



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
**ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

TÍTULO DE LA TESIS:

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE  
LABORATORIO, COMPLICACIONES Y  
EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES  
CON DIAGNÓSTICO DE SARCOMA DE  
EWING / PNET EN EL INTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. MARISOL LEDO MORENO**

TUTOR DE TESIS:

**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO**



CIUDAD DE MÉXICO 2016



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.

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO,  
COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO  
DE SARCOMA DE EWING/PNET EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



---

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



---

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



---

**DR. ROBERTO RIVERA LUNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**



---

**TUTOR DE TESIS  
DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, por apoyarme en todas las decisiones sean buenas o sean malas que hasta el momento he tomado, por su apoyo incondicional para lograr mis objetivos académicos.

A Dios, por permitirme seguir en pie durante todo éste largo camino.

A mis maestros, por sus enseñanzas y ser la guía adecuada en este camino.

A mi asesor de tesis por su motivación, tiempo y apoyo brindado durante los años de especialización.

## INDICE

	Página
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	11
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	31
ANEXOS	33
BIBLIOGRAFÍA	47

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE  
LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA DE EWING/PNET EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**TUTOR:**

Dra. Liliana Velasco Hidalgo

Pediatra Oncólogo. Adscrito al Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría.

**ASESOR METODOLOGICO:**

M.C. Alejandro González Garay

Adscrito al Departamento de Metodología de la Investigación

**ALUMNO:**

Dra. Marisol Ledo Moreno

Para Obtener la Subespecialidad en Oncología Pediátrica

# **ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA DE EWING/PNET EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. DRA VELASCO HIDALGO LILIANA, DRA LEDO MORENO MARISOL, MC GONZALEZ GARAY ALEJANDRO**

## **ANTECEDENTES**

### **Introducción.**

El término de la familia de tumores del sarcoma de Ewing (TFSE) define un grupo de neoplasias de células redondas pequeñas de origen neuroectodérmico, que se manifiesta como un proceso continuo de diferenciación neurogénica, con sarcoma óseo de Ewing representa el menos diferenciado, y el tumor neuroectodérmico primitivo y neuroepitelioma periférico más formas diferenciadas. TFSE constituyen el 3% de todos los tumores pediátricos, y son raras en la población no blanca.<sup>1</sup> El sarcoma de Ewing fue descrito originalmente por James Ewing, quien especulaba que esta neoplasia se originaba del endotelio; esta idea prevaleció hasta el decenio de 1980. Actualmente hay evidencia que confirma el origen neural del Sarcoma de Ewing.

### **Epidemiología y patogénesis**

El Sarcoma de Ewing es la segunda causa más común de tumores óseos en la infancia y en la adolescencia. La frecuencia es de 2.9 por millón en población menor de 20 años. Más común en el sexo masculino con una relación hombre mujer de 1.2:1.<sup>2</sup> En México ocupa la décima causa de cáncer en la infancia y representa el 4% de todas las causas de cáncer. Tienen predilección por los caucásicos, 6 veces más frecuente en asiáticos que en áfrico americano.<sup>3</sup> Ocurren principalmente en el segundo decenio de la vida. Más de la mitad de los casos se presenta entre los 10 y 20 años de edad y rara vez en mayores de 30 años.

A diferencia de otros sarcomas, no se asocia con el síndrome de cáncer familiar. No hay enfermedades genéticas que muestren un factor predisponente para su desarrollo. Pueden presentarse como segundas neoplasias; sin embargo su incidencia es muy baja y se observa en zonas anatómicas previamente radiadas.

El sarcoma de Ewing es un tumor de células pequeñas redondas y azules, llamado Sarcoma de Ewing clásico, sarcoma de Ewing extraesqueletico, tumor Askin de pared torácica, tumor neuroectodérmico primitivo también conocido como neuroepitelioma periférico, todos ellos englobados en la familia de tumores de sarcoma de Ewing.

El fundamento de que estos tumores derivan de la célula de la cresta neuronal pluripotencial se establece por el hecho de que estos tumores sintetizan acetil colina transferasa, la cual es esencial para la síntesis de acetilcolina. La capacidad de síntesis de acetilcolina transferasa sustenta el hecho de que esta familia de tumores deriva de células posganglionares primordiales parasimpáticos del sistema nervioso parasimpático autónomo. Al igual que otros tumores de origen neuroectodérmico, presenta mecanismos de crecimiento autócrino, mediados por IGF-1 y su receptor, y por el péptido liberador de gastrina y su receptor.

Los FTE (familia de tumores de Ewing) presentan cinco translocaciones recíprocas bien caracterizadas. Aproximadamente un 85% de casos presentan la t(11:22)(q24;q12). A nivel molecular, el cromosoma 22 se rompe en q12, dentro de un gen denominado EWS (Ewing

Sarcoma) y el cromosoma 11, en q24 dentro del gen denominado FLI1 (gen homólogo del Friend leucemia virus integration site 1). La porción distal del FLI1 se yuxtapone con la porción proximal de EWS creando un gen de fusión EWS-FLI1. La segunda traslocación más frecuente es la EWS-ERG t(21:22)(q22,q12), lo cual ocurre en un 10% de FTE. Con menor frecuencia se detectan otras 3 traslocaciones que incluyen la EWS.ETV1, EWS-EIAF y la EWS-FEV.<sup>4</sup>

Otras alteraciones cromosómicas incluyen trisomía 8 y 12, delección de cromosomas 22, 16q y 1p36.<sup>5</sup> Estas alteraciones afectan a locus específicos dando origen a disfunciones en genes supresores de tumores, reguladores del ciclo celular, señalizadores de vías de transducción y genes todavía no identificados. La delección homocigota del CDKN2A (p16, INK4) ha sido descrita en un 18% a un 30% de FTE y mutaciones del p53, en un 5% al 20%.

## **Patología**

Esta familia de tumores se puede clasificar como un pequeño tumor de células redondas azules. Los que se originan en el hueso (sarcoma de Ewing) suelen estar presentes de forma uniforme células pequeñas y redondas, con núcleos redondos, cromatina fina y pequeños nucleolos, escaso citoplasma eosinófilo claro y confuso de membranas citoplasmática. Rosetas de vez en cuando puede ser identificado. Las figuras mitóticas y necrosis se producen de forma variable.

Bajo el punto de vista patológico los FTE representan un espectro de lesiones que van desde formas muy indiferenciadas que afectan primariamente al hueso o a partes blandas, formas que presentan una mínima diferenciación neural, hasta formas con clara diferenciación neural. Todos ellos comparten características inmuno histoquímicas, citogenéticas y moleculares que justifican el que los consideremos como una misma familia de tumores.

Macroscópicamente, las formas clásicas son tumores con signos de agresividad, muy destructivos, que inducen rápidamente lesiones en el órgano primario de asiento. Con microscopía óptica, el sarcoma de Ewing clásico es el prototipo de tumor de células redondas pequeñas, compuesto por extensiones de células redondas ovales de núcleo de apariencia primitiva y escaso citoplasma. El sarcoma de Ewing atípico o de células grandes es una variante morfológica caracterizada por la presencia de células tumorales de mayor tamaño, más pleomórficas con membranas nucleares indentadas e irregulares y nucleolo conspicuo. Puede presentar un índice mitótico mas elevado.

Kissane, et al han descrito cuatro patrones de crecimiento histológico: difuso, lobular, filigrana y pseudorosetas.

El aspecto histológico de los denominados PNET difiere del patrón clásico del sarcoma de Ewing. Formados también por células redondas hiperromáticas y con mínimo citoplasma, tienden a formar nidos y trabéculas con formaciones de rosetas principalmente de tipo Homer Wright, aunque también se han descrito rosetas de tipo de Flexner.

Tradicionalmente las tinciones de reticulina y de PAS han ayudado al diagnóstico. Típicamente muestran abundante glucógeno en las tinciones de PAS. Aproximadamente un 25% son PAS negativos.

Una amplia variedad de estudios inmunohistoquímicos han sido utilizados para el diagnóstico de los FTE. En el Ewing clásico el primer marcador definido fue la vimentina, filamento intermedio común a células de origen mesenquimal, posteriormente se demostró la positividad para desmoplakina y citoqueratinas, y en proporciones diferentes para marcadores neurales del tipo de la enolasa neuronal específica y sinaptofisina, Leu7 y E-26.



Se ha descrito la inmunohistoquímica de los PNET encontrando que eran positivos para NSE un 90%, para beta 2 microglobulina un 72%, sinaptofisina 73%, proteína S100 67%, proteína neurofilamentosa 38%.

Recientemente un marcador celular de superficie denominado MIC2 ha demostrado una gran utilidad para la identificación de todos los FTE. El producto de MIC2 es una glicoproteína (también denominada CD99) localizada en la superficie celular y relacionada con procesos de adhesión. Es el producto de un gen pseudoautosómico, localizado en los brazos cortos de los cromosomas X y Y.<sup>6</sup>

En cuanto al diagnóstico molecular diferentes técnicas moleculares han demostrado su utilidad en la detección de la translocación EWS, entre las que se incluyen la hibridación in situ, southern blotting, PCR-ADN y PCR-ARN (RT-PCR).

### **Cuadro Clínico.**

Con una edad media de presentación de 14 años, la mayoría de los pacientes con frecuencia presentan durante la segunda década de la vida FTE, sin embargo FTE se puede ver a cualquier edad.<sup>7</sup> Prácticamente todos los huesos pueden verse afectados, pero FTE tiene una tendencia a afectar a los huesos planos, como la pelvis y la columna vertebral.

En ocasiones resulta difícil decidir si un tumor es primario de hueso o de partes blandas, ya que los primarios de hueso tienden a invadir las partes blandas mientras que los primarios extra óseos invaden con gran facilidad las estructuras óseas adyacentes.

El sarcoma de Ewing primario de hueso representa un 70% del total de casos de FTE, en un 53% de casos se localiza en las extremidades y en un 4% afecta a huesos de localización axial. Dentro de las extremidades un 53% es distal respecto a codo y rodilla, y un 47% es proximal. Dentro de las localizaciones axiales las más frecuentes son pelvis en un 45%, seguida de pared de tórax en un 34%, huesos de la columna vertebral 12% y cabeza y cuello 9%.<sup>8</sup>

Los sarcomas de Ewing extra óseos comprenden un 10% del total. De estos 36% se desarrolla en partes blandas de extremidades y un 64% en tronco.<sup>9</sup>

Un 20% de FTE son PNET. La localización más frecuente es la axial en 74%, siendo un 60% de pared torácica, el 40% en localizaciones centrales y un 26% de extremidades.

El cuadro clínico se caracteriza por dolor, palpación de una masa, o presencia de una zona aparente de inflamación y fiebre. El dolor se presenta en un 70 a 90% de los casos, siendo el síntoma principal. La masa palpable se observa en un 60-75%. La fiebre aparece en un 25% de casos. A nivel del primario es muy frecuente la necrosis tisular y focos de hemorragia que inducen el desarrollo de edema e inflamación de tejidos blandos peritumorales. En un 15% llega a observarse una fractura patológica.

Son frecuentes los dolores irradiados, especialmente en localizaciones pélvicas y en cuerpos vertebrales. Con frecuencia se observa retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. La duración media del retraso llega a ser hasta de 146 días. Las manifestaciones sistémicas como la VSG, fiebre, anemia se presentan en el 10-15% de los pacientes.<sup>10</sup> En los países desarrollados, aproximadamente el 20-25% de los casos presentan metástasis clínicamente aparente en el momento del diagnóstico. La enfermedad metastásica parece que se asocia con la edad, y tumores de gran tamaño, la enfermedad pulmonar aislada, generalmente bilateral, ocurre en 25-45% de los casos, la mayoría de los pacientes (50-60%) tiene enfermedad extrapulmonar (generalmente de hueso y médula ósea).<sup>11</sup> Aunque menos común que hueso, los tumores

extraóseo puede ocurrir en muchos lugares diferentes, tales como los tejidos blandos, de piel y tejido subcutáneo, tracto gastrointestinal, riñones o en el tracto genitourinario.<sup>12</sup>

Las localizaciones más comunes son los tejidos blandos paravertebrales y retroperitoneal (35%), seguido de las extremidades (26%), cabeza y cuello (18%), la pared torácica (10%), y la pared abdominal (3%).

### **Laboratorio y Gabinete**

Los exámenes de evaluación de la enfermedad incluyen una radiografía de tórax, radiografía simple de los sitios primarios y metastásicos, la gammagrafía ósea, TAC de tórax y tomografía computarizada o resonancia magnética preferentemente de la localización primaria. Se debe realizar aspirados bilaterales de médula ósea y biopsia en todos los pacientes para una clasificación correcta.

La RM es mejor que la TC para definir el componente intramedular del tumor primario y la extensión de la masa de partes blandas.<sup>13</sup>

### **Factores pronósticos**

El tamaño del tumor, localización, el tronco y la pelvis, la edad avanzada, DHL elevada, y la mala respuesta a la quimioterapia de inducción se han asociado con peores resultados para los pacientes con enfermedad localizada. El uso de ifosfamida y etopósido se utilizó para disminuir el efecto adverso sobre resultados asociados con el tamaño grande y localización pélvica.<sup>14</sup> Sin embargo, la alta morbilidad todavía se asocia a un peor pronóstico, aunque esto puede estar limitado a los pacientes tratados sin cirugía. La edad también se asocia con un peor resultado. Los pacientes mayores de 14 años tienen una mayor proporción de tumores de gran tamaño y primarios a pelvis, y enfermedad metastásica.

El grado de respuesta histológica a la quimioterapia parece ser uno de los factores pronósticos más importantes. Los pacientes con buena respuesta histológica han tenido un resultado significativamente mejor que aquellos con una respuesta deficiente de los ensayos italianos y alemanes. Al contrario de los factores pronósticos antes mencionados, la intensificación del tratamiento no puede tener un impacto importante en el aumento de la proporción de pacientes con una respuesta histológica favorable, probablemente debido a que factores biológicos influyen en la respuesta al tratamiento. Alrededor del 50-60% de FTE expresa la glicoproteína-P lo que sugiere resistencia a múltiples fármacos, pero esto no parece correlacionarse con los resultados. El tipo de transcripción de fusión también puede influir en el resultado de FTE. El factor pronóstico más importante sigue siendo la presencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. A pesar de los recientes avances en el tratamiento de la FTE. Los pacientes con metástasis pulmonares aisladas tienen un mejor pronóstico en comparación con aquellos con metástasis extrapulmonares.

Con el uso de técnicas moleculares en la puesta en escena de FTE, era demostrar que un hasta un 40% de los pacientes con enfermedad localizada tienen micrometástasis en el diagnóstico, medido como la detección molecular de las células tumorales por RT-PCR en sangre periférica o médula ósea. Esta cifra es aún mayor entre los pacientes con metástasis clínicamente detectables.<sup>15</sup>

En una gran serie, la detección de células tumorales ocultas se asoció significativamente con un peor resultado, las estimaciones de 2 años SLE para los pacientes con presencia o ausencia de micrometástasis de médula ósea fueron de  $43 \pm 18,4\%$  y  $76 \pm 9,2\%$ , respectivamente ( $p = 0,007$ ).<sup>16</sup>

Por lo tanto, las definiciones de riesgo se basan en: 1) carga tumoral, tal como se define por el volumen del tumor primario > 200 cm., el patrón metastásico (pulmonar vs extrapulmonar), o la presencia de la enfermedad de micrometástasis detectadas por técnicas moleculares y 2) factores biológicos, que puede desempeñar un papel más importante en el futuro y se definen por características biológicas, el grado de respuesta histológica, o el tipo de transcripción de fusión.

### **Tratamiento**

El tratamiento de la FTE está dirigido a lograr dos objetivos principales, el control local y la erradicación de la enfermedad sistémica. Para lograr este objetivo, la mayoría de los protocolos de considerar tres fases: a) una quimioterapia de inducción, cuyo objetivo es lograr la citorreducción inicial rápida y facilitar el control local; b) El control local, mediante cirugía, radiación, o ambos, por lo general después de 10-12 semanas de quimioterapia, y c) la terapia de continuación, con los agentes quimioterápicos similares.

### **Tratamiento de pacientes con enfermedad localizada**

Gracias a los tratamientos modernos, basados generalmente en los ensayos cooperativos, los resultados actuales para pacientes con enfermedad localizada han mejorado mucho.<sup>17</sup> Después de los primeros informes, se sugieren mejores resultados para los pacientes con TFE recibir quimioterapia adyuvante. Varios estudios prospectivos han demostrado la eficacia de un régimen de cuatro fármacos con vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina (VACD), así como la necesidad de realizar una citorreducción agresiva temprana con dosis más altas de fármacos alquilantes. Un total de 342 niños elegibles no tratados previamente, se introdujeron en Estudio del Sarcoma de Ewing el primero de Intergroup (IESS) entre mayo de 1973 y noviembre de 1978. En el grupo I las instituciones, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre el tratamiento 1 la radioterapia a la lesión primaria y ciclofosfamida, vincristina, dactinomicina, adriamicina o el tratamiento 2 igual que el tratamiento 1, sin adriamicina, y las instituciones del grupo II pacientes asignados al azar entre el tratamiento 2 o 3 tratamientos (igual que el tratamiento 2 más radioterapia pulmonar bilateral. Los porcentajes de pacientes libres de recaídas y la supervivencia a los 5 años para los tratamientos 1, 2 y 3 fueron del 60%, 24% y 44%, respectivamente. Hubo una fuerte evidencia estadística de una ventaja significativa para el tratamiento 1 (VAC además ADR) frente a 2 (VAC solamente) ( $p$  menor que 0,001) y 3 ( $P$  menor que 0,05) y también de tratamiento de 3 contra 2 ( $P$  menos de 0.001). Similares resultados se observaron con respecto a la supervivencia global. El porcentaje total de pacientes que desarrollan metástasis fue del 44%; los porcentajes en los tratamientos 1, 2 y 3 fueron 30%, 72% y 42%, respectivamente. La incidencia global de recidiva local fue del 15%, y no había evidencia de que la tasa de recidiva local difieren por el tratamiento. Estos regímenes resultaron en una mejoría en los resultados de menos del 20% al 40-60%.<sup>1819</sup>

La próxima generación de estudios investigaron la incorporación de ifosfamida y etopósido en el régimen de tratamiento. En el caso alemán el estudio CESS-86, en este estudio se analizaron 301 pacientes reclutados en enero 1986-julio 1991 (60% varones, edad media 15 años). Los tumores de volumen > 100 ml y / o en el centro del eje fueron pacientes calificados de "alto riesgo" (HR,  $n = 241$ ), y pequeñas lesiones en las extremidades para "riesgo normal" (SR,  $n = 52$ ). Pacientes de riesgo estándar recibieron 12 ciclos de vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina alternando con actinomicina D (VACA), los pacientes recibieron ifosfamida en lugar de ciclofosfamida (VAIA). Los sitios tumorales fueron pelvis (27%), otro eje central (28%), el fémur (19%), u otra extremidad (26%). El volumen del tumor inicial era <100 ml en el 33% de los casos y > o = 100 ml en el 67%. La terapia local era la cirugía (23%), cirugía más radioterapia (49%), o la radioterapia sola (28%). La mediana de tiempo de estudio fue de 133 meses, las EFS de 10 años fue de 0,52. Supervivencia libre de eventos no difirieron entre los SR-VACA (0,52) y HR-VAIA (0,51,  $p =$

.92). El volumen del tumor de > 200 ml (EFS, 0,36 v 0,63 para los tumores más pequeños,  $p = 0,0001$ ) y la respuesta histológica deficiente (SSC, 0,38 v 0,64 para la buena respuesta,  $p = 0,0007$ ) tuvieron impactos negativos en la EFS. En el análisis multivariado, los pequeños volúmenes de los tumores de <200 ml, una respuesta histológica buena, y la quimioterapia VAIA auguraba para el resultado justo. Seis de los 301 pacientes (2%) murieron durante el tratamiento, y cuatro pacientes (1,3%) desarrollaron cánceres secundarios. Usando ese régimen, el 86 CESS y los estudios de ET-2 obtuvo una modesta mejoría en el resultado para los pacientes con enfermedad de alto riesgo, se establece el régimen de Vaid como el estándar para los pacientes con FTE localizada. El estudio aleatorizado EICISS-92 mostró que los pacientes con primarios pequeños (<200 ml) tienen un resultado similar con un régimen menos intensivo con dosis más bajas de la ifosfamida.<sup>20</sup>

Otros estudios evaluaron la adición de etopósido a ifosfamida (IE), que resultó ser muy activo en pacientes con FTE recurrente. En pacientes no tratados previamente, la tasa de respuesta fue del 96%. Dos estudios aleatorios multiinstitucionales investigaron el impacto de la adición de etopósido al régimen VACD y Vaid.<sup>21</sup> En la Unión Europea-92 el estudio EICISS, los pacientes con enfermedad localizada de enfermedad de alto riesgo (> 200 ml) fueron asignados al azar a la adición de etopósido (Vaid vs EVAID). Sin embargo, los primeros resultados sólo mostraron una modesta pero no significativa respuesta, se benefician de la adición de etopósido (de 3 años SLE 62% vs 54%,  $p = 0,6$ ). El primer American Intergroup Ewing ensayo (INT-0091 - POG-8850 / CCG-7881) evaluó el uso de IE en el tratamiento de primera línea de TFSE, y todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir VACD con o sin IE. La adición de IE no resultó ser una ventaja para los pacientes con enfermedad metastásica, a 5 años de SLE fue de 22% , 5% y 22% , 6% para los grupos experimental y estándar, respectivamente. Por otro lado, el régimen de VACD / IE fue superior a la VACD estándar (5-años SLE 69%, 3% vs 54% , 4% respectivamente,  $p = 0,005$ ) para pacientes con enfermedad localizada. El mayor efecto beneficioso de la incorporación de la pareja de IE fue para los pacientes con tumores grandes y en pacientes con primarias pélvico.<sup>22</sup>

Esta generación de estudios dio lugar a una notable mejora en el resultado, especialmente para los pacientes con enfermedad localizada. Sin embargo, los avances en la cirugía y las técnicas de radiación también deben ser considerados. En estos estudios, las medidas más agresivas para el control local se tomaron y la tasa de fracaso local se redujo significativamente, por lo general a menos del 15%. Una contribución importante del estudio INT-0091 fue que demostró que el beneficio de una quimioterapia más intensiva no se limita a sus efectos sistémicos, sino también a su efecto sobre el control local.<sup>23</sup>

Hospital St. Jude Children Research EWI-92 evaluó el protocolo de inducción y se intensificó a principios, seguido de un tratamiento de mantenimiento prolongado con la intensificación de los agentes alquilantes y el etopósido. La SLE de 3 años y la OS para los pacientes con enfermedad localizada fue de 78% y 90%, respectivamente. Sin embargo, un hallazgo importante fue que cerca de dos tercios de los pacientes completaron el tratamiento, y que la intensificación era posible sólo en el 25% de los pacientes.<sup>24</sup>

La importancia de la intensificación de dosis en el tratamiento de FTE también ha sido evaluada en el segundo American Intergroup POG-CCG Ewing (POG-9354/CCG-7942), en este estudio, os pacientes sin tratamiento previo, con FTE no metastásico de hueso o tejido blando fueron elegibles. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir dosis estándar de VCD / IE durante 48 semanas o un régimen de dosis intensiva de VCC / IE más de 30 semanas. Cuatrocientos setenta y ocho pacientes cumplieron con los requisitos de elegibilidad: 231 pacientes recibieron el tratamiento estándar, 247 pacientes recibieron el régimen intenso. A 5 años de supervivencia sin complicaciones y tasas de supervivencia general para todos los pacientes elegibles fueron 71,1% (IC del 95%, 67,7% a 75,0%) y el 78,6% (IC del 95%, 74,6% a 82,1%), respectivamente Los pacientes con tumores de partes blandas representan el 20% de la

población de estudio, no hubo diferencia en los resultados entre los pacientes con los tejidos blandos y óseos sitios primarios.<sup>25</sup>

Los investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center probaron un enfoque alternativo basado en el uso de corto plazo, altas dosis de quimioterapia con el protocolo de P6 en una cohorte de 68 pacientes (44 localizada) con TFSE. Fué un estudio prospectivo de los pacientes no tratados previamente con FTE recién diagnosticados. Los pacientes recibieron siete ciclos de quimioterapia. Ciclos 1, 2, 3 y 6 consistió en ciclofosfamida 2.100 mg/m<sup>2</sup>/d en los días 1 y 2, y una infusión continua 72-hora de doxorrubicina 75 mg/m<sup>2</sup> y vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> día de partida 1. Ciclos 4, 5, 7 y constaba de 5 días consecutivos de mg/m<sup>2</sup>/d ifosfamida 1.800 y mg/m<sup>2</sup>/d etopósido 100. Sesenta y ocho pacientes fueron incluidos desde 1991 hasta 2001 (edad media, 18,7 años). Al momento del diagnóstico, 44 pacientes tenían enfermedad local-regional, y 24 tenían metástasis a distancia. A 4 años de supervivencia sin complicaciones la tasa de pacientes con la enfermedad localizada es del 82%, la supervivencia global es del 89%. La tasa de 4 años de EFS para pacientes con metástasis a distancia es de 12%, la tasa de SG es del 17,8%. Todos los hechos ocurrieron a menos de 51 meses del diagnóstico. Cuatro pacientes con metástasis a distancia tuvieron progresión de la enfermedad durante la terapia, y ningún paciente con enfermedad local experimentaron progresión de la enfermedad durante la terapia.<sup>26</sup>

Una alternativa a la intensidad de la dosis cada vez se está reduciendo los intervalos entre los ciclos, manteniendo la misma dosis por ciclo con el uso de G-CSF. En los EE.UU., este es el enfoque adoptado por el Grupo de Oncología Infantil AEW-0031 del estudio, en que los pacientes se aleatorizaron para recibir ciclos alternos VDC y decir, cada tres semanas (brazo estándar) o dos semanas (dosis de compresión del brazo), dando como resultado la intensificación de dosis del 33%.

Un estudio aleatorizado, prospectivo multicéntrico (Euro EWING 99) fue lanzado en Europa. En este protocolo, todos los pacientes reciben quimioterapia de inducción con 6 ciclos de Vide (vincristina, ifosfamida, doxorrubicina y etopósido), tras lo cual se estratificó en 3 grupos de riesgo basado en el volumen tumoral, la presencia y el patrón de la enfermedad metastásica, la histología y la respuesta a terapia de inducción

### **Tratamiento local.**

Todos los pacientes con FTE requieren terapia local para la curación, pero no hay ensayos clínicos aleatorios disponibles para definir la modalidad de la terapia más adecuada en cada grupos específico de pacientes. El resultado general de este grupo de pacientes es satisfactorio, con altas tasas locales de control tumoral y la supervivencia global favorable. Un grupo menos favorable de los pacientes con enfermedad localizada incluye a aquellos pacientes con tumores grandes o no resecable. Estos pacientes son a menudo manejados con radioterapia sola, aunque la terapia multimodal local que incorpora la cirugía y la radiación se puede considerar en algunos casos. Las tasas de control local en este grupo esta entre el 50 y el 75% y las tasas de supervivencia son menores. La mayoría de los pacientes con FTE desfavorables son aquellos que se presentan con enfermedad metastásica manifiesta al momento del diagnóstico. En este grupo de pacientes, la terapia local sigue desempeñando un papel importante, aunque el control de la enfermedad metastásica se convierte ahora en una cuestión primordial y general de control de la enfermedad de las tasas son inferiores al 40%.

### **Cirugía**

Los pacientes que lograron una resección completa (extirpación de todo tumor macroscópico con un margen de tejido normal circundante) de todos los tumores tienen un resultado superior. El efecto del tamaño del tumor en caso de fallo local es menos claro<sup>27</sup>. Los estudios de la

combinación de Ewing Cooperativa de Kaposi (CESS) y estudios europeos Intergrupo Cooperativa Sarcoma de Ewing (EICESS) y la experiencia de los niños St Jude Research Hospital no demostró una diferencia en el fracaso local en los pacientes tratados con la cirugía de tumores en función del tamaño o volumen. La respuesta histológica a la quimioterapia de inducción puede desempeñar un papel como un predictor de los resultados locales con tratamiento quirúrgico. Los pacientes con una respuesta histológica pobres se pueden beneficiar de la radioterapia adyuvante.<sup>28</sup> Los pacientes con FTE extraóseo presentan un desafío para un control adecuado.

El tratamiento local apropiado para este grupo no está claro. En la experiencia del St. Jude Children Research Hospital, estos pacientes tenían 8 años y la tasa de fracaso local fue del 8% cuando la radiación adyuvante se ha dado después de la operación.<sup>29</sup>

### **La cirugía y la radioterapia adyuvante**

Muchos estudios han evaluado la eficacia de dosis bajas de radioterapia adyuvante (<40 Gy) para reseca FTE.<sup>30</sup> El uso de esta estrategia ha sido por lo general basado en la edad del paciente joven, la tolerancia limitada de los tejidos circundantes a la irradiación o las características favorables del tumor, como el tamaño pequeño del primario y respuesta a la quimioterapia.

Los resultados de los estudios contemporáneos de prospectiva de pacientes con FTE indican que el control local del tumor después de una cirugía completa ya sea con una escisión local amplia o la escisión marginal debería resultar en una tasa de control tumoral local de alrededor de 90% a los 5 años. Por lo tanto, los excelentes resultados obtenidos en las series quirúrgicas modernas, así como nuestros resultados con irradiación adyuvante estándar sugieren que la dosis radioterapia a una dosis inferior a 40 Gy, no se recomienda para proporcionar altas tasas de control local del tumor.<sup>31</sup>

#### **Radioterapia para el control local**

La decisión para la selección de la irradiación definitiva como tratamiento local para FTE requiere un examen cuidadoso de las morbilidades asociadas a la cirugía en contra de la eficacia, sino también los efectos tardíos de la irradiación. Tres estudios de grupos cooperativos han demostrado la importancia de la terapia de calidad de la radiación (CESS 81 y 86 y POG 8346). revisar el plan de tratamiento central se instituyó en CESS 86 después de una tasa de fracaso local del 50% en el CESS 81 para los pacientes sometidos a irradiación definitiva, los pacientes posteriores tratados con radioterapia definitiva en CESS 86 había una tasa de fracaso local de sólo un 13%.<sup>32</sup> Las tasas globales de falla local para los pacientes tratados con radioterapia son mucho más altas que los pacientes sometidos a cirugía, con tasas de recurrencia de casi el 30%. Como se discutió en los pacientes con resección quirúrgica también existe un sesgo en la selección de los pacientes durante la radioterapia como tratamiento definitivo. Por lo tanto, los pacientes con tumores con mala respuesta, a menudo en lugares desfavorables considerados inoperables debido al gran tamaño son los que más probabilidades de ser tratados con radioterapia definitiva.

Los resultados locales en los pacientes tratados en el Hospital de Investigación Infantil St. Jude incluyó una tasa de fallos locales a los 10 años para los pacientes con tumores <8 cm de sólo el 11% frente al 46% para aquellos con el tamaño del tumor más grande. La edad también juega un papel importante en la predicción de fracaso, sobre todo en pacientes con tumores  $\geq 8$  cm, cuyo riesgo de fracaso local se duplicó de 31% de los pacientes <14 años de edad y el 60% de los pacientes  $\geq 14$  años de edad ( $p = 0,035$ ). El uso de bajas dosis de radiación parece conducir a tasas inferiores de control local del tumor, incluso para los tumores <8 cm ( $p = 0,010$ ).<sup>33</sup>

## **Tratamiento de la metástasis**

El resultado de pacientes con cáncer FTE no ha sido paralelo a los resultados obtenidos en los tumores localizados. Utilizando el tratamiento convencional a menos de un 20-25% de los pacientes se pueden curar.<sup>34</sup> Como consecuencia natural de estos resultados decepcionantes de este tumor sensible a la quimioterapia, algunas instituciones han explorado el impacto de la intensificación del tratamiento metastásico en FTE y una variedad de regímenes han sido exploradas.<sup>35</sup> Sin embargo, los resultados no fueron claramente superiores a los obtenidos con la terapia convencional. Sin embargo, los pacientes con metástasis pulmonares aisladas tienden a obtener mejores resultados que con los de metástasis extrapulmonares.<sup>36</sup>

Los datos del Registro Europeo de Trasplante de Médula ósea (EBMTR),<sup>37</sup> sugieren que los pacientes con metástasis pulmonares aisladas se puedan beneficiar de la utilización de consolidación con altas dosis de quimioterapia con un régimen basado en el busulfán y rescate autólogo de células. Este enfoque está siendo actualmente evaluado de forma aleatoria en la Eurocopa-99 protocolo EWING.

### **Tratamiento mieloablativo con rescate de células madre hematopoyéticas para metástasis de tumores del sarcoma de Ewing**

El papel y las indicaciones de TPH en FTE han sido revisados por Kushner y Meyers.<sup>38</sup> Muy pocos estudios han evaluado la respuesta de FTE a los agentes utilizados en los regímenes de muchos. En general, la mayoría de los regímenes de uso de los agentes alquilantes tiotepa, busulfán y melfalán.<sup>39</sup>

El uso de melfalán parece ofrecer los mejores resultados. La supervivencia global a 5 años fue del 44% para el grupo de 18 pacientes que recibieron busulfán, y sólo el 23% para el grupo de 93 pacientes que fueron tratados con regímenes sin busulfán. El uso de busulfán proporcionan una ventaja de supervivencia también para los pacientes con enfermedad pulmonar sola (66% vs 39%) y para los pacientes con enfermedad localizada de enfermedad de alto riesgo (75% vs 38%).<sup>40</sup>

A pesar de que las células madre autólogas son por lo general la fuente preferida de tejido hematopoyético en FTE, en los últimos años, algunas instituciones han realizado TPH alogénico, pero los resultados son preliminares y el número de pacientes es baja.<sup>41</sup>

Se ha demostrado con el paso del tiempo los cambios terapéuticos y la necesidad de otras modalidades de terapia para alcanzar supervivencia mayores para el Sarcoma de Ewing. En el instituto Nacional de Pediatría actualmente esta estandarizado el protocolo de tratamiento para estos tumores, homogeneizando con los protocolos internacionales. Queremos conocer en el presente estudio la frecuencia del sarcoma de Ewing, características clínicas y esquemas de tratamiento mas utilizados para el mismo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Sarcoma de Ewing/TNEP es un tumor derivado de tejido neuroectodérmico primitivo parasimpático, que ocupan el 10mo lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica, representando aproximadamente el 5% de todos los tipos de cáncer.

A pesar de emplear un tratamiento integral y multimodal (Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía), e incluso en algunas ocasiones trasplante autólogo de médula ósea como tratamiento de consolidación, el pronóstico de estos pacientes aun es pobre, alcanzando supervivencia globales a 5 años menores del 50% en pacientes con enfermedad metastásica

Hasta el momento se desconoce en nuestra población las características clínicas, complicaciones y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados en este Instituto; ya que no existe información al respecto en población mexicana; por lo que la realización de este estudio permitirá conocer las características mas frecuentes y curso clínico de nuestros pacientes para así establecer nuevas pautas de tratamiento basadas en el riesgo, permitiendo disminuir las complicaciones a corto y largo plazo que presentan los pacientes.

## **JUSTIFICACION**

El sarcoma de Ewing es la segunda causa más común de tumores óseos malignos en la infancia y adolescencia, en México ocupa la décima causa de cáncer en la infancia y representa el 4% de todas las causas de cáncer. Al momento del diagnóstico el 20% de los casos se encuentran lesiones metastásicas, a pesar de los avances en cuanto al tratamiento, la supervivencia de estos pacientes aun es pobre.

En el Instituto Nacional de Pediatría no contamos con registro hasta el momento de la frecuencia del sarcoma de Ewing, por lo que se quiere investigar las características del mismo. Desde 2009 hasta la fecha se han registrado en el servicio de Oncología 14 pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing que corresponde a 4.6% de los casos de cáncer registrados en el Instituto, este porcentaje es similar a lo reportado en la literatura internacional; sin embargo, hasta el momento se desconoce en nuestra población las características clínicas, complicaciones y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados en este Instituto; ya que no existe información al respecto en población mexicana; por lo que la realización de este estudio permitirá conocer a nuestra población y así proporcionar nuevas pautas de tratamiento basadas en las características de nuestra población, permitiendo disminuir las complicaciones a corto y largo plazo que presentan los pacientes.



## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuál es la frecuencia del sarcoma de Ewing/PNET en el instituto nacional de pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011?
2. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011?
3. ¿Cuál es la frecuencia de enfermedad metastásica al diagnóstico de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011?
4. ¿Cuáles son las características de los estudios de laboratorio más frecuentes al diagnóstico de los pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011?
5. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 1995 a agosto del 2011.
6. ¿Cuál es la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero 1995 a agosto del 2011?

## **HIPOTESIS**

1. La frecuencia del sarcoma de Ewing/PNET atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría será del 5%
2. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: aumento de volumen en 70%, dolor en 60%, fiebre en 25% y lesión medular en 25% de los casos
3. La frecuencia de enfermedad metastásica en pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría será del 25%
4. Las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con sarcoma de Ewing atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: deshidrogenasa láctica mayor a 300mg/dl, Fosfatasa Alcalina mayor a 250mg/dl y Hemoglobina menor a 10gr/dl
5. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: toxicidad infecciosa y toxicidad hematológica con neutropenia menor de 1000 neutrófilos totales.
6. La frecuencia de muertes de pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será mayor del 60%

## **OBJETIVO GENERAL:**

1. Conocer las características clínicas, de laboratorio y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.
2. Conocer la frecuencia de enfermedad metastásica al diagnóstico y de muertes de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.
2. Describir las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.
3. Describir las complicaciones más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Conocer los esquemas de tratamiento con quimioterapia más frecuentes aplicados a los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.
2. Conocer la frecuencia de tratamiento con Radioterapia de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.
3. Conocer el porcentaje de necrosis en las resecciones tumorales de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.
4. Conocer los marcadores inmunohistoquímicos (vimentina, CD99, enolasa neural específica, sinaptofisina, proteína S100) más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

## CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Observacional, descriptivo y retrolectivo.

## MATERIAL Y METODOS

### **POBLACIÓN OBJETIVO:**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Sarcoma de Ewing/TNEP atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

### **POBLACIÓN ELEGIBLE**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Sarcoma de Ewing/TNEP tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Sarcoma de Ewing/TNEP en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, características clínica (dolor, aumento de volumen, fiebre, lesión medular); de laboratorio (deshidrogenasa láctica, Fosfatasa Alcalina); biopsia de médula ósea para búsqueda de infiltración; estudios de imagen (Tomografía simple y contrastada o Resonancia Magnética del sitio primario de lesión, TAC Pulmonar), Gamagrama Óseo, registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
6. Expedientes de pacientes que hayan recibido curso completo de tratamiento con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.
2. Pacientes con diagnóstico diferencial de sarcoma de Ewing/PNET (osteosarcoma, tumores óseos benignos).

## DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

### *Dependientes:*

#### Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional, desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso	Cualitativa nominal dicotómica	Expediente clínico, en la nota de primera vez de oncología.	Ausente/Presente Referido en la historia clínica
<b>Masa palpable</b>	Incremento que se percibe	Cualitativa nominal dicotómica	Interrogatorio dirigido. Exploración física Anexo II	Ausente/Presente Referida en la historia clínica
<b>Fiebre</b>	Incremento de la temperatura corporal por arriba de 38 grados.	Cuantitativa continua	Termómetro digital marca termex.	Grados centígrados
<b>Lesión Medular</b>	Alteración en la médula espinal que puede provocar pérdida de la sensibilidad y/o movilidad secundaria al efecto de la presencia de tumor	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física. Anexo III	Ausente/Presente
<b>Fractura patológica.</b>	Se denomina fractura patológica la que se produce en un hueso previamente alterado, por ejemplo, por un tumor.	Cualitativa nominal dicotómica	Radiológicamente En el expediente clínico en el reporte por escrito del servicio de radiología, descrita como fractura patológica.	Ausente / Presente Referida en el expediente clínico
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Evaluación a través de la realización de tomografía axial computada simple y contrastada.	Cualitativa Ordinal	1. <u>Respuesta completa</u> : Sin presencia de tumor 2. <u>Muy buena respuesta parcial</u> : Reducción del tamaño tumoral entre 90-99%. Sin presencia de lesiones nuevas 3. <u>Respuesta parcial</u> : Reducción del tamaño tumoral > 50 y <90%,	1. Respuesta completa. 2. Muy buena respuesta parcial. 3. Respuesta parcial. 4. Sin respuesta. 5. Progresión tumoral.

sin presencia de nuevas lesiones

Respuesta Mixta: Sin lesiones nuevas, reducción mayor o menor del 50% en algunas lesiones, pero aumento menor del 25% en lesiones existentes

4. Sin respuesta: Sin nuevas lesiones, <50% de reducción, pero menos de 25% de aumento en lesiones existentes

5. Progresión tumoral: Cualquier lesión nueva o aumento >25% en cualquier lesión pre-existente

Fuente: J Clin Oncol 1993;11:1466-1477

<b>Metástasis</b>	Diseminación tumoral fuera del sitio primario de la lesión, por vía linfática, hematógena o por contigüidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, Gammagrafía Ósea, Biopsia de Médula Ósea encontradas en los reportes de radiología en el expediente clínico	Presente/Ausente
<b>Necrosis</b>	Muerte de células tumorales secundaria a tratamiento Oncológico (Quimioterapia o Radioterapia) Se ve a través de estudio histopatológico con apoyo del servicio de patología.	Cuantitativa Continua	Clasificación de Huvos IV.- 100% de necrosis III.- 90-99% de necrosis II.- 51-89% de necrosis I.- <50% de necrosis  Fuente: The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. <u>Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH.</u>	Porcentual

**Características de Laboratorio:**

<b>DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Hemoglobina</b>	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL. Encontrada en la hoja de laboratoria en el expediente clínico	gr/dl
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL. Encontrada en aloja de laboratorio en el expediente clínico.	mg/dl
<b>Fosfatasa alcalina</b>	enzima hidrolasa r esponsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloid es	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL encontrada en la hojo de laboratoria en el expediente clínico.	Mg/dl

**Complicaciones:**

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Fiebre</b>	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados	Cualitativa nominal dicotómica	Termómetro digital, marca termex. Medición mayor de 38.3° centígrados en una sola toma oral o 38° al menos durante una hora continua. Fuente: IDSA	Ausente / Presente
<b>Neutropenia</b>	Cuenta de neutrófilos disminuidos.	Cualitativa ordinal	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL. Reportando una cuenta de:  I 1500-2000 neutrófilos II 1000-1500 neutrófilos III 500-1000 neutrófilos IV <500 neutrófilos  Fuente: Organización mundial de la salud.	Grado I II III IV
<b>Anemia</b>	Recuento bajo de eritrocitos y un nivel de hemoglobina menor de lo normal.	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando valor de hemoglobina <10gr/dl.  Fuente: Organización mundial de la salud.	Ausente / Presente
<b>Plaquetopenia</b>	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter	Ausente / Presente

niveles normales.

con toma de muestra de 150 uL, reportando cuenta de plaquetas <100 000.

Fuente:  
Organización mundial de la salud

**Eventos de Muerte:**

<b>Muerte</b>	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente/ Ausente
---------------	--	--------------------------------	----------------------



**Independientes:**

**DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Sexo</b>	Genero biológico del paciente		Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino / femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo		Cuantitativa discreta	Calendario Meses
<b>Quimioterapia</b>	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.		Cualitativa nominal politómica	1. Protocolo Nacional (Anexo IV) 1 protocolo nacional
<b>Vimentina</b>	Marcador es una de las proteínas fibrosas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular en particular de células embrionarias, ciertas células endoteliales, así como en las células sanguíneas		Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon. Positivo/Negativo
<b>CD 99</b>	Cluster de diferenciación, también llamado MIC2, codifica para el gen CD99		Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon Positivo/Negativo
<b>Enolasa neuronal específica</b>	homodímero proteico compuesto por dos subunidades gamma, que en condiciones normales estan restringidas a las neuronas del sistema nervioso central y periférico		Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon Positivo/Negativo
<b>Sinaptofisina</b>	Glicoproteína acida que se une al calcio que forma parte de las vesículas sinápticas.		Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon Positivo/Negativo
<b>Proteína S100</b>	Proteína presente en los astrocitos, melanocitos, células de la glía y células de Schwann		Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon Positivo/Negativo

<b>Supervivencia libre de evento</b>	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
<b>Supervivencia global</b>	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
<b>Radioterapia</b>	Forma de tratamiento basado en radiación ionizante sobre un sitio anatómico determinado	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico en la hoja de reporte de radioterapia	Ausente/Presente

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing/TNEP, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 1995 a agosto del 2011, en estos años podremos investigar los protocolos actuales, así como la adición de trasplante de médula ósea para los pacientes de alto riesgo.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing/TNEP
- Se realizará la búsqueda de expedientes en el archivo clínico de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes en una hoja de recolección de datos (anexo) para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, inmunohistoquímica, características clínicas (aumento de volumen, dolor, lesión medular); de laboratorio (deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, hemoglobina); biopsia de médula ósea, estudios de imagen (tomografía simple y contrastada o Resonancia Magnética del sitio de lesión primario, TAC Pulmonar,) Gamagrama Óseo; esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (Tomografía o Resonancia del sitio primario, TAC de Pulmón, Gamagrama óseo); complicaciones (fiebre, neutropenia, anemia, plaquetopenia); recaída, eventos de muerte. (anexo 1).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

## RECURSOS

### MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico
- Estudios de imagen
- 

### HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

#### FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

#### CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

#### CALCULO DE LA MUESTRA:

Por tratarse de un estudio observacional, descriptivo, el tamaño de muestra será a conveniencia y se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de Sarcoma de Ewing/TNEP de enero de 1995 a diciembre de 2011

#### ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, peso, hemoglobina, plaquetas, DHL, temperatura, neutrófilos); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, aumento de volumen, dolor, respuesta al tratamiento, neutropenia, anemia, plaquetopenia, marcadores de inmunohistoquímica como vimentina, CD99, proteína S100, sinaptofisina, enolasa neural específica).

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (DHL, FA), complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

#### ASPECTOS ETICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>					
Diseño metodológico del estudio	<i>Enero 2012</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Marzo-abril 2012</i>			
Recolección de datos			<i>Marzo-abril 2012</i>		
Análisis de resultados				<i>Abril 2012</i>	
Publicación de resultados					<i>Mayo 2014</i>

## Resultados

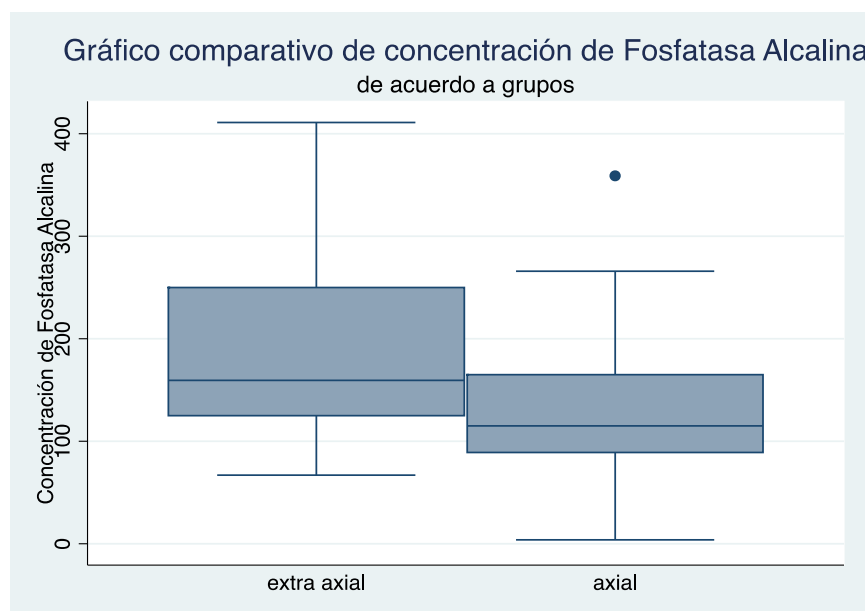
En el periodo de enero de 1995 a diciembre de 2011, se registraron 52 pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. De los cuales el 51.9% tenían una localización Axial y 48.1 extra axial. De acuerdo a la localización del tumor primario se realizó una comparación de las características clínicas que presentaron los pacientes.

No existió diferencia estadísticamente significativa en relación a la edad, la cifra de hemoglobina y el nivel sérico de DHL al diagnóstico. Sin embargo el valor al diagnóstico de la fosfatasa alcalina fue de 189.7 u/l en el grupo con localización extra axial y 131.5 u/l en el localización axial. P=0.023. Cuadro 1, Gráfico 1

Cuadro 1. Características Basales					
Variable	Axial (n=27) Media	D.E.	Extra axial (n=25) Media	D.E.	p
Edad al dx (años)	8.88	4.57	8.4	4.5	0.699
Hemoglobina (g/dl)	12.1	1.7	11.6	2.12	0.403
DHL (u/L )	796.6	2006.6	525.6	677.9	0,529
Fosfatasa alcalina (u/L )	131.5	76.3	189.7	91.04	<b>0,023*</b>

Estadístico de prueba = T Student p < 0.05

Gráfico 1. Gráfico comparativo de la concentración de Fosfatasa Alcalina al diagnóstico



Del total de pacientes 57.69% fueron de sexo masculino y el 42.31% de sexo femenino, con una relación de hombre: mujer de 1.36:1. El 44% de los casos se encontró enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, no existió diferencia estadísticamente significativa. Cuadro 2

<b>Cuadro 2. Sexo y Enfermedad Metastásica al Diagnóstico</b>					
<b>Variable</b>	<b>Axial (n=27) Freq</b>	<b>%</b>	<b>Extra axial (n=25) Freq</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					
<b>Hombres</b>	13	0,48	17	0,68	0,17
<b>Mujeres</b>	14	0,52	8	0,32	0,17
<b>Presencia de Mets al dx</b>	15	0,55	8	0,32	0,10

Estadístico de prueba = chi cuadrada

\* p < 0.05

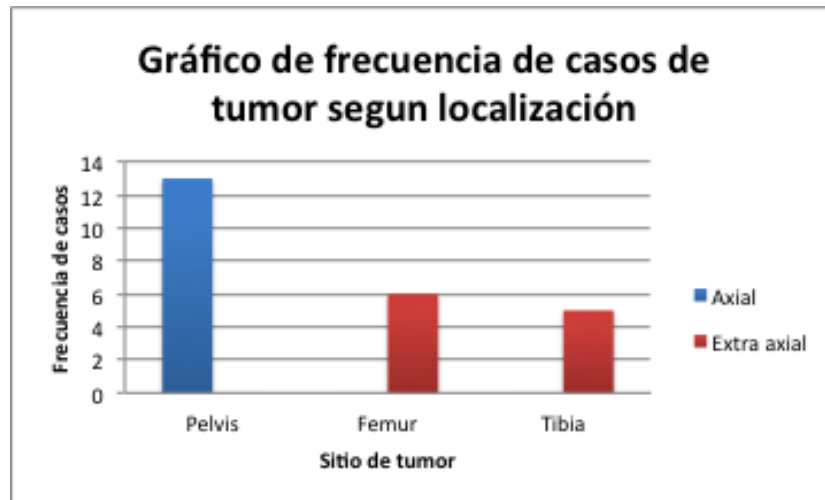
En el grupo de pacientes de localización axial, el sitio primario con mayor frecuencia de afección fue la columna lumbar en el 22%, la parrilla costal en el 18% y la columna torácica en el 14.8% de los casos. Del grupo de pacientes con localización extra axial, el sitio afectado con mayor frecuencia fue el fémur 24% y tibia 20% . Cuadro 3, Gráfico 2

<b>Cuadro 3. Sitio de afección primario</b>					
<b>Variable</b>	<b>Axial (n=27) Freq</b>	<b>%</b>	<b>Extra axial (n=25) Freq</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Localización al dx.</b>					
<b>Torax</b>	1	0,037	0	0,00	1,00
<b>Mediastino</b>	3	0,11	0	0,00	1,00
<b>Columna toracica</b>	4	0,148	0	0,00	0,11
<b>Columna lumbar</b>	6	0,222	0	0,00	0,02
<b>Parrilla costal</b>	5	0,185	3	0,12	0,70
<b>Craneo</b>	1	0,037	0	0,00	1,00
<b>Orbita</b>	0	0,00	1	0,04	1,00
<b>Maxilar</b>	0	0,00	2	0,08	0,22
<b>Humero</b>	0	0,00	2	0,08	0,22
<b>Radio</b>	0	0,00	2	0,08	0,22
<b>Retroperitoneo</b>	1	0,037	0	0,00	1,00
<b>Riñon</b>	0	0,00	1	0,04	1,00
<b>Pelvis</b>	13	0,48	0	0,00	<b>0,000*</b>
<b>Femur</b>	0	0,00	6	0,24	<b>0,009*</b>
<b>Tibia</b>	0	0,00	5	0,20	<b>0,020*</b>
<b>Perone</b>	0	0,00	2	0,08	0,22
<b>Pie</b>	0	0,00	1	0,04	1,00

Estadístico de prueba = chi cuadrada

\* p < 0.05

Gráfico 2. Frecuencia de casos de acuerdo al sitio primario de Afección



Las manifestaciones clínicas al diagnóstico que se presentaron con mayor frecuencia fueron: la presencia de aumento de volumen, dolor, fiebre, fracturas patológicas y lesión medular. En el grupo con presentación axial en el 48% de los casos se presentó lesión medular y 0% en el grupo de presentación extra axial. P=0.000. Gráfico 3. El sitio más frecuente de metástasis en ambos grupos fue en pulmón 53% seguido por metástasis ósea en 34%, no existió diferencia significativa en los dos grupos. Cuadro 4.

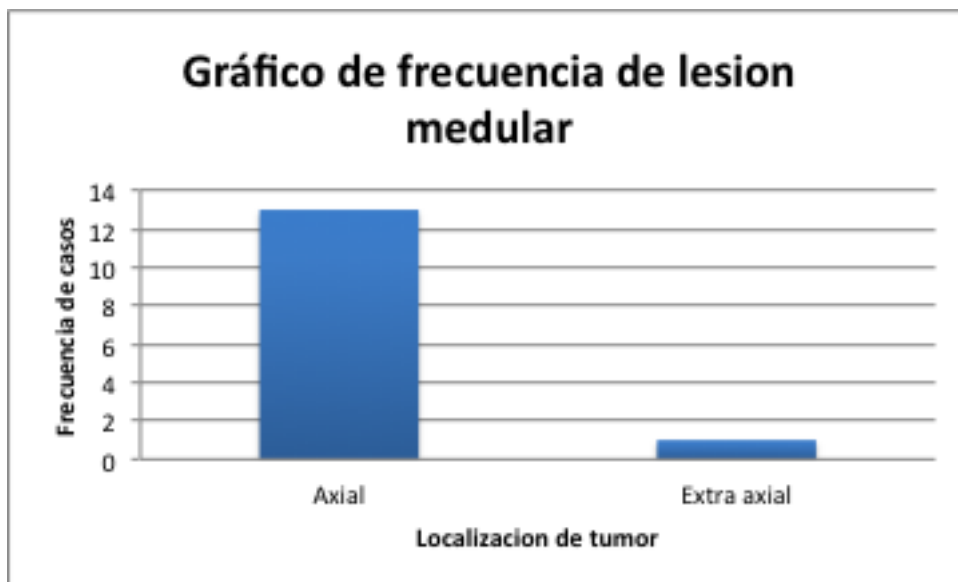
Cuadro 4. Manifestaciones Clínicas al Diagnóstico y Sitio de Metástasis					
Variable	Axial (n=27) Freq	%	Extra axial (n=25) Freq	%	p
<b>Clínicos</b>					
Masa tumoral	16	0,59	19	0,76	0,24
Dolor	25	0,92	23	0,92	1,00
Fiebre	3	0,11	4	0,16	0,69
Fractura Patológica	1	0,037	1	0,04	1,00
Lesión medular	13	0,48	0	0,00	<b>0,000*</b>
<b>Metástasis</b>					
Pulmón	9	0,33	5	0,20	0,35
Oseas	7	0,26	2	0,08	0,14
Hígado	1	0,037	0	0,00	1,00
Sistema nervioso	1	0,037	0	0,00	1,00
Medula ósea	3	0,11	1	0,04	0,61

Estadístico de prueba = chi cuadrada

\* p < 0.05



**Gráfico 3. Frecuencia de Lesión medular de acuerdo a la localización del tumor.**



En el estudio histológico se observó que los marcadores inmunohistoquímicos que se presentaron con mayor frecuencia fueron: Vimentina, ENE, CD99, PS 100 y Sinaptofisina.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, se emplearon diferentes esquemas de tratamiento, sin embargo la combinación usada con mayor frecuencia fue a basa de Vincristina, Ciclofosfamida, Adriamicina, Etoposido e Ifosfamida. La respuesta inicial al tratamiento fue mayor del 50% en ambos grupos, posterior a la tercera evaluación en el grupo de localización axial fue de 87.5% y en el grupo con localización extra axial de 93.1%. No existió diferencia estadísticamente significativa. Cuadro 5

Cuadro 5. Respuesta al Tratamiento con Quimioterapia.					
Variable	Axial (n=27) Media	D.E.	Extra axial (n=25) Media	D.E.	p
% respuesta 1ª evaluación	60.6	33.5	59	35.78	0,876
% respuesta 2ª evaluación	74.5	35.1	91.11	23.73	0,084
% respuesta 3ª evaluación	87.5	34.1	93.1	24.9	0,616

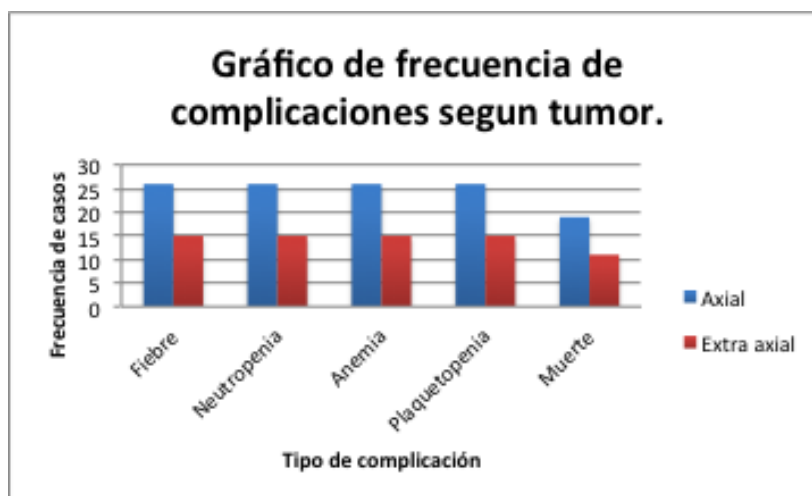
Estadístico de prueba = T Student  $p < 0.05$

El 55.7% de los pacientes recibieron tratamiento con Radioterapia. De los pacientes en el grupo de localización axial el 77% (n=21) y del grupo de localización extra axial 32% (n=8) P=0.002  
 Las principales complicaciones que se presentaron fueron: fiebre, neutropenia, anemia y plaquetopenia. Las cuales se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de localización axial. P=0.002 (Gráfico 4) 30 pacientes fallecieron 19 (70%) del grupo de localización axial y 11 (44%) en el grupo de localización extra axial. Las causas principales de muerte fueron progresión de la enfermedad en 13.4%, choque séptico en 34.6%, choque hipovolémico, choque mixto, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y hemorragia pulmonar en 2% respectivamente. (Cuadro 6)

Cuadro 6. Complicaciones y Causa de Muerte					
Variable	Axial (n=27) Freq	%	Extra axial (n=25) Freq	%	p
<b>Complicaciones</b>					
Fiebre	26	0,96	15	0,60	0,002*
Neutropenia	26	0,96	15	0,60	0,002*
Anemia	26	0,96	15	0,60	0,002*
Plaquetopenia	26	0,96	15	0,60	0,002*
Muerte	19	0,70	11	0,44	0,095
<b>Causa de muerte</b>					
Progresion	4	0,14	3	0,12	1,00
Choque séptico	10	0,37	8	0,32	0,77
Choque hipovolémico	1	0,037	0	0,00	1,00
Choque mixto	1	0,037	0	0,00	1,00
Insuficiencia cardíaca	1	0,037	0	0,00	1,00
Insuficiencia respiratoria	1	0,037	0	0,00	1,00
Hemorragia pulmonar	1	0,037	0	0,00	1,00

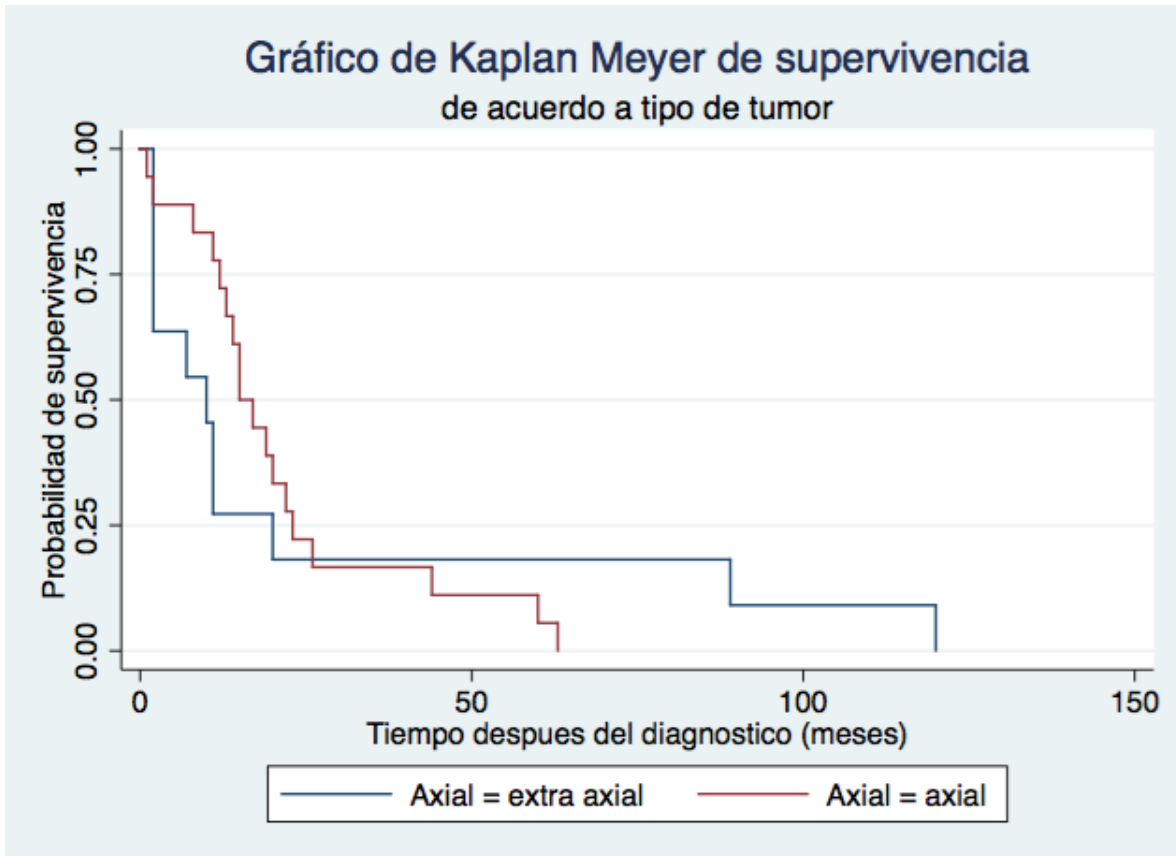
Estadístico de prueba = chi cuadrada  
 \* p < 0.05

Gráfico 4. Frecuencia de Complicaciones de acuerdo al sitio primario del tumor



La supervivencia a 50 meses fue menor del 25% sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Gráfico 5)

**Gráfico 5. Gráfico de Kaplan Meyer de Supervivencia.**



## DISCUSION

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor de hueso más frecuente en la población pediátrica. Ladensteina R et al, estudiaron , de 281 pacientes de septiembre de 1999 a diciembre del 2005, encontraron que el 57% de los casos eran de sexo masculino y 43% del sexo femenino. El sitio primario de tumor extremidad en un 31% y en resto del esqueleto en un 69%.<sup>42</sup> En nuestra serie se registraron un total de 52 pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing, de los cuales 51.9% tenían localización axial y 48.1% extra axial. Del total de los paciente 57.69% fueron del sexo masculino de 42.3% del sexo femenino, con una relación hombre mujer de 1.36:1. Estos hallazgos son similares a lo reportado en la literatura internacional.

El I Instituto Ortopedico Rizzoli en el año 2000, reportó 359 paciente, donde encontraron la presencia de fiebre en 15%, anemia en 12%, nivel de DHL elevado en 34%, aumento de volumen en 100% , localización en extremidades 63% y en otros sitios del 37%. Observaron que un nivel de DHL elevado era predictiva para respuesta del paciente, (P=0.005).<sup>43</sup>

En el estudio reportado por el grupo Europeo , aproximadamente 70% de los pacientes el síntoma inicial fue dolor, con una duración de 5 meses en promedio así como síntomas neurológicos en un 5% en paciente con invasión del canal medular y fractura patología en 3% de los pacientes con localización extra axial.<sup>44</sup>

En nuestro estudio se encontró que la localización más frecuente fue extra axial, siendo el hueso con mayor frecuencia de afección el fémur en 24% y tibia en 20%. De la región axial el sitio más frecuente fue la columna lumbar en 22%, parrilla costal en 18% y columna torácica en 14.8%. La presencia de DHL elevada no tuvo diferencia significativa entre los grupos de estudio. Las manifestaciones clínicas al diagnóstico que se presentaron en los pacientes con localización axial fueron aumento de volumen en un 59%, dolor en 92%, fiebre en 11%, fracturas patológicas en 3.7% y lesión medular en 48%. En los pacientes con localización extra axial presentaron aumento de volumen en 76%, dolor 92%, fiebre 16% y fractura patológica en 4% .

En nuestro estudio, el sitio más frecuente de metástasis fue en pulmón en 53%, seguido hueso en 34%, y en menor frecuencia médula ósea en 15%, hígado y sistema nervioso central en 3.7% respectivamente. En un estudio del University College Hospital, del departamento de oncología , realizado en 114 pacientes se encontró metástasis al diagnóstico en pulmón en 29%, hueso 8%, médula ósea 14% y otros en 2%<sup>45</sup>

En cuanto al tratamiento, en 87 pacientes enrolados en el inter grupo Europeo (EICES-92), la quimioterapia fue aplicada en 93 pacientes 71% con EVAIA (Vincristina, Ifosfamida, Etoposido, Adriamicina y Actinomicina D), el resto de los pacientes con VAIA (Vincristina, Ifosfamida,

Adriamicina y Actinomicina D) se realizó cirugía definitiva en 44%, radioterapia en lesión primaria en 70%, en sitios de metástasis en 1% de los pacientes y en ambos sitios en 9%.<sup>46</sup>

En nuestro estudio todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, se emplearon varios esquemas de tratamiento, la más frecuente a base de Vincristina, Ciclofosfamida, Adriamicina, Etoposido e Ifosfamida. El 55.7% de los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia, de los cuales 77% en los de localización axial y 32 en los de localización extra axial.

Las principales complicaciones que se presentaron fueron fiebre, neutropenia, anemia y plaquetopenia. Se reportaron 19 defunciones de las cuales las causas principales fueron por progresión de la enfermedad en 13.4%, choque séptico en 34.6%, choque hipovolémico, choque mixto, insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria y hemorragia pulmonar en 3.7%.

Aunque en la actualidad existen terapias intensas, a base de quimioterapia, radioterapia, cirugía y trasplante de médula ósea, no hay mejoría en nuestra tasa de supervivencia, principalmente en los pacientes con enfermedad metastásica. Actualmente se están realizando líneas de investigación basadas en terapia blanco y realizando estudios de biología molecular para mejorar los factores pronósticos y con esto mejorar las líneas de tratamiento y la supervivencia de nuestros pacientes. Así mismo se está evaluando la posibilidad de ofrecer trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

En nuestro medio es necesario mejorar el tratamiento intensivo de soporte ya que las principales causas de fallecimiento fueron relacionados a toxicidad secundaria a la quimioterapia. Con los nuevos esquemas de tratamiento y un manejo de sostén adecuado los pacientes con Sarcoma de Ewing podrán alcanzar una mejor supervivencia global y libre de evento a largo plazo.

## ANEXO I

### ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA DE EWING/ TNEP EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_ años

Edad actual: \_\_\_\_\_ años

Sexo: M  F   
(día/mes/año)

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Criterios Diagnósticos:

Metastásico  No Metastásico

Axial  Extra Axial

Fecha del diagnóstico : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (día/mes/año)

#### Sitio de Afección Primaria:

Columna Torácica

Columna Lumbar

Parrilla Costal

Húmero

Fémur

Tibia

Otro: \_\_\_\_\_

#### Inmunohistoquímica:

Vimentina

Enolasa neuronal específica

CD 99

Proteína S100

Sinaptofisina

#### Características Clínicas:

	Síntomas	
	Positivo	Negativo
Masa Palpable		
Dolor		
Fiebre		
Fractura patológica		
Lesión Medular		

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA DE EWING/ TNEP EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

	Pulmonares	Oseas	Médula ósea
Metástasis (Presentes/Ausentes)			

**Características de Laboratorio**

Hb: \_\_\_\_\_ gr/dl

DHL: \_\_\_\_\_ mg/dl

FA \_\_\_\_\_ mg/dl

QUIMIOTERAPIA – TRATAMIENTO	
Número de curso	Esquema empleado

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. VAC</li> <li>2. Ifosfamida/Etopósido</li> <li>3. Ciclofosfamida Escalada</li> <li>4. ICE</li> <li>5. Otros</li> </ol> |
|---|

**Radioterapia**

Si

No

Dosis: \_\_\_\_\_

**Evaluación**

	Dolor (Presente/ Ausente)	Aumento de Volumen (Presente/ Ausente)	DHL (mg/dl)	TAC cuello, mediastino, abdomen (% respuesta)	Biopsias de médula ósea (si/no)	LCR (si/no)
1ª Evaluación						
2da Evaluación						
3ª Evaluación						

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA DE EWING/ TNEP EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**Respuesta al tratamiento:**

1      2      3      4      5

1. Respuesta completa
2. Muy buena respuesta parcial
3. Respuesta parcial
4. Sin respuesta

**Porcentaje de necrosis:**

- |     |                          |  |                               |
|-----|--------------------------|--|-------------------------------|
| I   | <input type="checkbox"/> |  | I. menos 50% de necrosis      |
| II  | <input type="checkbox"/> |  | II. del 51 al 89% de necrosis |
| III | <input type="checkbox"/> |  | III del 90 al 99% de necrosis |
| IV  | <input type="checkbox"/> |  | IV 100% de necrosis           |

**Complicaciones:**

- |                   |                      |                      |                      |                      |
|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1. Fiebre:        | <b>Sí:</b>           | <input type="text"/> | <b>No:</b>           | <input type="text"/> |
| 2. Neutropenia:   | I                    | II                   | III                  | IV                   |
| 3. Anemia:        | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 4. Plaquetopenia: | <b>Sí:</b>           | <input type="text"/> | <b>No:</b>           | <input type="text"/> |

- I 1500-2000 neutrófilos
- II 1000-1500 neutrófilos
- III 500-1000 neutrófilos
- IV <500 neutrófilos

**Eventos de muerte:**

*Defunción:*                      **Sí:**                       **No:**

Fecha de defunción: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (día/mes/año) Causa: \_\_\_\_\_



## ANEXO II

Masa palpable: masa o tumoración palpable durante un examen físico o visible a simple vista como una inflamación.

En localización extraaxial (extremidades) a la observación aumento del volumen de la extremidad principalmente en las diafisarias, a la palpación con rubor, calor y dolor a la palpación. En localización axial a la observación con aumento de volumen de la región afectada, a la exploración con daño neurológico de la región afectada (anexo III)

## ANEXO III

Lesión medular: alteración de la médula espinal que puede provocar una pérdida de sensibilidad y/o de movilidad. Se clasifican como sigue:

Cervicales: Las lesiones a nivel cervical usualmente tienen como resultado una tetraplejía total o parcial. Dependiendo de la localización exacta de la lesión, alguien con una lesión cervical puede retener algunas funciones como se detalla a continuación, de lo contrario permanecerá completamente paralizados.

Vértebra:

C3 y superiores: Pérdida de la función del diafragma y necesidad de un ventilador mecánico para respirar.

C4: Puede retener algún control sobre bíceps y hombros, pero débilmente.

C5: Capacidad de uso de hombros y bíceps, pero no de muñecas ni manos.

C6: Generalmente conservan algún control sobre las muñecas pero no tienen funcionalidad en la mano.

C7 y T1: Pueden usualmente enderezar sus brazos pero aún conservan problemas de destreza en manos y dedos.

Lesiones torácicas

Las lesiones a nivel torácico e inferior tienen como resultado la paraplejía. Las manos, los brazos, la cabeza y la respiración no se suelen ver afectadas.

T1 a T8: A menudo presentan control de manos pero carecen de control sobre los músculos abdominales, por lo que el control del tronco es difícil o imposible. Los efectos son menos severos según el nivel de la lesión es más bajo.

T9 a T12: Permite un buen control del tronco y de los músculos abdominales por lo que el balance sentado es muy bueno.

## Lesión en la zona lumbar y sacra

Los efectos de una lesión en la región lumbar o sacra de la médula espinal son la disminución del control de las piernas y de la cadera, así como del sistema urinario y el ano.

El examen neurológico debe ser minucioso, sistematizado y seriado, ya que existe posibilidad de progresión de una lesión incompleta a completa, así como en sentido ascendente con afectación progresiva de niveles medulares más altos. Se inicia el examen con la valoración del nivel de conciencia y la exploración de los pares craneales, ya que pueden verse comprometidos en lesiones cervicales altas. La exploración neurológica debe abarcar la fuerza muscular, reflejos, sensibilidad y funciones autonómicas. Tiene que abarcar los miembros superiores, tronco, miembros inferiores y periné. La exploración de este último, valorando la sensibilidad, el tono del esfínter anal, la contracción voluntaria del mismo y de la musculatura perineal, y los reflejos cutáneos propios.

La función motora se examina mediante la contracción muscular voluntaria y la respuesta involuntaria a estímulos dolorosos en pacientes con alteración del nivel de conciencia. Las alteraciones del patrón respiratorio, como respiración abdominal y uso de la musculatura accesorio, son también expresión del déficit motor. Debe explorarse la musculatura perineal y la contracción voluntaria del esfínter anal para la valoración de la función sacra.

La exploración de los reflejos debe incluir los cutáneos, como el abdominal, cremastérico, bulbocavernoso y anal. Los reflejos osteotendinosos deben explorarse comparando ambos lados para detectar asimetrías.

La sensibilidad superficial (táctil fina, dolor y temperatura) se suele explorar pellizcando o pinchando suavemente la piel con una aguja. Los cordones posteriores transmiten ipsilateralmente la sensibilidad profunda (táctil profunda, propioceptiva y vibratoria), que se examina aplicando estímulos dolorosos (como presionar con el puño), colocando los miembros en distintas posiciones y mediante diapasón. La disfunción autonómica se manifiesta por incapacidad para controlar esfínteres, priapismo y alteraciones cardiovasculares.

## ANEXO IV

### PROTOCOLO NACIONAL PARA SARCOMA DE EWING NO METASTASICO

#### A) \_TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD LOCALIZADA

##### 1. Quimioterapia neoadyuvante:

Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

Ciclofosfamida 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% días 1 y 2 del ciclo.

Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

Se administra cada 21 días al tener más de 75000 plaquetas y más de 1000 neutrófilos.

Se administra un total de 3 ciclos prequirúrgicos.

Después del tercer ciclo se realiza estudio del primario y estudios de extensión para decidir estrategia de control local.

En caso de considerarse resecable, se deberá realizar cirugía de resección local amplia (en este punto valorar cirugía radical o preservación). En caso de considerarse irresecable pasar al apartado de enfermedad residual macroscópica.

La respuesta histopatológica a la quimioterapia se evaluará de acuerdo al porcentaje de necrosis:

- a) Respuesta completa: 100% necrosis.
- b) Muy buena respuesta histológica: 90% de necrosis o más.
- c) Respuesta parcial: de 50% a 89% de necrosis.
- d) Mala respuesta: menos del 50% de necrosis.

En el estudio histopatológico es indispensable la evaluación de los bordes quirúrgicos para determinar si hay ausencia de enfermedad residual, enfermedad residual microscópica o enfermedad residual macroscópica.

PACIENTES CON RESPUESTA COMPLETA O MUY BUENA RESPUESTA HISTOPATOLOGICA Y BORDES LIBRES DE ENFERMEDAD

Se administrará la siguiente quimioterapia

IFOSFAMIDA 2 gr/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Mesna al 100% de la dosis de ifosfamida.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mc/kg/día por 10 días a partir del día 6 de quimioterapia.

Se administran dos ciclos con espacio de 21 días al tener más de 75000 plaquetas y más de 1000 neutrófilos totales.

El sexto ciclo de quimioterapia será igual a la quimioterapia neoadyuvante

Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

Ciclofosfamida 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% días 1 y 2 del ciclo.

Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

El séptimo ciclo se administra a los 21 días o al tener más de 75000 y neutrófilos más de 1000.

IFOSFAMIDA 2 gr/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Mesna al 100% de la dosis de ifosfamida.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mc/kg/día por 10 días a partir del día 6 de quimioterapia.

PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL O MALA RESPUESTA HISTOPATOLOGICA Y ENFERMEDAD RESIDUAL MICROSCOPICA.

Se administra **RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA con 50.4 Gy** al sitio primario en conjunto con

VINCRISTINA 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dosis en bolo IV cada semana durante radioterapia.

Al terminar radioterapia y tener plaquetas mayores a 75,000 y neutrófilos mayores a 1000 iniciar el siguiente esquema.

IFOSFAMIDA 2200 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna al 100% por 5 días.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 6 por 5 a 10 días

A los 21 días o al tener plaquetas mayores a 75,000 y neutrófilos mayores a 1000.

VINCRISTINA 2 mg/m<sup>2</sup>/día 1.

CICLOFOSFAMIDA 2100 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna 100% días 1 y 2 del ciclo.

DOXORRUBICINA 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

Se alternan hasta completar 5 ciclos postquirúrgicos.

PACIENTES CON ENFERMEDAD RESIDUAL MACROSCÓPICA

Se administra **RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA 55.8 Gy** al sitio primario en conjunto con

VINCRISTINA 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dosis IV en bolo cada semana.

Al terminar radioterapia y tener plaquetas mayores a 75,000 y neutrófilos mayores a 1000 iniciar el siguiente esquema.

IFOSFAMIDA 2200 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna al 100% por 5 días.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 6 por 5 a 10 días

A los 21 días o al tener plaquetas mayores a 75,000 y neutrófilos mayores a 1000.

VINCRISTINA 2 mg/m<sup>2</sup>/día 1. (dosis tope 2 mg)

CICLOFOSFAMIDA 2100 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna 100% día 1.

ACTINOMICINA D 15 mcg/kg/día por 4 días ó 500 mcg/m<sup>2</sup>/día por 4 días (dosis tope de 2 mg)

DOXORRUBICINA 20 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

Se administra un total de 5 ciclos postquirúrgicos. (3 IFOS/ETO, 2 VAC/ADR)

#### B) TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA:

Se iniciará quimioterapia neoadyuvante con el siguiente esquema:

Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

Ciclofosfamida 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% días 1 y 2 del ciclo.

Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

Al cumplir 21 días y tener plaquetas más de 100,000 y neutrófilos mayores a 1000

IFOSFAMIDA 2200 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna al 100% por 5 días.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 6 por 5 a 10 días

Al cumplir 21 días y tener plaquetas más de 100,000 y neutrófilos mayores a 1000

Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

Ciclofosfamida 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% días 1 y 2 del ciclo.

Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

Posterior al tercer ciclo se evalúa la respuesta al tratamiento con los estudios del primario y de estadificación y se determina el grado de respuesta clínica de acuerdo a las siguientes definiciones:

- a) Respuesta completa: desaparición de toda enfermedad detectable por imagen, medicina nuclear o estudio histopatológico.
- b) Respuesta parcial: reducción del 50% o más de la masa tumoral por cualquier método de imagen pero con persistencia histopatológica de neoplasia.
- c) Enfermedad estática: reducción menor al 50% de la masa tumoral por imagen y con evidencia histopatológica de neoplasia.
- d) Progresión de la enfermedad: incremento del 25% o más del tamaño tumoral, aparición de tumor en cualquier lugar diferente a los sitios con neoplasia al diagnóstico.

En caso de considerarse el tumor resecable se realizará cirugía de resección local amplia, se enviará el tumor para la valoración de necrosis por histopatología de acuerdo a las siguientes definiciones:

- a) Respuesta completa: 100% necrosis.
- b) Muy buena respuesta histológica: 90% de necrosis o más.
- a) Respuesta parcial: de 50% a 89% de necrosis.
- b) Mala respuesta: menos del 50% de necrosis.

En caso de tener metástasis pulmonares que se consideren resecables deberá resecarse las mismas, si no son resecables se administrará radioterapia.

DE ACUERDO A LA RESPUESTA SE DISEÑA EL TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO.

- A) RESPUESTA COMPLETA O PARCIAL POR IMAGEN, CON RESPUESTA COMPLETA O MUY BUENA RESPUESTA HISTOPATOLOGICA CON BORDES LIBRES EN EL PRIMARIO

IFOSFAMIDA 2200 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna al 100% por 5 días.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 6 por 5 a 10 días

Al cumplir 21 días con plaquetas más de 100,000 y neutrófilos más de 1000

Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

Ciclofosfamida 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% días 1 y 2 del ciclo.

Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

Se administran 5 ciclos postquirúrgicos.

Si había metástasis pulmonares administrar al final RADIOTERAPIA PULMONAR TOTAL 15 GY

+Radioterapia 15 Gy pulmonar total en caso de metástasis pulmonares

+ Valorar radioterapia a otros sitios metastáticos.

EN CASO RESPUESTA CLINICA COMPLETA O PARCIAL CON RESPUESTA COMPLETA O MUY BUENA RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA EN EL PRIMARIO Y BORDES MICROSCÓPICOS.

Se administra RADIOTERAPIA AL PRIMARIO 50.4 GY, durante la radioterapia se administrará

VINCRISTINA 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dosis IV en bolo cada semana (tope 2 mg)

CICLOFOSFAMIDA 600 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate mesna 100% días 1, 2 y 3 cada 21 días si las cuentas hemáticas lo permiten.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

Al terminar radioterapia, tener más de 100,000 plaquetas y 1000 neutrófilos, iniciar



IFOSFAMIDA 2200 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna al 100% por 5 días.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 6 por 5 a 10 días

Al cumplir 21 días, tener más de 100,000 plaquetas y 1000 neutrófilos

Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

Ciclofosfamida 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% días 1 y 2 del ciclo.

Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 4 por 5 a 10 días.

Se administran 4 ciclos postradioterapia.

Si el paciente tenía metástasis pulmonares administrar RADIOTERAPIA PULMONAR TOTAL 15 GY al finalizar el tratamiento.

+ Radioterapia pulmonar total 15 Gy en caso de metástasis pulmonares

+ Valorar radioterapia a otros sitios metastáticos.

CUALQUIER RESPUESTA POR IMAGEN EXCEPTO PROGRESIÓN CON RESPUESTA HISTOPATOLOGICA PARCIAL O MALA Y BORDES MICROSCOPICOS

Se administra RADIOTERAPIA AL PRIMARIO 50.4 GY, durante la radioterapia se administrará

VINCRISTINA 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dosis IV en bolo cada semana (tope 2 mg)

CICLOFOSFAMIDA 600 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate mesna 100% días 1, 2 y 3 cada 21 días si las cuentas hemáticas lo permiten.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

Al terminar radioterapia, tener más de 100,000 plaquetas y 1000 neutrófilos, iniciar

IFOSFAMIDA 2200 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna al 100% por 5 días.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 6 por 5 a 10 días

Al cumplir 21 días, tener más de 100,000 plaquetas y 1000 neutrófilos

VINCRISTINA 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

ACTINOMICINA D 15 mcg/kg/día por 4 días ó 500 mcg/m<sup>2</sup>/día por 4 días tope 2 mg total por ciclo.

CICLOFOSFAMIDA 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% día 1.

DOXORRUBICINA 20 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 5 por 5 a 10 días.

Se administran 4 ciclos postradioterapia, si tenía metástasis pulmonares se deberá administrar RADIOTERAPIA PULMONAR TOTAL 15 GY al finalizar el tratamiento.

+Radioterapia pulmonar total 15 Gy en caso de metástasis pulmonares

+Valorar radioterapia a otros sitios metastáticos

CUALQUIER RESPUESTA POR IMAGEN EXCEPTO PROGRESION O HISTOPATOLOGICA CON RESIDUAL MACROSCOPICO.

Se administra RADIOTERAPIA AL PRIMARIO 55.8 GY, durante la radioterapia se administrará

VINCRISTINA 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dosis IV en bolo cada semana.

CICLOFOSFAMIDA 600 mg/m<sup>2</sup>/día con mesna 100% días 1, 2 y 3 cada 21 días si las cuentas hemáticas lo permiten.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

Al terminar radioterapia y tener más de 100,000 plaquetas y 1000 neutrófilos

IFOSFAMIDA 2200 mg/m<sup>2</sup>/día con rescate de mesna al 100% por 5 días.

ETOPOSIDO 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días.

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 6 por 5 a 10 días

Al cumplir 21 días, tener más de 100,000 plaquetas y 1000 neutrófilos

VINCRISTINA 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1 de quimioterapia (dosis tope 2 mg)

ACTINOMICINA D 15 mcg/kg/día por 4 días ó 500 mcg/m<sup>2</sup>/día por 4 días tope 2 mg total por ciclo.

CICLOFOSFAMIDA 2100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora, rescate con mesna al 100% día 1.

DOXORRUBICINA 20 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua días 1, 2 y 3 del ciclo

Ondansetrón 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis 30 minutos antes de la aplicación de quimioterapia en conjunto con dexametasona 4 mg/m<sup>2</sup>/dosis

FECG 5 mcg/kg/día inicia día 5 por 5 a 10 días.

Se administran 4 ciclos postradioterapia.

Si tenía metástasis pulmonares, deberá recibir RADIOTERAPIA PULMONAR TOTAL 15 GY al finalizar la quimioterapia.

\* ESTOS PACIENTES DEBERAN EVALUARSE PARA TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Ries LAG et al (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- <sup>2</sup> Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Ries LAG et al (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- <sup>3</sup> Parkin DM, Stiller CA, Nectoux J. International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer* 1993; 53:371-376
- <sup>4</sup> Zoubek A, Dockhorn-Dworniczak B, Delattre O, Christiansen H, Niggli F, Gatterer-Menz I et al. Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? *J Clin Oncol* 1996; 14:1245-1251.
- <sup>5</sup> de Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:1248-1255.
- <sup>6</sup> Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gadner H, Salzer-Kuntschik M. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosomal aberration. *Cancer* 1991; 67:1886-1893.
- <sup>7</sup> Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3108-3114.
- <sup>8</sup> Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Ries LAG et al (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999
- <sup>9</sup> Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R et al. Localized Ewing tumor of bone: Final results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS-86. *J Clin Oncol* 2001; 19:1818-1829.
- <sup>10</sup> Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: Analysis of 359 patients at the Istituto Otopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18:4-11.
- <sup>11</sup> Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJH, Pritchard DJ 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; 22:2873-2876.
- <sup>12</sup> Parham DM, Roloson GJ, Feely M, Green DM, Bridge JA, Beckwith JB. Primary malignant neuroepithelial tumors of the kidney. A clinicopathologic analysis of 146 adult and pediatric cases

---

from the National Wilms' Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:133-146.

<sup>13</sup> Miller SL, Hoffer FA, Reddick WE, Wu S, Glass JO, Gronemeyer SA et al. Tumor volume or dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of clinical outcome of Ewing sarcoma family of tumors. *Pediatr Radiol* 2001; 31:518-523

<sup>14</sup> Marina NM, Pappo AS, Parham DM, et al. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round cell tumor: A feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999; 17:180-190

<sup>15</sup> Zoubek A, Ladenstein R, Windhager R, Amann G, Fischmeister G, Kager L et al. Predictive potential of testing for bone marrow involvement in Ewing tumor patients by RT-PCR: A preliminary evaluation. *Int J Cancer* 1998; 79:56-60.

<sup>16</sup> Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:85-91.

<sup>17</sup> Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:276-287.

<sup>18</sup> Jürgens H, Exner U, Gadner H, Harms D, Michaelis J, Sauer R et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. *Cancer* 1988; 61:23-32.

<sup>19</sup> Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the first intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8:1664-1674.

<sup>20</sup> Craft A.W., Paulussen M, Douglas C, Mapp T, Lewis IB, Jurgens H. EICESS 92- Early results of an international Ewings tumour study. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35:191.

<sup>21</sup> Meyer WH, Kun L, Marina N. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1992; 10:1737-1742.

<sup>22</sup> Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJH, Pritchard DJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348:694-701.

<sup>23</sup> Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJH, Pritchard DJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348:694-701.

<sup>24</sup> Marina NM, Pappo AS, Parham DM, et al. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round cell tumor: A feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999; 17:180-190.

<sup>25</sup> Granowetter L, Womer R, Devidas M, Perlman E, Shamberger R, Link M et al. Comparison of dose intensified and standard dose chemotherapy for the treatment of non-metastatic Ewing's

---

sarcoma (ES) and primitive neuroectodermal tumor (PNET) of bone and soft tissue: a Pediatric Oncology Group-Children's Cancer Group phase III trial. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37:172

<sup>26</sup> Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, Laverdiere C, Healey JH, LaQuaglia MP et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2003; 21:3423-3430.

<sup>27</sup> Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R et al. Localized Ewing tumor of bone: Final results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS-86. *J Clin Oncol* 2001; 19:1818-1829.

<sup>28</sup> Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Davidoff AM, Billups CA, Fuller CE, Neel MD et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewings sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:229-236.

<sup>29</sup> Krasin MJ, Davidoff AM, Rodriguez-Galindo C, et al. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing Sarcoma Family of Tumors: Local outcome and prognostic factors. *Cancer*, in press.

<sup>30</sup> Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Davidoff AM, Billups CA, Fuller CE, Neel MD et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewings sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:229-236

<sup>31</sup> Dunst J, Sauer R, Burgers JM, et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer* 1991; 67:2818-2825.

<sup>32</sup> Dunst J, Sauer R, Burgers JM, et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer* 1991; 67:2818-2825.

<sup>33</sup> Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Davidoff AM, Neel MD, Merchant TE et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:830-838.

<sup>34</sup> Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: Survival analysis of 171 patients from the EICES studies. *Ann Oncol* 1998; 9:275-281

<sup>35</sup> Strauss SJ, McTiernan A, Driver D, Hall-Craggs M, Sandison A, Cassoni AM et al. Single center experience of a new intensive induction therapy for Ewing's family of tumors: Feasibility, toxicity, and stem cell mobilization properties. *J Clin Oncol* 2003; 21:2974-2981.

<sup>36</sup> Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, Poquette CA, Cain AM, Brandao L et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:93-98.

<sup>37</sup> Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton R, Dallorso G, Burdach S, Jürgens H et al. A multivariate and matched pair analysis on high-risk Ewing tumor (ET) patients treated by megatherapy (MGT) and stem cell reinfusion (SCR) in Europe. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:555

- 
- <sup>38</sup> Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering Experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2001; 19:870-880.
- <sup>39</sup> Schiffman KS, Bensinger WI, Appelbaum FR, Rowley S, Lilleby K, Clift RA et al. Phase II study of high-dose busulfan, melphalan and thiotepa with autologous peripheral blood stem cell support in patients with malignant disease. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:943-950.
- <sup>40</sup> Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton R, Dallorso G, Burdach S, Jürgens H et al. A multivariate and matched pair analysis on high-risk Ewing tumor (ET) patients treated by megatherapy (MGT) and stem cell reinfusion (SCR) in Europe. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:555
- <sup>41</sup> Koscielniak E, Gross-Wieltsch U, Treuner J, Winkler P, Klingebiel T, Lang P et al. Graft-versus-Ewing sarcoma effect and long-term remission induced by haploidentical stem-cell transplantation in a patient with relapse of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2005; 23:242-244.
- <sup>42</sup> Ladenstein R, Postschger et al, Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-Ewing 99 trial. *J. Clin Oncol* 2010; 28: 3284-3291
- <sup>43</sup> Bacci Gaetano, Ferrari Stefano, et al. Prognostic Factors in Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of Bone Treated with Adjuvant Chemotherapy: Analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J. Clin Oncol* 2000; 18: 4-11
- <sup>44</sup> Sari Neriman, Togral Giray et al. Treatment Results of the Ewing Sarcoma of Bone and Prognostic Factors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54: 19-24
- <sup>45</sup> Mc Tiernan Anne, Cassoni Anna, Driver Deirdre et al. Improving Outcomes After Relapse in Ewing's Sarcoma: Analysis of 114 patients from a Single Institution. Hind Publ's Corporation 2006; 2006: 1-8
- <sup>46</sup> Sari Neriman, Togral Giray et al. Treatment Results of the Ewing Sarcoma of Bone and Prognostic Factors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54: 19-24