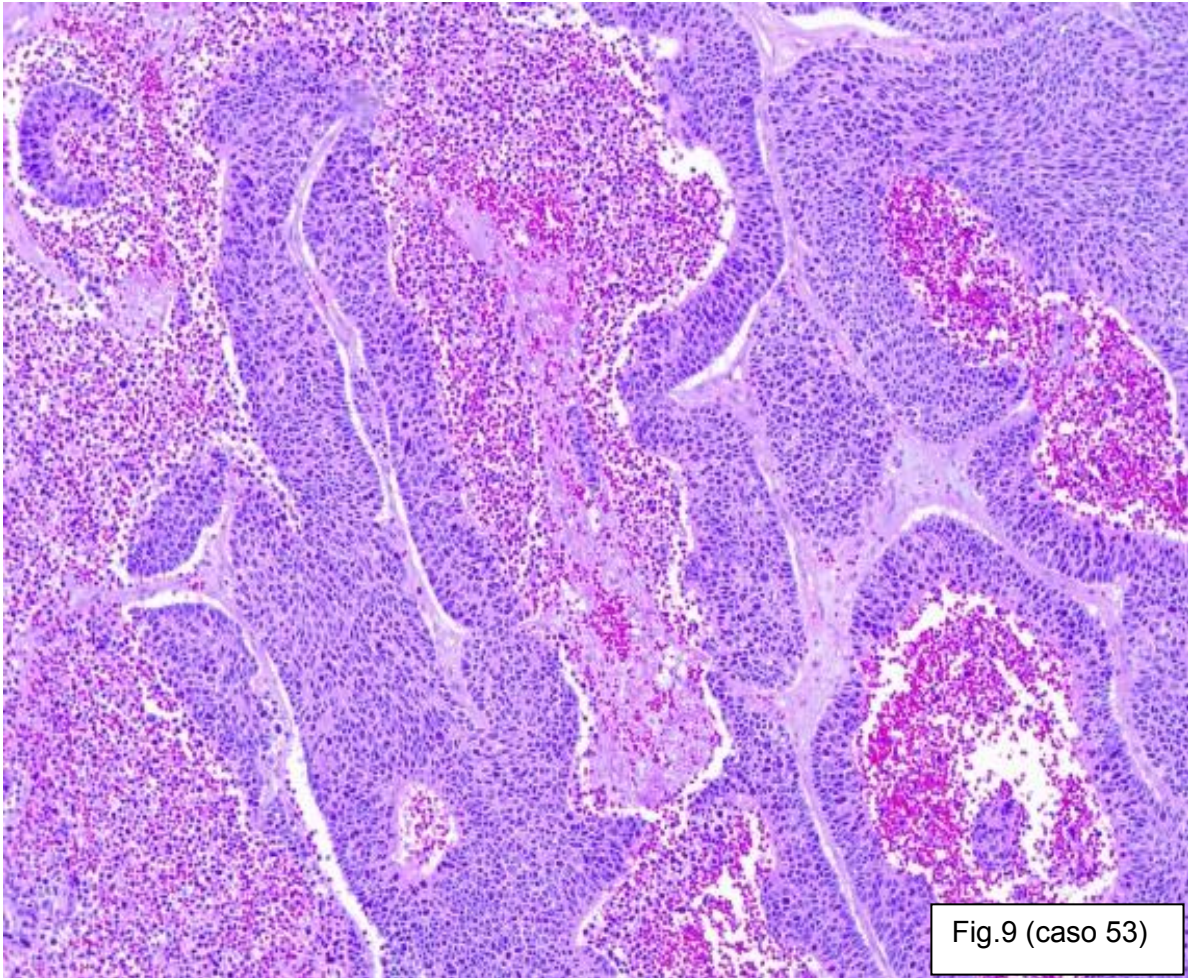
Otras imágenes observadas consistieron básicamente en el mismo patrón de células pequeñas, sin embargo el estroma mostró mayor fibrosis en comparación con la necrosis. (Fig. 5 y 6)



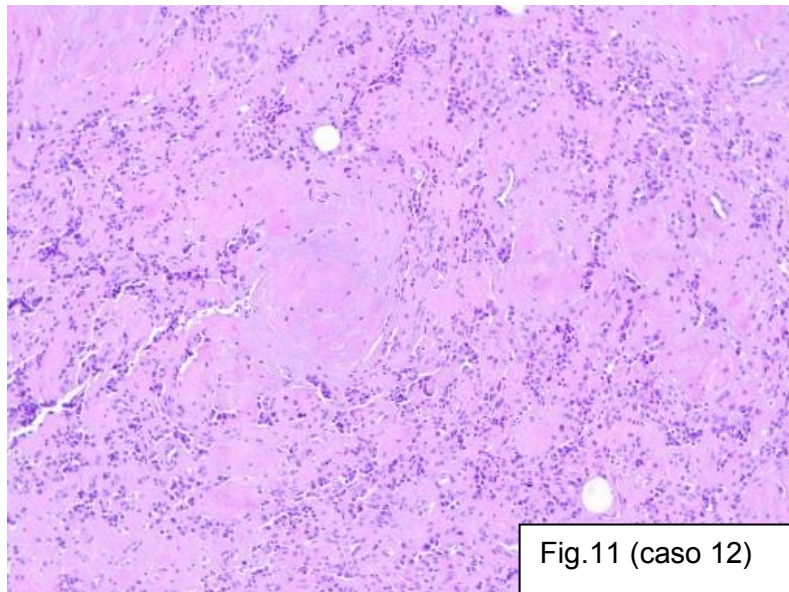
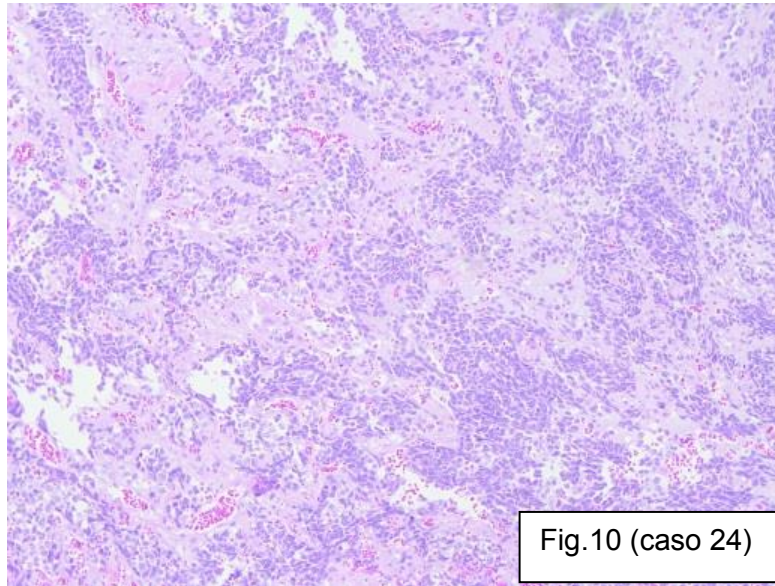
También se observaron en algunos casos y de manera focal en los mismos que presentaron histología convencional, otros arreglos como pseudo alveolar (Fig. 7) o en nidos delimitados de aspecto “basaloide” (Fig. 8)



En otras áreas, los tumores con aspecto de proliferación basaloide, presentaban una pseudoempalizada en la periferia de los nidos, que también se describe como “adamantinomatoso” (Fig.9)



Las morfologías previas, contrastan ampliamente con la presentación en los casos de las Fig. 10 y 11, en donde las células neoplásicas se hallaron dispersas en un estroma colagenoso, sin presencia de nidos claramente definidos.



El caso anterior, también mostró zonas en las cuales se identificaron abundantes células en apoptosis mezcladas con células neoplásicas de mayor tamaño, citoplasma moderado y núcleo rechazado a la periferia, caso que presenta reto diagnóstico con los rhabdomyosarcomas por su similitud morfológica (Fig. 12) y en los cuales es indispensable el análisis por Inmunohistoquímica.

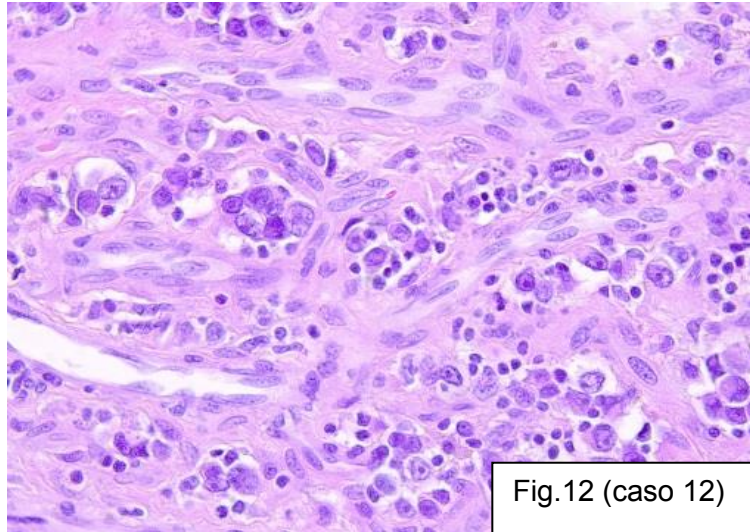


Fig.12 (caso 12)

En casos aislados, la variación morfológica con los sarcomas de Ewing fue más evidente, presentando proliferaciones sólidas de neoplasia, sin estar definida en nidos o láminas, sin presencia de necrosis y compuestas por una proliferación de células fusiformes con atipia moderada. (Figs. 13 y 14)

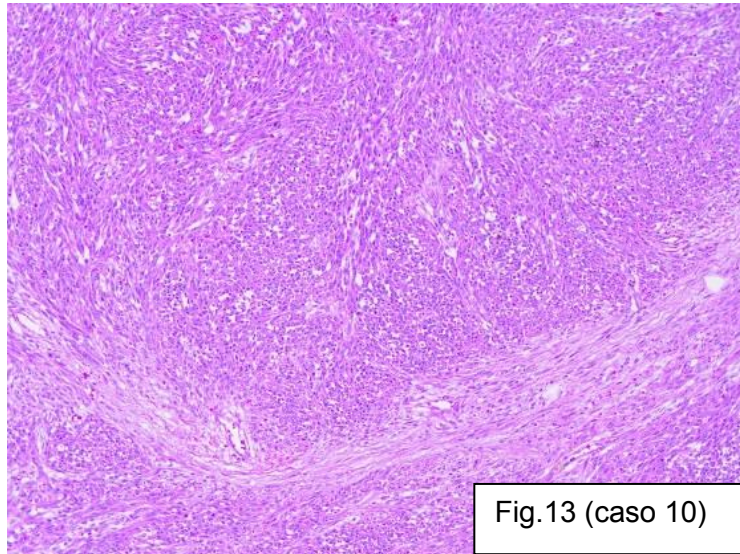
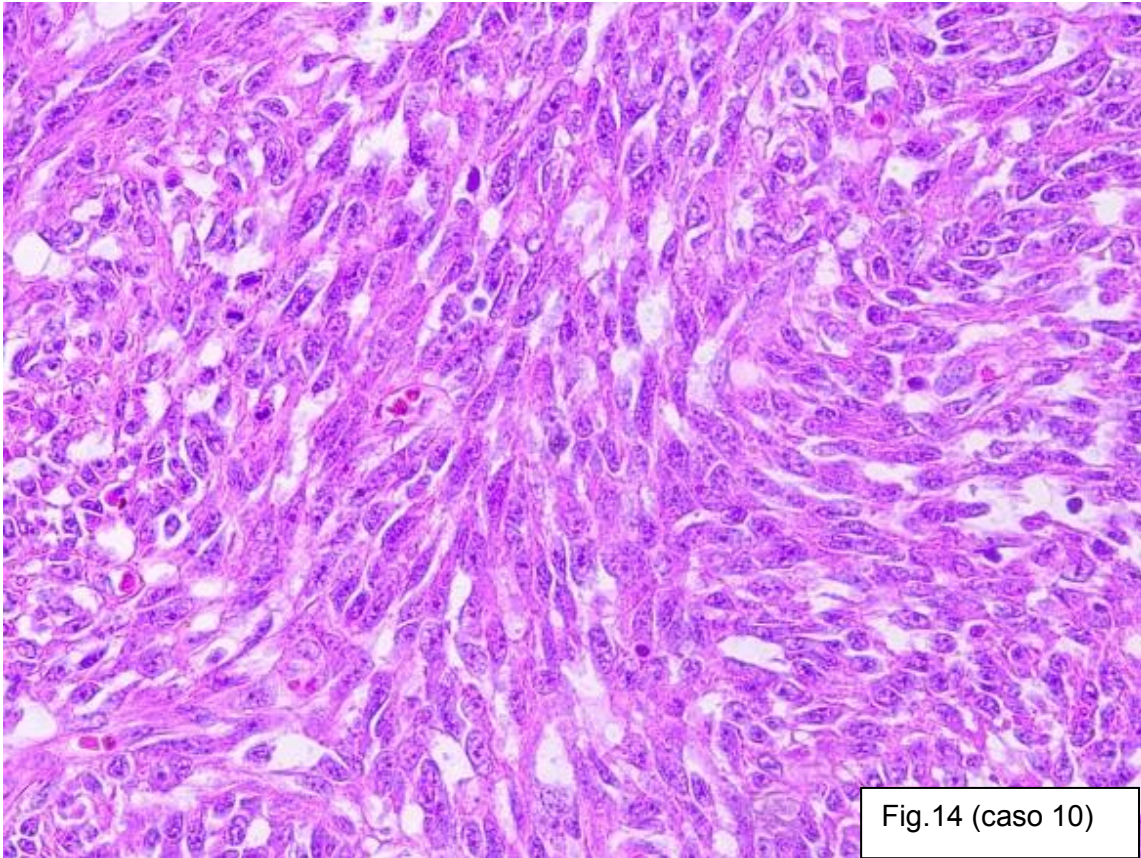
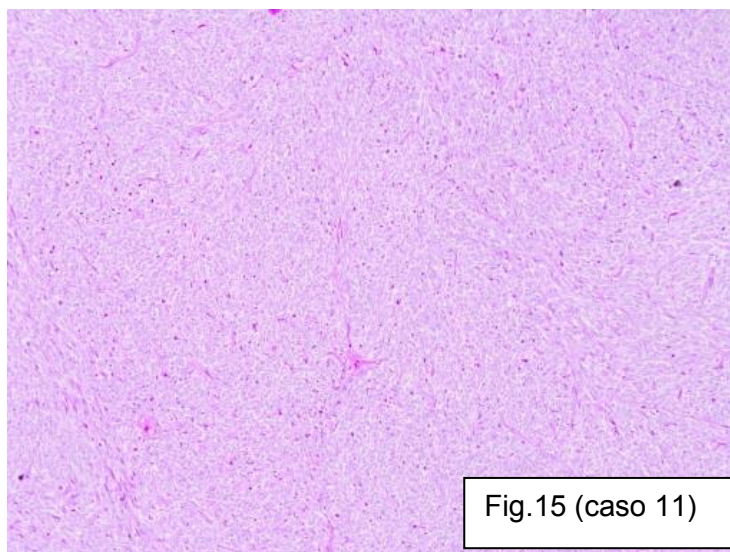


Fig.13 (caso 10)



Así como el caso anterior que requirió un perfil IHQ completo, se identificó un caso en que las células neoplásicas presentaban cambios de células claras (Figs. 15 y 16)



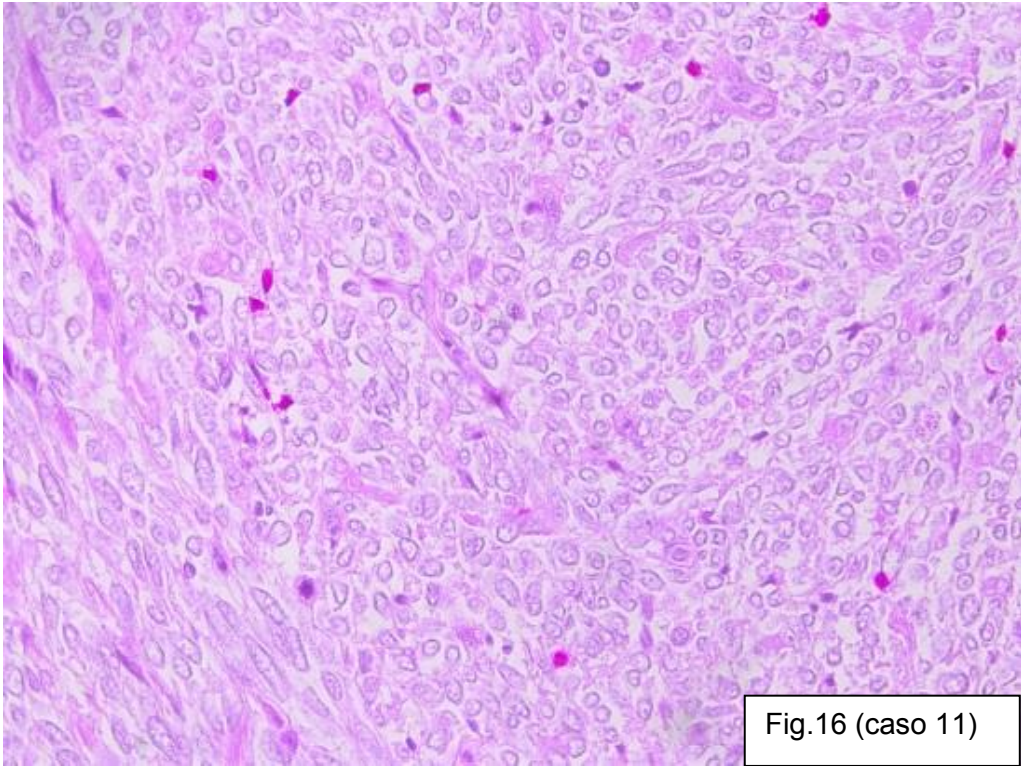


Fig.16 (caso 11)

Una de las distintivos descritos en los sarcomas de Ewing es la producción de material eosinófilo PAS positivo dentro de las células neoplásicas, sin embargo, en algunos casos se pudo observar lagos de este material dentro de los nidos de células neoplásicas (Fig. 17)

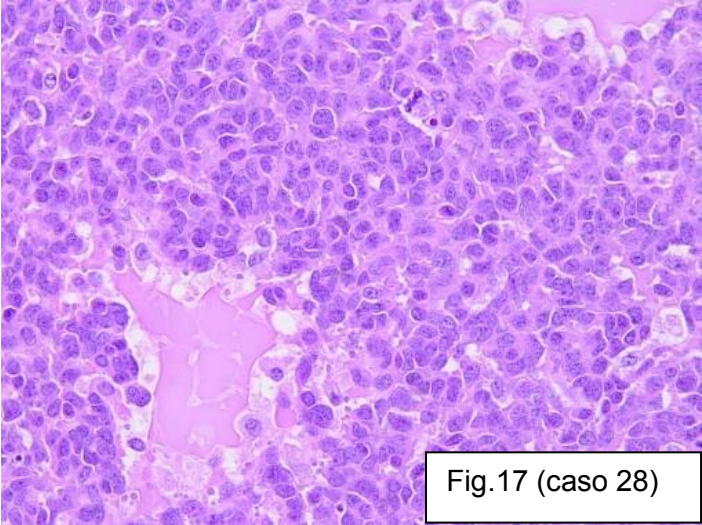
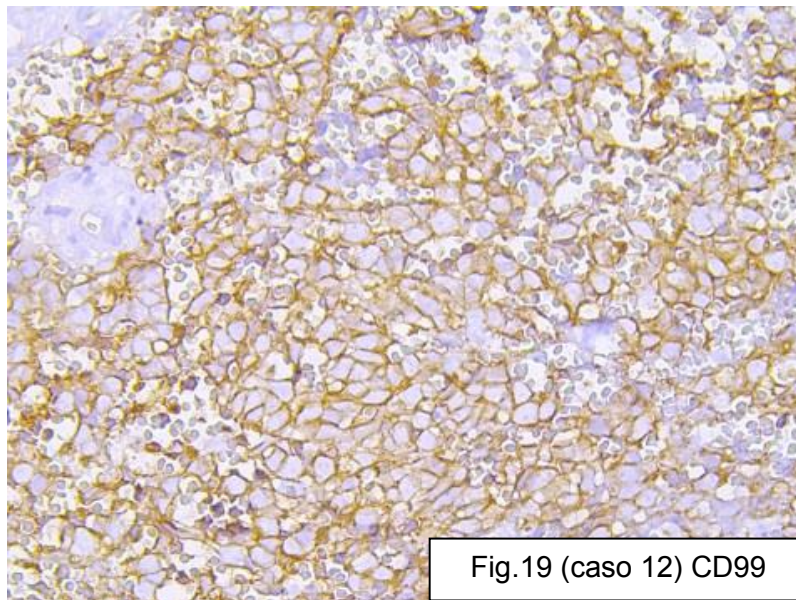
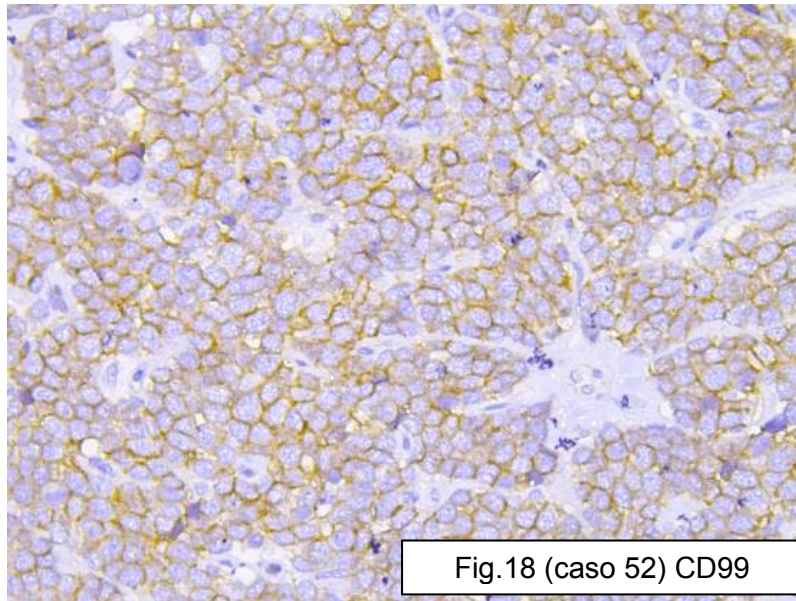


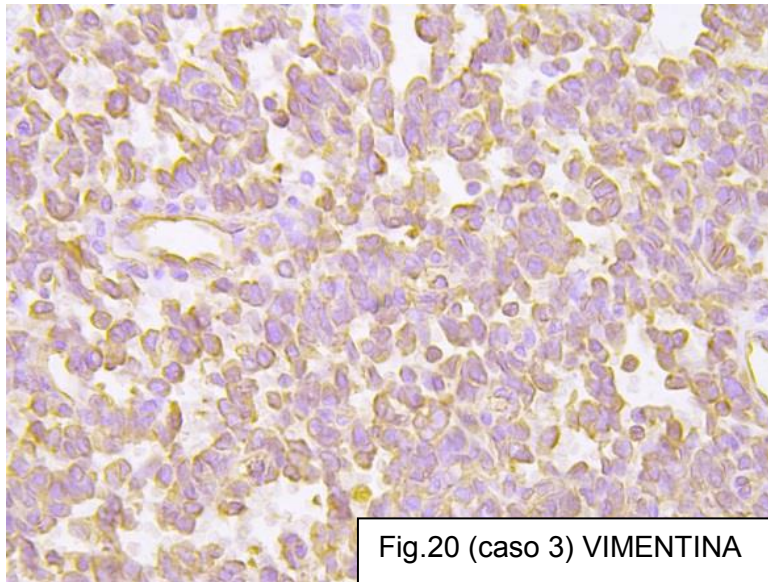
Fig.17 (caso 28)

PERFIL INMINOHISTOQUÍMICO

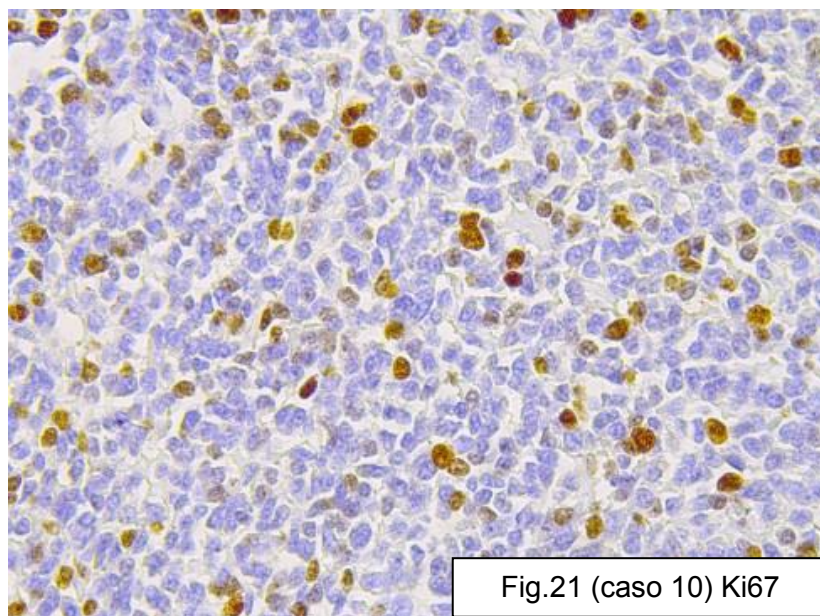
Al menos 67 de los 89 casos revisados contaban con CD99 dentro del panel de inmunohistoquímica, así como diversos marcadores. El CD99 fue uniformemente positivo en todos los casos variando de (1+) a (4+) en los cuales se consideraron debilmente positivo e intensamente positivo respectivamente (Figs. 18 y 19). El patrón de reacción es de membrana en la que muestra un reforzamiento.



Consistentemente, los tumores con reacción positiva a CD99, fueron positivos a Vimentina, con patrón de inmunomarcación semejante (Fig. 20)



Del total de 89 casos, 20 presentaban marcador de proliferación celular Ki67. Esta reacción se reportó en porcentajes, con rangos que uniformemente variaban de 30% a 50% y casos aislados de 5% hasta 90% en 2 casos. (Fig. 21)



El resto del perfil IHQ se complementa con marcadores de origen neural con Sinaptofisina, Cromogranina y ENS (Figs. 22-23)

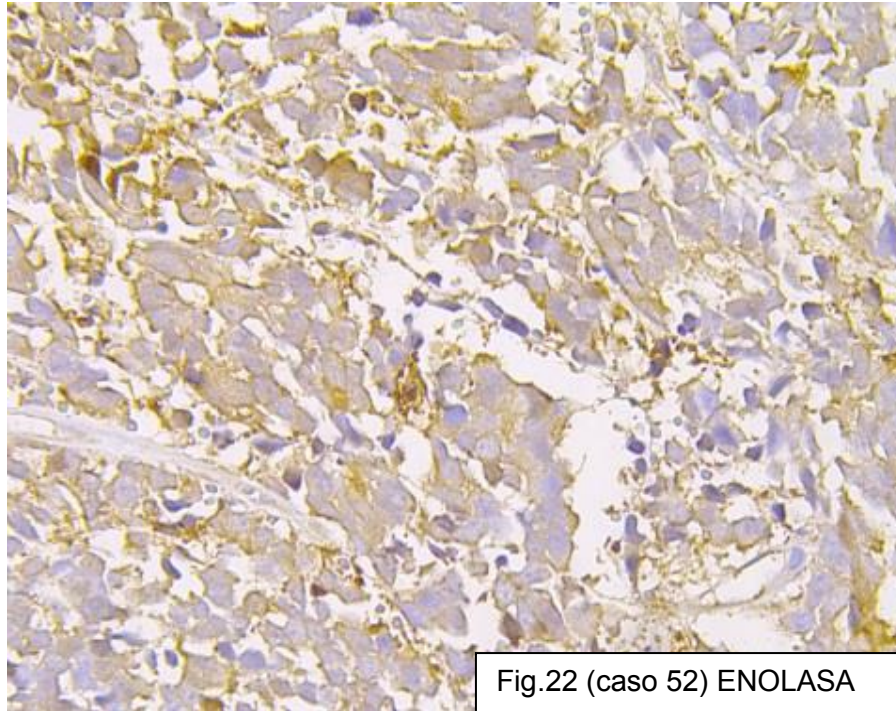


Fig.22 (caso 52) ENOLASA

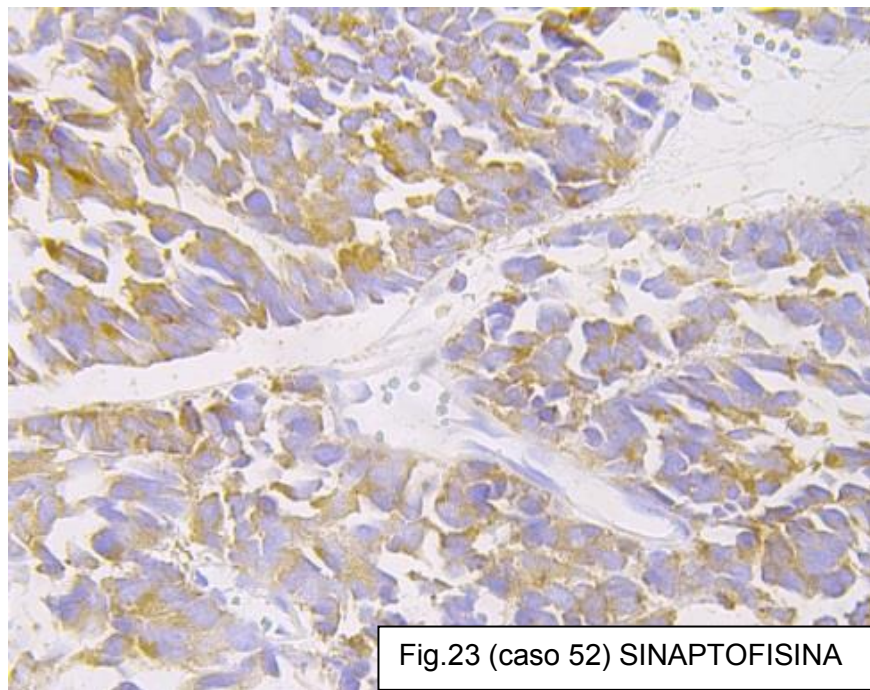


Fig.23 (caso 52) SINAPTOFISINA

Solo en los casos en donde el diagnóstico diferencial por morfología, localización o edad de presentación se planteó con los Rbdomiosarcomas, el perfil se completó con marcadores de origen muscular (actina, desmina, miogenina), los cuales en los casos incluidos para el presente análisis fueron negativos.

LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las enfermedades humanas pueden ser consideradas como el resultado de una interacción entre la constitución genética de un individuo y el medio ambiente. Una de las principales aplicaciones clínicas de la genética molecular humana, es el diagnóstico de mutaciones genéticas que contribuyen al desarrollo de enfermedades. Este uso de la genética molecular puede realizarse tanto para el diagnóstico prenatal, para la identificación de sujetos pre-sintomáticos (basado en antecedentes familiares), para la confirmación del diagnóstico de una enfermedad planteado sobre un cuadro bioquímico y/o clínico definitivo o para fundamentar el diagnóstico.⁽²⁵⁾

LA FUSIÓN DE LOS GENES *CIC-DUX4*, t(4;19) (q35;q13.1)

En la mayoría de los sarcomas de tejidos blandos se han reportado translocaciones, en donde se observa una estricta relación entre el tumor y los genes fusionados, sugiriendo así que el gen quimérico determina el fenotipo del tumor modulando sus procesos de diferenciación. Algunos de los Tumores de la familia del sarcoma de Ewing se clasifican mediante la citogenética observándose fusiones entre el extremo 5' del gen *EWS* (22q12) y algunos de los miembros de la familia de factores transcripcionales de los ETS como *FLI1* (11q24), *ERG* (21q22), *ETV1* (7p22), *E1AF* (17q12) o *FEV* (2q33).⁽²⁶⁾

Los resultados recientes sobre la expresión de la fusión *CIC-DUX4* en un subconjunto de sarcomas de tejido blando de células redondas primitivas indiferenciados sugieren un papel central de la transcripción de la fusión en este

tipo de tumores, esto podría proporcionar una herramienta de diagnóstico adicional para su caracterización.

Teniendo en cuenta la participación consistente de la fusión *CIC-DUX4* en un subconjunto de sarcomas de tejido blando de células redondas primitivas indiferenciado, estos hallazgos sugieren un papel central de la transcripción de la fusión en este tipo de tumores. Los resultados actuales definen que además se podría proporcionar una herramienta de diagnóstico adicional para su caracterización.

Hasta la fecha se han reportado 8 casos pediátricos de esta clase de sarcomas de células redondas pequeñas, tipo indiferenciado que presentan la fusión de los genes *CIC-DUX4*, la cual da como resultado el re-arreglo $t(4;19)(q35;q13)$ ⁽²⁷⁾

La importancia más significativa de esta fusión, se debe a que en las series reportadas, se ha observado una relación entre la presencia de esta translocación y mayor agresividad del tumor mostrando resistencia a la quimioterapia *** El comportamiento de este sarcoma fue muy agresivo antes del uso de la quimioterapia con un porcentaje de 80% de mortalidad. Con el uso en conjunto de quimioterapia, radioterapia y cirugía además del desarrollo de terapias blanco y el diagnóstico molecular, alrededor de un tercio de los pacientes pueden curarse de la enfermedad.⁽¹⁹⁾

Es por ello que rutinariamente deben de realizarse los estudios a nivel molecular en todos los sarcomas de hueso y tejidos blandos en niños; en primer lugar el propósito es el de incrementar las series reportadas para así lograr un mayor acercamiento a la incidencia de estos tumores así como su caracterización y posteriormente como herramienta en una atención de calidad de los niños con este tipo de cáncer.

CONCLUSIONES

A pesar de su baja frecuencia de presentación, los sarcomas de tejidos blandos son neoplasias heterogéneas que representan una forma agresiva de cáncer. En la etapa pediátrica, el diagnóstico de neoplasia engloba múltiples especialidades para la atención integral de los pacientes; esto se inicia en un diagnóstico certero y oportuno conlleva a una mejor calidad de vida.

Dentro del grupo de los sarcomas, se encuentran los tumores de la familia Ewing/TNEP que a pesar de su amplia descripción, crea un reto diagnóstico en el contexto de los diferenciales con otros tumores de histología semejante en su presentación clásica como tumores de células pequeñas y redondas y con otros sarcomas de hueso y tejidos blandos en sus diversas morfologías; para ello los estudios de IHQ en casos que presenten dificultades, son de gran ayuda para una certeza diagnóstica. Sin embargo, un bajo porcentaje de estos sarcomas no presenta una histología convencional y sin un perfil IHQ definido pueden no ser clasificables.

Actualmente, las terapias blanco están dirigidas a mutaciones genéticas presentes en los diversos grupos de tumores; en el caso particular de los sarcomas de Ewing con translocaciones tanto convencionales como no convencionales, puede resultar una herramienta útil para el complemento diagnóstico, eficacia y confiabilidad en los diferentes departamentos de patología y aún más en los hospitales orientados a la atención pediátrica.

Las estadísticas muestran que las neoplasias linfoides y hematológicas son las más frecuentes en la etapa pediátrica, aun así el estudio de otros tipos de cáncer como los sarcomas resulta indispensable en el impacto terapéutico y sobrevida de los pacientes con esta enfermedad. El análisis realizado en el departamento de patología del Instituto Nacional de Pediatría en el Distrito Federal representa una parte de la población infantil mexicana; es un centro de referencia en el tratamiento pediátrico y por ende, la patología que se atiende es diversa y

promueve la búsqueda e implementación de técnicas diagnósticas acordes a la demanda de la atención.

El presente trabajo además forma parte de un proyecto de investigación retrospectiva dentro del departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría, tanto para ser un control de calidad en el diagnóstico de la familia de los Sarcoma de Ewing y en el entendido de que la biología molecular es el paso a seguir para corroborar los diagnósticos y/o ofrecer otra perspectiva que ayude a entender y tratar adecuadamente este tipo de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Erik Efraín Sosa-Durán, Francisco Mario García-Rodríguez, *Panorama epidemiológico del cáncer en México, Anestesiología en Oncología Vol. 36. Supl. 1 abril-junio 2013 pp*
- 2.- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.*
- 3.- Dirección General de Epidemiología (DGE). Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2011 (RHNM). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE): Secretaría de Salud. México.
- 4.- Arturo Fajardo-Gutiérrez, Servando Juárez-Ocaña, Guadalupe González-Miranda, Virginia Palma-Padilla, Rogelio Carreón-Cruz, Manuel Carlos Ortega-Alvárez and Juan Manuel Mejía-Arangure *Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study) BMC Cancer 2007, 7:68*
- 5.- Centro nacional para la salud de la infancia y la adolescencia http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/interm_cancer.html
- 6.- José Moral de la Rubia y Juan Martínez Rodríguez, *Reacción ante el diagnóstico de cáncer en un hijo: estrés y afrontamiento, Psicología y Salud, julio-diciembre de 2009, Vol. 19, Núm. 2: 189-196*
- 7.- Drup R., Hernández A., Pollono D. *Incidence of childhood cancer in La Plata Argentina. Int. J. Cancer. 1990 45:1045-1047.*
- 8.- Martín A.A., Alert J.A., Renó J.S., Lonchong M., Grueiro S. *Incidence of childhood cancer in Cuba (1986-1990). Int. J. Cancer. 1997 72:551-555.*
- 9.- Torres P., Galán Y., Lence J., García M., Lezcano M., Fernández L. *Childhood cancer incidente in Cuba, 2001 to 2003. MEDICC Rev. 2010 12(2):19-25.*
- 10.- Pérez-Perdomo R.V., Rodríguez-Figueroa L. *Characteristics of cancer patients under age 20 at a population-based registry, Puerto Rico, 1980-1991. PR Health Sci. J. 2000 19:123-129.*
- 11.- Rivera Luna, R. *Protocolos Técnicos Cáncer en Niños. Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, Edamsa, México 2010.*
- 12.- Greenberg R.S., Shuster J.L. *Epidemiology of cancer in children. Epidemiol. Rev. 1995 7:22-48.*
- 13.- Juárez-Ocaña, S. González-Miranda G., Mejía-Arangur J.M., Rendón-Macías M.E., Martínez-García M.C., Fajardo-Gutiérrez A. *Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospital of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). BMC Cancer. 2004 4:50*
- 14.- González-Rivera A., Rizo-Ríos P., Chico-Aldama P., Serrano-Sierra A., Sánchez-Cervantes F., Lucas-Reséndiz E., Domínguez-Viveros W., López-Alquicira M., Paz-Paramo M.L. *Mortalidad del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría como problema de salud pública. Acta Pediatr. Mex. 2009 30(2):124-127.*
- 15.- Taylor B.S et al, *Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets, Nature Reviews, August 2011, 11: 541-51.*

- 16.- Herzog CE.. *Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. J Pediatr Hematol Oncol* 2005 Apr;27(4):215-8
- 17.- Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. Dirección general de epidemiología. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. Secretaria de Salud. 2011 Junio.
- 18.- Pappo A.S., Pratt C.B. *Soft tissue sarcomas in children. Cancer Treat. Res.* 1997 91: 205-22.
- 19.- Pizzo P. A., Poplack D. G. *Principles and practice of Pediatric Oncology.* Lippicott Williams and Wilkins, 6ta ed. 2011.
- 20.- Coffin C.M., Dehner L.P., Alaggio R. *Perspectives in pediatric pathology. Soft tissue in children and adolescents. Pediat. and Develop. Pathol.* 15(Suppl. 1)
- 21.- Goldblum J.R. *Current Concepts in pediatric pathology. Surgical pathology clinics.* Elsevier; 3(3): 515 2010.
- 22.- Alaggio R., Bisogno G., Rosato A., Ninfo V., Coffin C.M. *Undifferentiated sarcoma: does it exist? A clinicopathologic study of 7 pediatric cases and review of literature. Hum. Pathol.* 2009 40:1600–1610.
- 23.- Rakheja D, Goldman Stanton et al, *Translocation (4,19)(q35;q13.1) Associated Round Cell Sarcoma: Report of a case an Review of the Literature, Ped and Dev Path, 2008: 239-244*
- 24.- Blau Olga, *Molecular investigation of Ewing sarcoma: about detecting translocations, EMBO Mol Med* 2012, 4, 449–450
- 25.- Silvana Zanlungo M, Marco Arrese J, Attilio Rigotti R. *Medicina molecular: Presente y futuro Rev. Med. Chile, Agosto 1999, 127 (8)*
- 26- Lazar A., Abruzzo L.V., Pollock R.E., Lee S., Czerniak B. *Molecular diagnosis of sarcomas. Chromosomal translocations in sarcomas. Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006,130:1199-1207.
- 27.- Alaggio R., Collini P., Lor Randall P., Barnette P., Million L., Coffin C.M. *Undifferentiated High-Grade Pleomorphic Sarcomas in Children: A Clinicopathologic Study of 10 Cases and Review of Literature. Pediatric and Developmental Pathology.* 2010 13:209–217.
- 28.- Rivera Luna R., *El niño con cáncer, Editores de Textos Mexicanos, México 2007*