



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EVOLUCIÓN Y TOXICIDAD DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
SARCOMA DE EWING PNET TRATADOS CON EL PROTOCOLO NACIONAL DE
QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ROCÍO YEMELI BUENROSTRO AGUILAR

TUTORA:

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO





Universidad Nacional
Autónoma de México



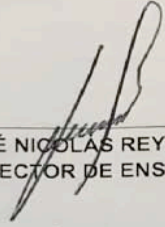
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


EVOLUCIÓN Y TOXICIDAD DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SARCOMA DE EWING PNET TRATADOS CON EL PROTOCOLO NACIONAL DE QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.




DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



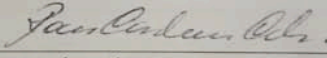
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



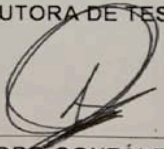
DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTORA DE TESIS



DRA ROCÍO CÁRDENAS-CARDÓS
CO-AUTORA DE TESIS



DR ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY
TUTOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ANTECEDENTES..... | 5 |
| BIOLOGÍA Y DEFINICIÓN GENÉTICA..... | 5 |
| EPIDEMIOLOGÍA..... | 5 |
| PRESENTACIÓN CLÍNICA..... | 6 |
| DIAGNÓSTICO..... | 6 |
| PATOLOGÍA..... | 6 |
| ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO..... | 7 |
| TRATAMIENTO..... | 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 9 |
| JUSTIFICACIÓN | 9 |
| PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN | 9 |
| HIPÓTESIS | 10 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 10 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 11 |
| CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN | 11 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 11 |
| POBLACIÓN OBJETIVO..... | 11 |
| POBLACIÓN ELEGIBLE..... | 11 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 11 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 12 |
| DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES | 12 |
| DEPENDIENTES..... | 12 |
| INDEPENDIENTES..... | 15 |
| RECURSOS..... | 15 |
| MATERIALES..... | 15 |
| HUMANOS..... | 15 |
| FINANCIAMIENTO..... | 16 |
| CONFLICTO DE INTERESES..... | 16 |
| DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO..... | 16 |
| CÁLCULO DE LA MUESTRA..... | 16 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 16 |
| ASPECTOS ÉTICOS..... | 17 |
| RESULTADOS..... | 18 |

| | |
|---|----|
| DISCUSIÓN..... | 29 |
| CONCLUSIÓN..... | 31 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 32 |
| ANEXO I..... | 33 |
| HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 33 |
| ANEXO II..... | 36 |
| DEFINICIONES..... | 36 |
| ANEXO III..... | 38 |
| CRITERIOS DE EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO NACIONAL..... | 38 |
| ANEXO IV..... | 39 |
| PROTOCOLO NACIONAL PARA SARCOMA DE EWING..... | 39 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 43 |

ANTECEDENTES

En 1921 James Ewing describió por primera vez un tumor denominado Endotelioma difuso, con células provenientes de la cresta neural.

Es un tumor que deriva de células parasimpáticas postganglionares localizadas a lo largo del Sistema Nervioso Parasimpático, sin embargo en este caso también la diferencia con Neuroblastoma será por estudio genético.

Y actualmente la teoría es que son células que derivan de células madre mesenquimales con la capacidad de formar hueso, cartílago y tejido graso.

Biología y Definición Genética

A pesar de los múltiples nombres con los que se conoce "Sarcoma de Ewing" es actualmente el término oficial determinado por la OMS, incluyendo el resto de nombres con los que se le conoce: Sarcoma de Ewingextraesquelético, Tumor de Askin (tumor de parrilla costal), Tumores Neuroectodérmicos primitivos (PNET), neuroepiteliomas periféricos.¹

Su nomenclatura hace referencia a la translocación:²

- El gen localizado en el cromosoma 22 es EWSR1: Ewing Sarcoma BreakpointRegion 1: que codifica la proteína EWSR1 o también conocida EWS
- El gen localizado en el cromosoma 11 es FLI1: MurineFriendleukemia virus integrationsite 3: codifica la proteína FLI1 o también conocida FLI

Por lo que el gen de fusión es EWSR1-FLI1, encontrando que el 85% de los pacientes presentan esta translocación $t(11;22)(q24;q12)$, que se considera patognomónica. Sin embargo, existen otras mutaciones frecuentes, 20% presenta ganancia 1q y pérdida del 16q. En otros casos se encuentra trisomía 8 (50% de los casos) y trisomía 12(1/3 parte de los casos), 13% presenta delección de la región cromosómica 9p21 que contiene el gen CDKN2A.

La presencia de la $t(11;22)$, se correlaciona con alta expresión de CD99 en la membrana celular, aunque hay otras translocaciones presentes: $t(21;22)(q22;q12)$, gen de fusión EWSR1/ERG; $t(7;22)(p22;q12)$, gen de fusión EWSR1/ETV1; $t(17;22)(q12;q12)$, gen de fusión EWSR1/ETV4; $t(2;22)(q35;q12)$, gen de fusión EWSR1/FEV; $t(16;21)(q35;p11)$, gen de fusión FUS/ERG; $t(2;16)(q35;p11)$, gen de fusión FUS/FEV.³

Epidemiología

En cuanto a epidemiología es la segunda neoplasia primaria de hueso en niños y adultos seguido del osteosarcoma, con una incidencia anual en menores de 20 años es de 2.9 por millón y una relación hombre: mujer 1.2:1, más frecuente en la segunda década de la vida con menor incidencia en la tercera década y disminuyendo con la edad, no tiene asociación familiar y aún menos se relaciona como segunda neoplasia. Predomina en raza caucásica (6 veces más frecuente que en africanos).⁴

Presentación Clínica

Más de la mitad de los pacientes son adolescentes y adultos jóvenes, con edad media al diagnóstico de 15 años, los principales síntomas son masa palpable o dolor locorregional, que puede ser intermitente y menos graves en la noche, ocasionalmente con parestesia asociada. La duración de los síntomas puede ser semanas o meses, o rara vez incluso años, con una mediana de 2 a 9 meses. La fiebre es un síntoma presente hasta en una tercera parte de los pacientes, más comunes en las etapas más avanzadas y/o metastásico.⁵⁻⁶

Diagnóstico

En el abordaje diagnóstico se pueden observar alteración de estudios de laboratorio como velocidad de sedimentación globular incrementada, anemia moderada o leucocitosis. Los niveles elevados de deshidrogenada láctica sérica se correlacionan con la carga tumoral.⁷

Los estudios por imagen, deben ser una radiografía inicial en donde se observan: osteolisis relacionados con el tumor, el desprendimiento del periostio del hueso (Codman triángulo), espícula de la calcificación en las masas de tumor de tejido blando. La extensión locorregional exacta del tumor primario requiere una evaluación con resonancia magnética.⁸

Cuando se sospecha un tumor óseo maligno, se debe realizar una biopsia incisional, que se puede realizar ya sea como una biopsia con aguja gruesa, o cirugía abierta. Biopsias con aguja, por lo general con la orientación de la imagen, pueden proporcionar suficientes muestras para fines de diagnóstico con una precisión de hasta el 95%.⁹

Patología

El tejido obtenido se debe dividir por el patólogo en una muestra para la evaluación histológica de rutina,¹⁰ de inmunohistoquímica, y para la evaluación de las translocaciones cromosómicas por FISH, una muestra para RT-PCR, los estudios inmunohistoquímicos especializados y una porción en el tejido medios de cultivo para la citogenética, el análisis de la ploidía del ADN, y la fracción de proliferación.

Macrosópicamente el hueso tiene un patrón permeativo, destructivo de crecimiento, infiltración cortical, reacción perióstica con formación de hueso nuevo, y la extensión a tejidos blandos se ve de color gris-blanco, reluciente apariencia, necrosis tumoral, degeneración quística, hemorragia y fibrosis son variablemente presentes.

Al microscopio se observa una población monótona de células redondas y pequeñas, un número variable de pseudorrosetas Homer-Wright pueden estar presentes, con fuerte expresión de la glicoproteína de superficie celular CD99 que es característico de sarcoma de Ewing, presente en 95% a 100%. Es inmunorreactiva para vimentina¹¹. Evidencia inmunohistoquímica de diferenciación neural incluye la tinción de la enolasa específica de las neuronas, la proteína S-100, Leu-7, y PgP 9.5.

Estadificación y Pronóstico

La localización más frecuente es en la porción diafisaria de los huesos, mientras que los sitios más comunes de presentación son los huesos de la pelvis (23%), los huesos largos de las extremidades inferiores (27%, incluidos fémur, tibia y pie) y los huesos de la pared torácica (23%). Las metástasis a los pulmones, hueso, médula ósea, o combinaciones de los mismos son detectables en aproximadamente 25% de los pacientes, siendo el pulmón el sitio más común. Las metástasis a los ganglios linfáticos, el hígado o el sistema nervioso central son poco frecuentes.

La detección de metástasis a distancia, se realiza con una Tomografía de tórax para la detección de metástasis intratorácicas, mientras que las metástasis óseas con gammagrama marcado con Tecnecio 99 m, o por Tomografía con emisión de positrones con FDG, que es más sensible que la gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas. Debido a que las células tumorales pueden ser distribuidos focalmente en la médula ósea, deben tomarse muestras de médula ósea, convencionalmente ambas crestas ilíacas posteriores.

Para estadificar la enfermedad es importante definir si se trata de localización: axial o extraaxial, así como determinar si es enfermedad localizada o metastásica.

Se han estudiado factores pronósticos importantes. Duchman et al,¹² incluyeron 1163 pacientes en un estudio realizado del 1991 al 2010, en que observaron que existe mejor pronóstico en pacientes con edad menor a 20 años, localización extra-axial, enfermedad localizada (no metastásica), tamaño tumoral menor a 5cm, siendo de estos la enfermedad metastásica la que mayor impacto tiene, ya que la supervivencia a 5 años reportada en el grupo de pacientes sin metástasis es de 72%, mientras que el grupo con metástasis disminuye a 35.7%.

Tratamiento

Los principios básicos de tratamiento son la neoadyuvancia con quimioterapia con la finalidad de llevar a cabo un control local de la enfermedad, con posterior control definitivo a base de cirugía, radioterapia y consolidar con quimioterapia adyuvante y en algunos casos específicos trasplante de médula ósea.¹³ Históricamente el tratamiento de éstos sarcomas se inicia con la utilización de la ciclofosfamida en 1962, sin embargo a pesar de agregar Vincristina y Radioterapia al manejo la supervivencia era del 10%. Por lo que es hasta el año de 1974 cuando a partir de la utilización de terapia multimodal y el uso de Doxorubicina y Actinomicina se mejora drásticamente el pronóstico de los pacientes.

Y a partir de ello comienzan a realizarse diversas modificaciones al tratamiento, siendo uno de los primeros estudios el IntergroupEwing Sarcoma (IESS) en que juntaron 342 pacientes del periodo de 1973 a 1978, y compararon el uso de Vincristina, actinomicina, ciclofosfamida y doxorubicina con otro grupo que utilizó los mismo fármacos excepto doxorubicina, encontrando que el grupo que recibía doxorubicina incrementaba la supervivencia de 24% a 60%. Por lo que al darse cuenta de la utilidad de este antracíclico, el siguiente estudio IntergroupEwing Sarcoma (IESS-II) se realizó de 1978 a 1982 con un total de 214 pacientes, enfocándose en éste al incremento de la dosis de doxorubicina, a un 150% la dosis previa y se incremento la supervivencia a 68%.

Sin embargo, el grupo europeo es el que mejores resultados ha mostrado hasta el momento con su último estudio¹⁴, EuroEwing 99, en que todos los pacientes recibieron inicialmente los quimioterapéuticos que hasta el momento han demostrado ser útiles en el manejo del sarcoma de Ewing: Vincristina (1.5mg/m² por 1 día), Ifosfamida (3 g/m² por 3 días), doxorubicina (20mg/m² por 3 días) y etopósido (150mg/m² por 3 días) por 6 cursos, posteriormente aleatorizaron tres grupos: R1, sin metástasis pulmonares; R2 con metástasis pulmonares; y R3 con metástasis a hueso, médula ósea y multifocal. El grupo R1 a su vez se aleatorizó en dos grupos donde lo que buscaban era comparar el uso de ifosfamida contra ciclofosfamida sin encontrar beneficio de esta última sobre ifosfamida (recibiendo 7 cursos totales de Vincristina, Actinomicina y Ciclofosfamida/Ifosfamida). Mientras que el grupo de pacientes con metástasis pulmonares, R2 se aleatorizó en dos grupos según el tratamiento, uno recibió Vincristina, Actinomicina e ifosfamida, tratamiento local con radioterapia y/o cirugía y el otro grupo recibió quimioterapia con busulfán (150mg/m² por 4 días) y melfalán(140mg/m² por 1 día) para pasar a trasplante de médula ósea. Y el grupo R3 recibió solo 1 curso con VincristinaActinomicina e Ifosfamida, con posterior dosis altas de quimioterapia para trasplante de médula ósea.

Dentro de dicho estudio se analizaron 4 746 cursos en 851 pacientes en un periodo de 10 años (2000 a 2010), encontrando en el grupo R1 supervivencia libre de evento a 3 años del 75.4-78.2%. Por otra parte los pacientes del grupo R2 que no recibieron trasplante tuvieron una sobrevida libre de evento del 34%, mientras que los que recibieron trasplante tuvieron sobrevida libre de evento del 40%. Y los pacientes del grupo R3 presentaron Supervivencia libre de evento del 27%.

Actualmente se encuentra corriendo el estudio EuroEwing 2012, del que aún no se tienen resultados.

Por otra parte el tratamiento para la enfermedad recurrente refractaria ha sido motivo de múltiples estudios, entre los cuales se han estudiado diversas combinaciones de quimioterapias, utilizando medicamentos como topotecan, temozolamida, irinotecan, gamcitabina, cisplatino, sin embargo ninguna de ellas ha mostrado mejorar la supervivencia mostrándose en los grupos con mejor supervivencia global a 2 años del 29%. En 2010 se tenían excelentes expectativas del Treosulfán, pero los resultados de dicho estudio no demostraron eficacia alguna.¹⁵

Actualmente se encuentran en estudio algunos fármacos, de entre los cuales tenemos los inhibidores de la proteína de fusión EWS-FLI1 que aun esta en fase preclínica; inhibidor de las vías de señalización de crecimiento tumoral (Bloqueador del receptor IGF1) que se encuentra en Fase II y cuyos resultados al momento son prometedores y terapia inmunológica como lexatumumab, NK y CAR que están en Fase I y cuyos resultados aún no conocemos.¹⁶⁻¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Sarcoma de Ewing/TNEP es un tumor derivado de tejido neuroectodérmico primitivo parasimpático, que ocupan el décimo lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica, representando aproximadamente el 4% 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 30% en pacientes con enfermedad metastásica y de hasta 70% en pacientes con enfermedad localizada.

A partir de 2007 se inició el empleo del protocolo Nacional de tratamiento para estos pacientes, este esquema de tratamiento se basa en combinaciones de drogas que han mostrado su efectividad en diversos estudios, entre las que se encuentran Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Etoposido e Ifosfamida. Hasta el momento, se desconoce la frecuencia de recaída, toxicidad y frecuencia de muerte obtenidos con dicho esquema en población Mexicana.

JUSTIFICACIÓN

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 aún es pobre.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para enfermedades oncológicas. El Sarcoma de Ewing corresponde a 4.6% de los casos de cáncer registrados en el Instituto, este porcentaje es similar a lo reportado en la literatura internacional; a pesar de haber empleado por 8 años el protocolo nacional de tratamiento, hasta el momento no se ha evaluado la frecuencia de progresión, recaída y muerte que han tenido los pacientes tratados en base a este, así como las complicaciones derivadas de su administración. Esto es importante para conocer la eficacia de un esquema de tratamiento empleado a nivel nacional.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016?
2. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016?.

3. ¿Cuál es la frecuencia de recaída y progresión de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016?
4. ¿Cuál es la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016?

HIPÓTESIS

1. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional 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
2. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: toxicidad infecciosa y toxicidad hematológica con neutropenia menor de 1000 neutrófilos totales en 90% de los pacientes.
3. La frecuencia de recaída o progresión en los pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán de 30%
4. La frecuencia de muerte de pacientes con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será del 40%

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer las características clínicas y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016.
2. Conocer la frecuencia de recaída y progresión de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016.
3. Conocer la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer la frecuencia de tratamiento con Radioterapia de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016.
2. Conocer el porcentaje de necrosis en las resecciones tumorales de los pacientes pediátricos con Sarcoma de Ewing/TNEP tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo y retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

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 tratados con el protocolo nacional en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero de 2016.

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 2007 a febrero de 2016.
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 al menos 3 cursos completos de tratamiento con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.
2. Pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, tumores óseos benignos.
3. Pacientes con Sarcoma de Ewing como segunda neoplasia.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

| Variable | Definición | Categoría | Forma de medición | Unidad de medición |
|-----------------------------|---|--------------------------------|---|--|
| Dolor | 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 |
| Masa palpable | Incremento que se percibe | Cualitativa nominal dicotómica | Interrogatorio dirigido. Exploración física Anexo II | Ausente/Presente Referida en la historia clínica |
| Fiebre | Incremento de la temperatura corporal por arriba de 38 grados. | Cuantitativa continua | Termómetro digital. | Grados centígrados |
| Lesión Medular | 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 II | Ausente/Presente |
| Fractura patológica. | Se denomina fractura patológica la que se produce en un hueso previamente alterado, por ejemplo, por un tumor. Pérdida de la solución de continuidad ósea causada | 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 |

| | | | | |
|---------------------------------|--|--------------------------------|--|---|
| | por una enfermedad | | | |
| Respuesta al tratamiento | Evaluación a través de la realización de tomografía axial computada simple y contrastada. | Cualitativa Ordinal | <ol style="list-style-type: none"> 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%, 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. <u>Sin respuesta</u>: Sin nuevas lesiones, <50% de reducción, pero menos de 25% de aumento en lesiones existentes 5. <u>Progresión tumoral</u>: Cualquier lesión nueva o aumento >25% en cualquier lesión pre-existente | <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa. 2. Muy buena respuesta parcial. 3. Respuesta parcial. 4. Sin respuesta. 5. Progresión tumoral. |
| Metástasis | Diseminación tumoral fuera del sitio primario de la lesión, por vía linfática, hematogena 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 |
| Necrosis | 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 | Porcentual |

Características de Laboratorio:

| Variable | Definición | Categoría | Forma de medición | Unidad de medición |
|-------------------------------|---|-----------------------|---|--------------------|
| Hemoglobina | 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 BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL. Encontrada en la hoja de laboratoria en el expediente clínico | gr/dl |
| Deshidrogenasa láctica | Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa. | Cuantitativa discreta | Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL. | mg/dl |

| | | | | |
|---------------------------|---|-----------------------|--|-------|
| | | | Encontrada en aloja de laboratorio en el expediente clínico. | |
| Fosfatasa alcalina | enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides | Cuantitativa discreta | Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL encontrada en la hoja de laboratoria en el expediente clínico. | Mg/dl |

Complicaciones:

| Variable | Definición | Categoría | Escala | Unidad de medición |
|----------------------|--|--------------------------------|--|----------------------------|
| Fiebre | Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados | Cualitativa nominal dicotómica | Termómetro digital. Medición mayor de 38.3° centígrados en una sola toma oral o 38° al menos durante una hora continua. Fuente: IDSA | Ausente / Presente |
| Neutropenia | Cuenta de neutrófilos disminuidos. | Cualitativa ordinal | Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter 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 |
| Anemia | 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 BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL, reportando valor de hemoglobina <10gr/dl. Fuente: Organización mundial de la salud. | Ausente / Presente |
| Plaquetopenia | Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales. | Cualitativa nominal dicotómica | Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL, reportando cuenta de plaquetas <100 000. Fuente: Organización mundial de la salud | Ausente / Presente |

Eventos de Muerte:

| Variable | Definición | Categoría | Forma de medición | Unidad de Medición |
|----------|--|--------------------------------|---|--------------------|
| Muerte | Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida. | Cualitativa nominal dicotómica | Expediente clínico o certificado de defunción | Presente/ Ausente |

Independientes:

| Variable | Definición | Categoría | Forma de Medición | Unidad de Medición |
|---------------|--|--------------------------------|--|----------------------|
| Sexo | Genero biológico del paciente | Cualitativa Nominal dicotómica | Exploración física | Masculino / femenino |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Quimioterapia | 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) | Protocolo nacional |
| Radioterapia | 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 |

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 señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

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 2007 a febrero de 2016, que hayan sido tratados con el protocolo nacional
- 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.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

El Instituto Nacional de pediatría es un centro de referencia nacional por lo que se reciben aproximadamente 3-5 pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing por año por lo que se espera una muestra de 30 pacientes.

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 2007 a febrero de 2016

ANALISIS ESTADÍSTICO

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,

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 ÉTICOS

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 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; 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.

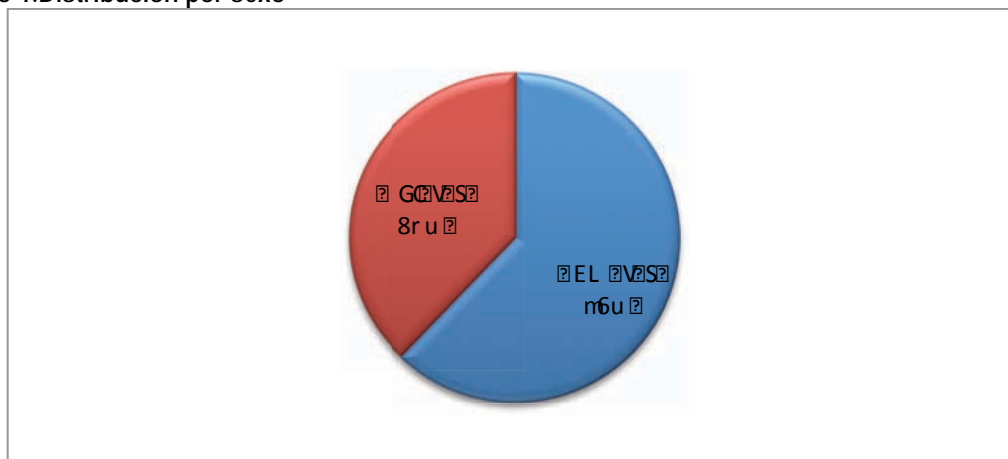
Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

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.

RESULTADOS

Se analizaron 36 pacientes con diagnóstico de Tumor Neuroectodérmico Primitivo diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo de enero 2007 a febrero 2016, de los cuales 22 son hombres y 14 mujeres, con una relación 1.5:1.(Gráfico 1) Con una mediana de edad al diagnóstico de 127 meses (10.5 años).

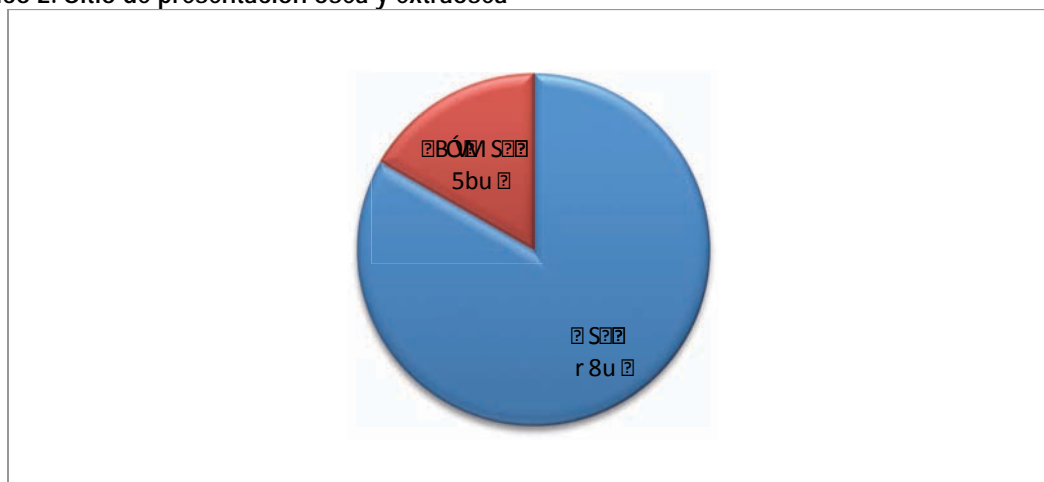
Gráfico 1. Distribución por sexo



La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas al diagnóstico fue de 4 meses con un intervalo de 1 a 12 meses.

El sitio de presentación ósea se encontró en 30 pacientes y la presentación extra ósea en 6 pacientes. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Sitio de presentación ósea y extraósea



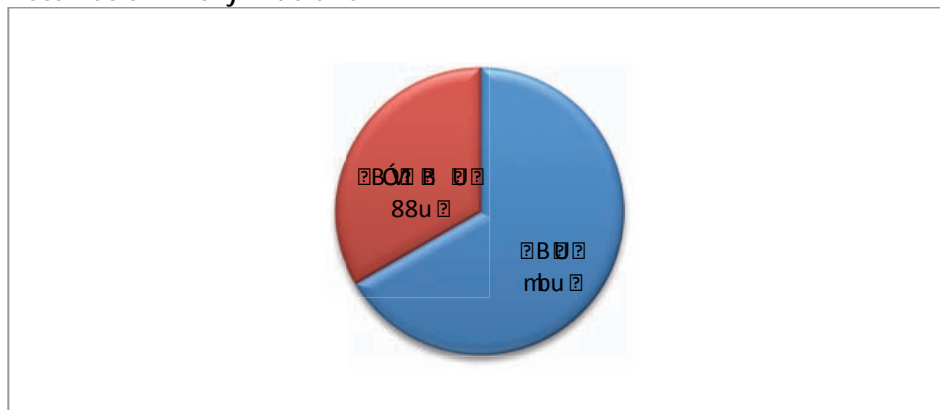
De los 30 pacientes con presentación ósea los sitios de presentación más frecuentes se muestran en Cuadro 1:

Cuadro 1. Sitios de presentación en localización ósea.

| Sitio | Número de pacientes | % |
|------------------|---------------------|-------|
| Columna Lumbar | 5 | 16.6% |
| Columna Torácica | 5 | 16.6% |
| Iliaco | 5 | 16.6% |
| Fémur | 4 | 13.3% |
| Parrilla Costal | 2 | 6.6% |
| Tibia | 2 | 6.6% |
| Sacro | 2 | 6.6% |
| Peroné | 1 | 3.3% |
| Húmero | 1 | 3.3% |
| Radio | 1 | 3.3% |
| Escápula | 1 | 3.3% |
| Maxilar | 1 | 3.3% |

De los 30 pacientes con presentación ósea, 20 pacientes presentan localización axial y 10 pacientes extra-axial (Gráfico 3).

Gráfico 3. Localización Axial y Extra-axial



Mientras que los 6 pacientes con localización extra ósea los sitios de presentación fueron: retroperitoneo 2 pacientes (33%), riñón 1 paciente (16.6%), páncreas 1 paciente (16.6%), ingle 1 paciente (16.6%), Subescapular 1 paciente (16.6%).

Del total de pacientes analizados 18 pacientes presentaron metástasis al diagnóstico (50%), de los cuales dichas metástasis se muestran en el Cuadro 2:

Cuadro 2. Sitios de Metástasis

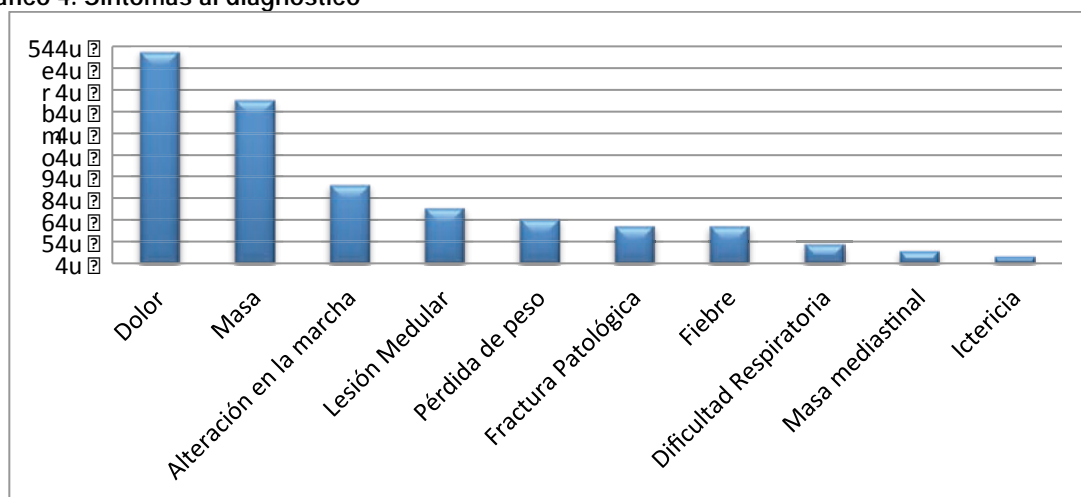
| Sitio | Numero de pacientes | % |
|-----------------|---------------------|-------|
| Pulmón | 13 | 72.2% |
| Hueso | 4 | 22.2% |
| Médula ósea | 3 | 16.6% |
| Mediastino | 2 | 11.1% |
| Ganglios | 2 | 11.1% |
| Órbita | 1 | 5.5% |
| Tejidos blandos | 1 | 5.5% |
| Hígado | 1 | 5.5% |

Los síntomas (gráfico 4) que presentaron al diagnóstico se muestran en el cuadro 3:

Cuadro 3. Síntomas al diagnóstico

| Síntoma | Número de pacientes | Porcentaje (%) |
|-------------------------|---------------------|----------------|
| Dolor | 35 | 97.2% |
| Masa | 27 | 75% |
| Alteración en la marcha | 13 | 36% |
| Lesión Medular | 9 | 25% |
| Pérdida de peso | 7 | 19.9% |
| Fractura Patológica | 6 | 16.6% |
| Fiebre | 6 | 16.6% |
| Dificultad Respiratoria | 3 | 8.3% |
| Masa mediastinal | 2 | 5.5% |
| Ictericia | 2 | 2.7% |

Gráfico 4. Síntomas al diagnóstico



Los marcadores de inmunohistoquímica presentes al diagnóstico se muestran en el cuadro 4:

Cuadro 4. Marcadores de Inmunohistoquímica

| Marcador de inmunohistoquímica | Número de pacientes | Porcentaje % |
|--------------------------------|---------------------|--------------|
| CD99 | 32 | 96.9% |
| Vimentina | 21 | 80% |
| Enolasa Neuronal Específica | 17 | 73.9% |
| Sinaptofisina | 10 | 52.6% |

Se analizaron los estudios de laboratorio al diagnóstico y se encontró que la mediana de Hemoglobina fue de 12.3g/dl (8.4-15.6), mientras que la mediana de DHL fue de 307mg/dl (100-3,303) y la Fosfatasa Alcalina con mediana de 147 (61-342)

En cuanto al tratamiento de los 36 pacientes, solo 2 no recibieron tratamiento a base del protocolo nacional, 1 recibió tratamiento a base de Vincristina, Ciclofosfamida y Actinomicina. Y el otro a base de Vincristina, Ciclofosfamida, Actinomicina e Ifosamida. El resto recibió tratamiento a base de Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y dependiendo del riesgo se alternaba con ifosfamida y etoposido. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia como se muestra en cuadro 5.

Cuadro 5. Pacientes que recibieron quimioterapia

| Número de curso | Numero de pacientes | Porcentaje (%) |
|-----------------|---------------------|----------------|
| Curso 1 | 36 | 100 |
| Curso 2 | 34 | 94 |
| Curso 3 | 30 | 83 |
| Curso 4 | 26 | 72.2 |
| Curso 5 | 24 | 66.6 |
| Curso 6 | 21 | 58.3 |
| Curso 7 | 18 | 50 |
| Curso 8 | 11 | 30.5 |
| Curso 9 | 6 | 16.6 |

En cada curso se presentaron eventos de toxicidad, como se muestra en los cuadros 6 a14:

Cuadro 6. Eventos de toxicidad presentados en Curso 1 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje (%) |
|--------------------------------|---------------------|----------------|
| Toxicidad | 28 | 77.7 |
| Fiebre | 27 | 75 |
| Neutropenia grado IV | 25 | 69.4 |
| Neutropenia grado III | 2 | 5.5 |
| Anemia | 20 | 55.5 |
| Plaquetopenia | 23 | 63.8 |
| Choque séptico | 8 | 22.2 |
| Infección de vías urinarias | 2 | 5.5 |
| GEPI | 1 | 2.7 |
| Mucositis | 4 | 11.1 |
| Neumonía | 3 | 8.3 |
| Infección de herida quirúrgica | 3 | 8.3 |
| Absceso perianal | 2 | 5.5 |

Cuadro 7. Eventos de toxicidad presentados en curso 2 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|------------------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 15 | 44.1 |
| Fiebre | 15 | 44.1 |
| Neutropenia grado IV | 12 | 35.2 |
| Neutropenia grado III | 3 | 8.8 |
| Anemia | 10 | 29.4 |
| Plaquetopenia | 11 | 32.3 |
| Choque séptico | 4 | 11.7 |
| Infección de vías urinarias | 1 | 2.9 |
| GEPI | 1 | 2.9 |
| Muerte | 3 | 8.8 |
| Colitis Neutropénica | 2 | 5.8 |
| Infección asociada a catéter | 1 | 2.9 |
| Absceso perianal | 2 | 5.8 |

Cuadro 8. Eventos de toxicidad presentados en curso 3 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|-----------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 20 | 66.6 |
| Fiebre | 18 | 60 |
| Neutropenia grado IV | 13 | 43.3 |
| Neutropenia grado III | 7 | 23.3 |
| Anemia | 12 | 40 |

| | | |
|-----------------------------|----|------|
| Plaquetopenia | 17 | 56.6 |
| Choque séptico | 4 | 13.3 |
| Infección de vías urinarias | 1 | 3.3 |
| Mucositis | 4 | 13.3 |
| Muerte | 1 | 3.3 |
| Colitis Neutropénica | 1 | 3.3 |
| Absceso perianal | 1 | 3.3 |
| Otomastoiditis | 1 | 3.3 |

Cuadro 9. Eventos de toxicidad presentados en curso 4 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|------------------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 6 | 23 |
| Fiebre | 5 | 19.2 |
| Neutropenia grado IV | 5 | 19.2 |
| Neutropenia grado III | 1 | 3.8 |
| Anemia | 6 | 23 |
| Plaquetopenia | 6 | 23 |
| Choque séptico | 1 | 3.8 |
| Neumonía | 1 | 3.8 |
| Muerte | 1 | 3.8 |
| Colitis Neutropénica | 1 | 3.8 |
| Infección asociada a catéter | 1 | 3.8 |

Cuadro 10. Eventos de toxicidad presentados en curso 5 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|-----------------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 9 | 37.5 |
| Fiebre | 8 | 33.3 |
| Neutropenia grado IV | 5 | 20.8 |
| Neutropenia grado III | 1 | 4.1 |
| Neutropenia grado II | 1 | 4.1 |
| Anemia | 5 | 20.8 |
| Plaquetopenia | 5 | 20.8 |
| Choque séptico | 3 | 12.5 |
| Infección de Vías Urinarias | 1 | 4.1 |
| Otitis | 1 | 4.1 |
| Colitis Neutropénica | 1 | 4.1 |
| Infección tejidos blandos | 2 | 8.3 |

Cuadro 11. Eventos de toxicidad presentados en curso 6 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|------------------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 2 | 9.5 |
| Fiebre | 2 | 9.5 |
| Neutropenia grado IV | 1 | 4.7 |
| Neutropenia grado III | 1 | 4.7 |
| Anemia | 1 | 4.7 |
| Plaquetopenia | 1 | 4.7 |
| Infección asociada a catéter | 1 | 4.7 |

Cuadro 12. Eventos de toxicidad presentados en curso 7 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|----------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 8 | 44.4 |
| Fiebre | 7 | 38.8 |
| Neutropenia grado IV | 7 | 38.8 |

| | | |
|------------------------------|---|------|
| Anemia | 4 | 22.2 |
| Plaquetopenia | 7 | 38.8 |
| Infección asociada a catéter | 1 | 5.5 |
| Neumonía | 1 | 5.5 |
| Mucositis | 1 | 5.5 |
| Infección tejidos blandos | 3 | 16.6 |

Cuadro 13. Eventos de toxicidad presentados en curso 8 de quimioterapia

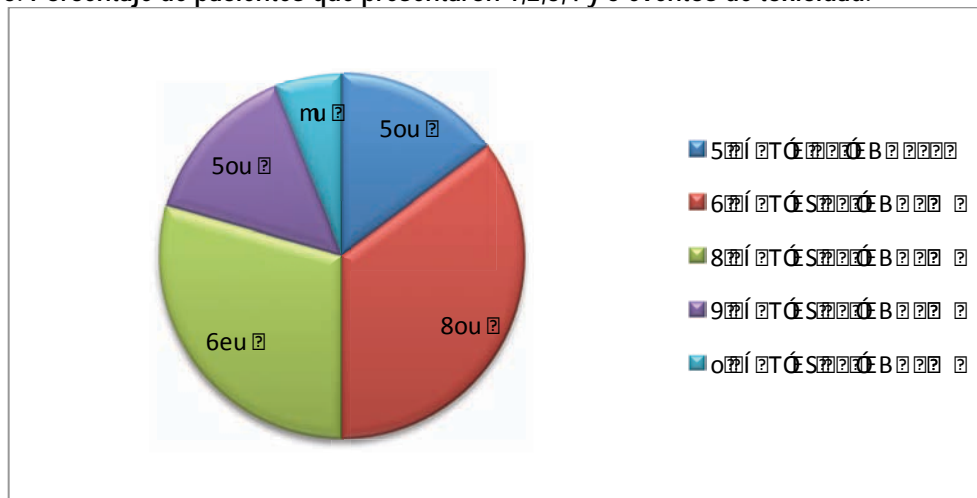
| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|----------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 1 | 9 |
| Fiebre | 1 | 9 |
| Neutropenia grado IV | 1 | 9 |
| Neumonía | 1 | 9 |

Cuadro 14. Eventos de toxicidad presentados en curso 9 de quimioterapia

| Evento de Toxicidad | Numero de pacientes | Porcentaje |
|----------------------|---------------------|------------|
| Toxicidad | 2 | 33.3 |
| Fiebre | 2 | 33.3 |
| Neutropenia grado IV | 2 | 33.3 |
| Anemia | 1 | 16.6 |
| Plaquetopenia | 2 | 33.3 |

Así mismo se evaluó el número de eventos de toxicidad por paciente que presentaron durante todo su tratamiento con quimioterapia. De tal modo que de los 36 pacientes, 5 presentaron 1 evento de toxicidad, 12 presentaron 2 eventos de toxicidad, 10 presentaron 3 eventos de toxicidad, 5 presentaron 4 eventos y 2 pacientes presentaron 5 eventos (Grafico 5).

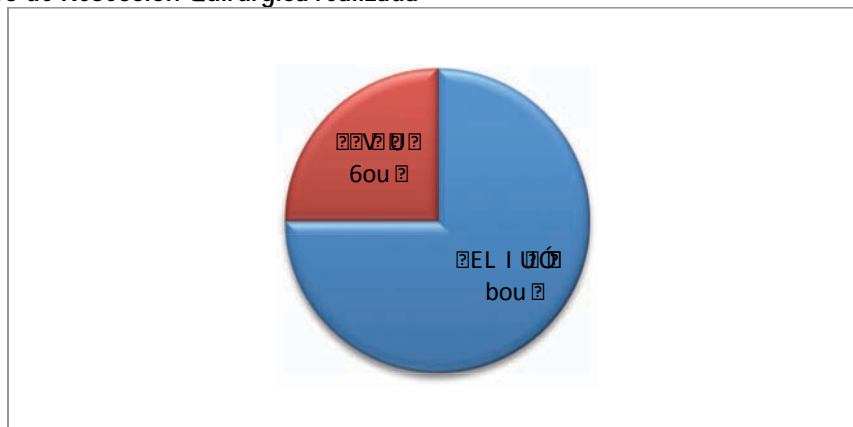
Grafico 5. Porcentaje de pacientes que presentaron 1,2,3,4 y 5 eventos de toxicidad.



Del total de pacientes, 20 pacientes (55%) recibieron Radioterapia, con una mediana de 50.4 Gy (30-60Gy). 100% de ellos recibieron tratamiento en sitio primario y 7 pacientes (35%) recibieron también en el sitio de metástasis.

Mientras que 32 pacientes recibieron tratamiento con cirugía, de los cuales a 8 pacientes se les realizó resección parcial y 24 resección completa. 7 pacientes requirieron una segunda cirugía (Gráfico 6).

Grafico 6. Tipo de Resección Quirúrgica realizada



De los 36 pacientes se evaluaron en la primera ocasión 29 pacientes, obteniendo los resultados que se muestran en los cuadros 15 y 16:

Cuadro 15. Respuesta en primera evaluación

| Tipo de Respuesta | Numero de pacientes | Porcentaje (%) |
|---------------------|---------------------|----------------|
| Respuesta Completa | 3 | 10.3% |
| Muy buena respuesta | 5 | 17.2% |
| Respuesta Parcial | 18 | 62.2% |
| Sin Respuesta | 3 | 10.3% |

Cuadro 16. Porcentaje de Necrosis en primera evaluación

| Porcentaje de Necrosis | Numero de pacientes | Porcentaje (%) |
|------------------------|---------------------|----------------|
| <50% | 9 | 31% |
| 51-89% | 7 | 24.1% |
| 90-99% | 4 | 13.8% |
| 100% | 3 | 10.3% |
| No se reportó necrosis | 3 | 10.3% |

La mediana de respuesta por TAC fue de 62% (0-100%) y por RM fue de 50% (10-100%). Y 1 paciente continuó con Médula ósea positiva

Del total de pacientes se evaluaron por segunda ocasión 27 pacientes. Encontrando mediana de respuesta por TAC de 100% (0-100%), mientras que por RM la mediana fue de 100% (0-100), de los cuales 8 pacientes continuaban con actividad tumoral por imagen. Mientras que en la tercera evaluación se encontraron 10 pacientes aún con actividad tumoral.

15 pacientes se encuentran en vigilancia, con últimos estudios de imagen que demuestran remisión completa.

En cuanto a la evaluación final del protocolo Nacional se encontró que 15 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, de los cuales, los sitios de progresión se muestran en el cuadro 17:

Cuadro 17. Sitio de Progresión

| Sitio de Progresión | Número de pacientes | Porcentaje (%) |
|---------------------|---------------------|----------------|
| Sitio Primario | 10 | 66.6 |
| Médula Ósea | 3 | 20 |

| | | |
|-----------------|---|------|
| Pulmón | 6 | 40 |
| Otros huesos | 7 | 46.6 |
| Hígado | 2 | 13.3 |
| Riñón | 2 | 13.3 |
| SNC | 2 | 13.3 |
| Mediastino | 1 | 6.6 |
| Tejidos Blandos | 2 | 13.3 |

6 pacientes de los que presentaron progresión recibieron tratamiento de segunda línea. Los medicamentos utilizados fueron Vincristina, temozolamida, irinotecan y 2 también recibieron Bevacizumab, 4 alcanzaron a recibir un segundo curso con los mismos medicamentos y solo uno recibió un tercer curso. Presentaron eventos de toxicidad asociada a quimioterapia como se muestra en el cuadro 18:

Cuadro 18. Eventos de toxicidad en cursos de quimioterapia de segunda línea

| | Curso No 1 | Curso No 2 | Curso No 3 |
|----------------------|------------|------------|------------|
| Número de pacientes | 6 | 4 | 1 |
| Eventos de Toxicidad | 1 | 1 | 1 |

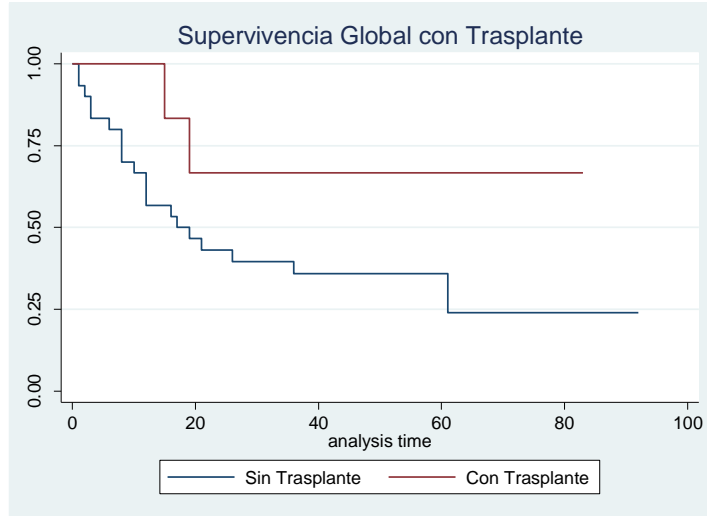
3 pacientes tuvieron recaída, de los cuales sus sitios de recaída se muestran en el cuadro 19:

Cuadro 19. Sitio de Recaída

| Sitio de Recaída | Número de pacientes | Porcentaje (%) |
|------------------|---------------------|----------------|
| Sitio Primario | 1 | 33.3 |
| Pulmón | 1 | 33.3 |
| Hueso | 1 | 33.3 |
| SNC | 1 | 33.3 |

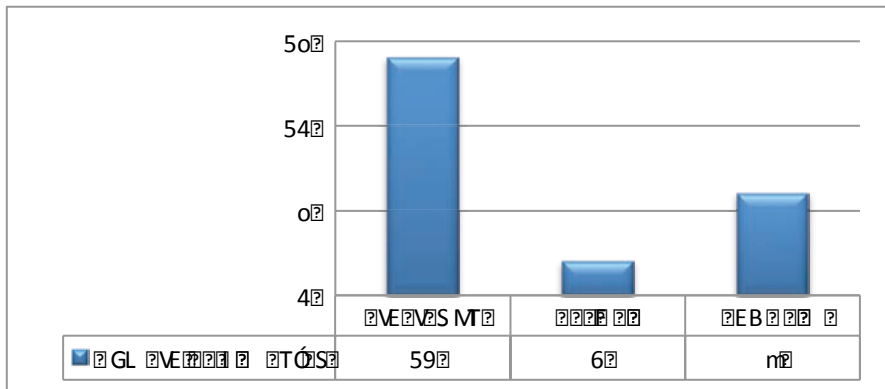
De los pacientes con recaída 2 recibieron segunda línea con Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido, ninguno hizo toxicidad a la quimioterapia.

6 pacientes recibieron Trasplante Autólogo, de los cuales 4 están vivos y 2 finados. Los dos que se murieron son pacientes a los que se les ofreció el trasplante después de progresión de la enfermedad. Uno de los pacientes vivos se trasplantó después de remitir la enfermedad en primera recaída. Y 3 de los que están vivos son pacientes en que el trasplante fue parte del tratamiento de primera línea para consolidar en enfermedad metastásica posterior a quimioterapia, radioterapia y cirugía. Se realizó un análisis de Supervivencia Global de pacientes con trasplante y sin Trasplante



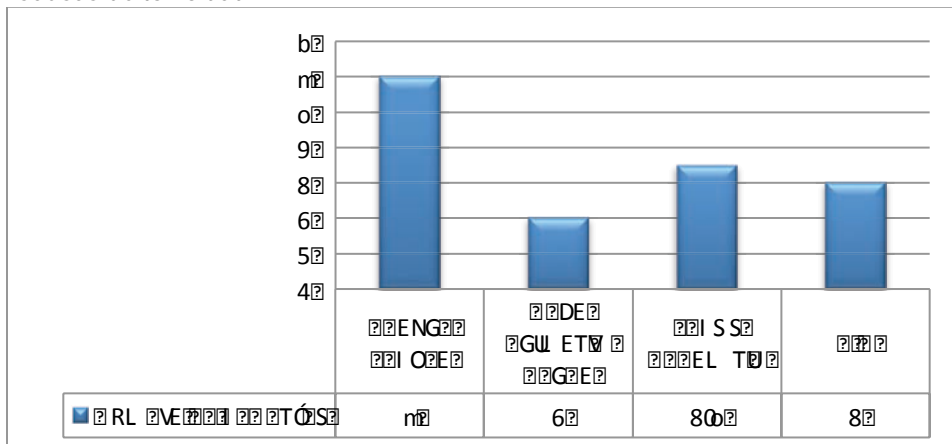
22 pacientes se murieron, lo cual representa 44% de los pacientes analizados. Las causas de muerte fueron Progresión (63.7%), toxicidad (9%) y recaída (27.3%) (Gráfico 7).

Gráfico 7. Causas de Muerte

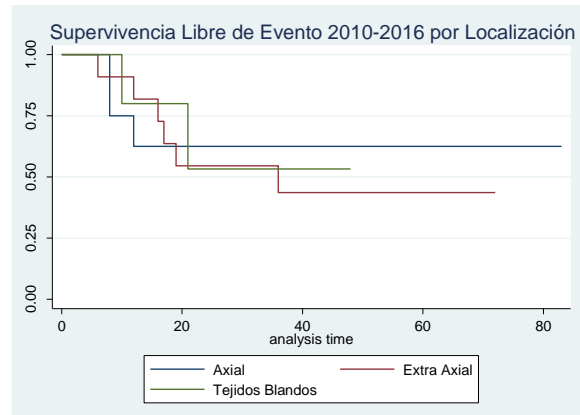
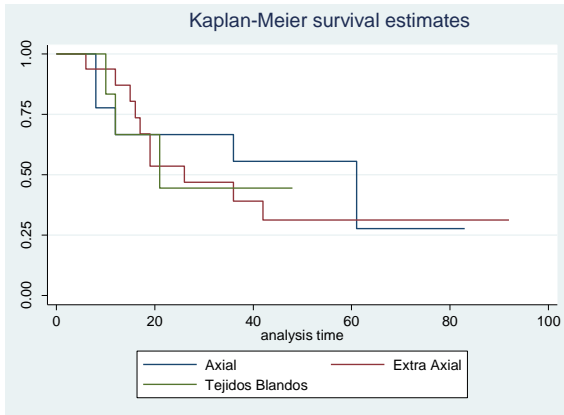


De los pacientes que murieron por toxicidad las causas de fueron Choque Séptico, Daño Pulmonar Agudo, Sepsis Abdominal y Coagulación Intravascular Diseminada (Gráfico 8).

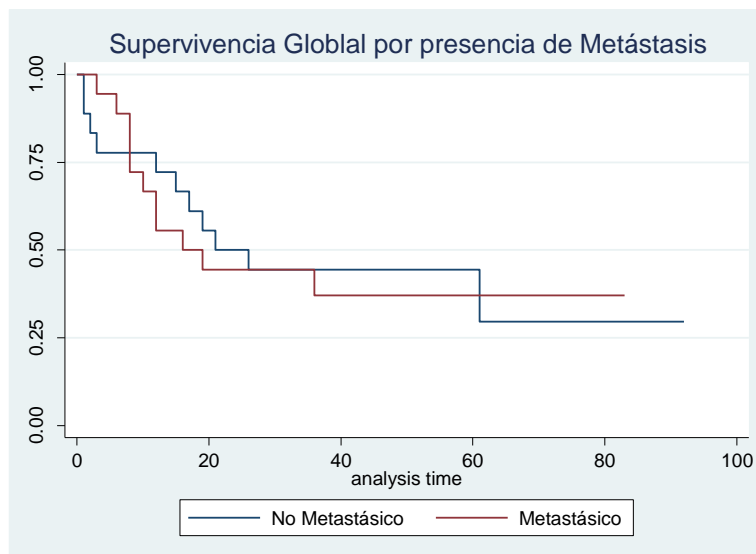
Gráfico 8. Causas de toxicidad.

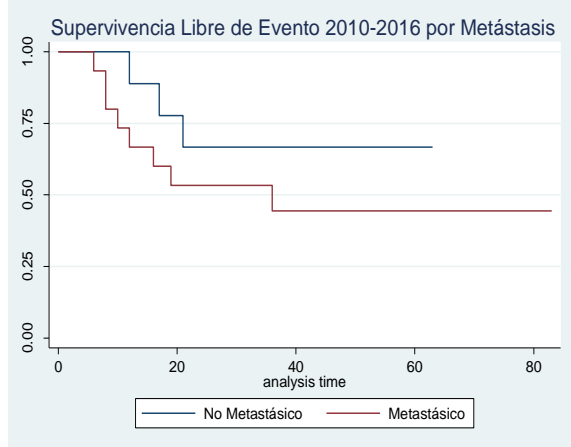
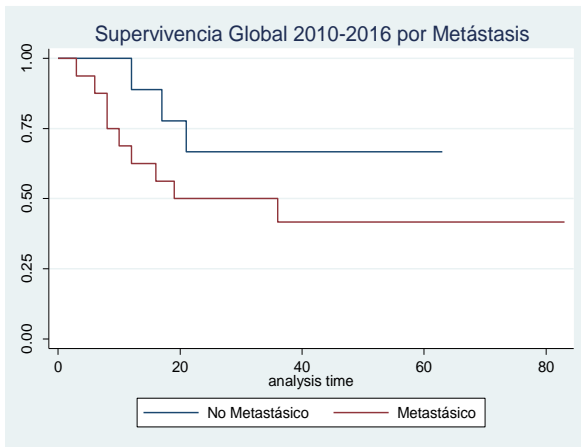


Se realizaron análisis de supervivencia tomando en cuenta las variables Sitio de presentación, esto es axial, extra-axial y tejidos blandos, sin encontrar diferencias significativas. Sin embargo durante decidimos realizar dos análisis uno tomando en cuenta desde 2007 y el segundo desde 2010, ya que notamos que los previo a 2010 es donde localizamos a los pacientes que no llevaron protocolo nacional.

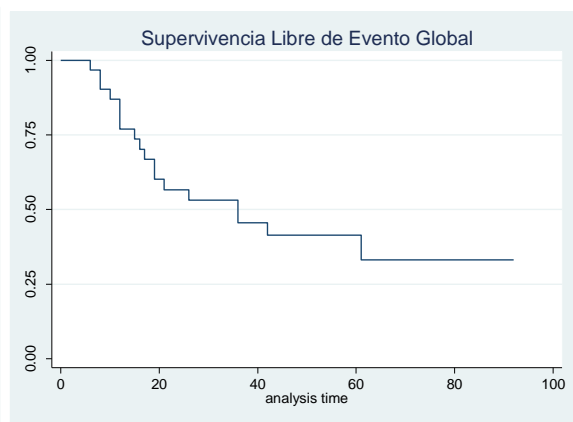
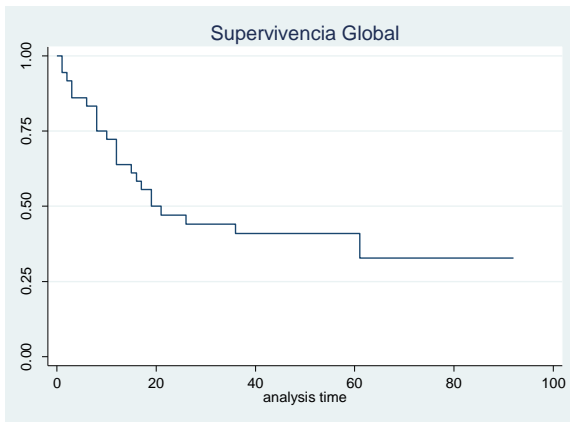


En segundo lugar analizamos supervivencia tomando en cuenta la variable de metástasis al momento del diagnóstico realizando también dos análisis uno tomando en cuentas desde 2007 hasta 2016 y el segundo del 2010 a 2016.

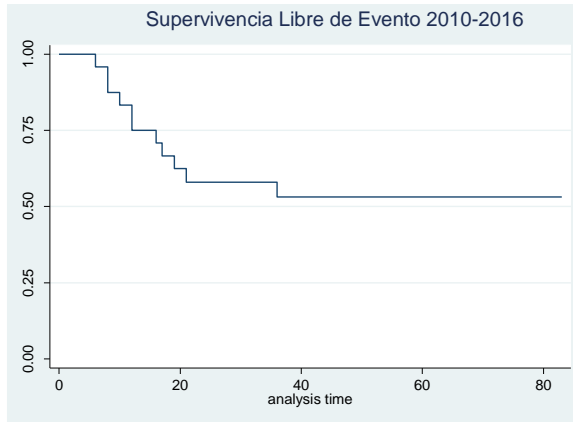
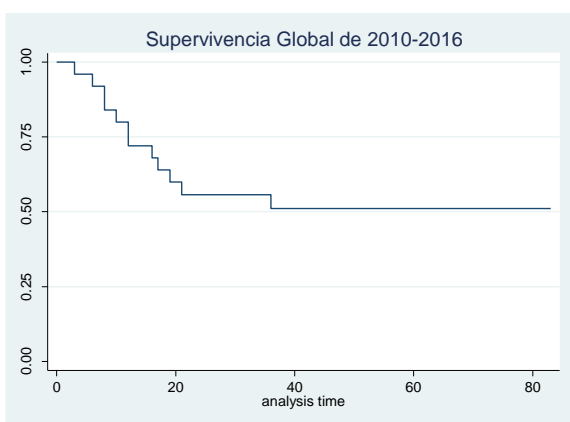




Por otra parte se hizo un análisis de Supervivencia Global y Libre de Evento inicialmente de 2007 a 2016.



Así como también se hizo análisis de supervivencia Global y Libre de evento del 2010 a 2016.



DISCUSIÓN

El sarcoma de Ewing es un tumor que deriva de células madre mesenquimales, que se puede presentar en cualquier grupo de edad, pero más de la mitad de los pacientes son adolescentes y adultos jóvenes, pudiendo ser el sitio primario cualquier hueso o tejido blando, siendo más frecuente la localización del esqueleto axial, más común columna vertebral, pelvis, y pared torácica y cuando se presenta como enfermedad extra-axial suele encontrarse en extremidades. Se han estudiado factores pronósticos importantes, y los que más se asocian con buen pronóstico son edad <20 años, localización extra-axial, enfermedad no metastásica y tamaño tumoral <10 cm. Es la enfermedad metastásica la que mayor impacto tiene, ya que la supervivencia a 5 años reportada es de 35.7%.

En este estudio se analizaron los pacientes con Sarcoma de Ewing/PNET diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo de enero 2007 a febrero 2016, y fueron 36 los pacientes elegibles, con una incidencia anual de 4 casos por año. La mediana de edad de 10.5 años difiere de la reportada en la literatura que es de 15 años. Se encontró una relación hombre/mujer 1.5:1, la localización extra-ósea se reportó en 17% de pacientes, y en cuanto a los óseos, se encontró que es más frecuente la localización axial que la extra-axial, lo cual es similar a lo reportado en estudios previos.

Lo descrito en la literatura es que aproximadamente 25% de los pacientes tienen metástasis al diagnóstico, sin embargo, en éste estudio encontramos que el 50% de los pacientes al diagnóstico presentaron metástasis principalmente a pulmón, hueso y médula ósea, por lo que es importante que con estos resultados se incida en la promoción de un diagnóstico oportuno, ya que a pesar de que la mediana de meses que tardamos en diagnosticar estos tumores es de 4 meses tenemos pacientes que tardaron hasta 12 meses en diagnosticarse y es claro que el incidir tempranamente en esta enfermedad impacta directamente en el pronóstico, ya que en los análisis que se realizaron en cuanto a supervivencia separando los grupos de pacientes con y sin metástasis, definitivamente el grupo de pacientes no metastásicos al diagnóstico alcanzaron supervivencia libre de evento de 70%.

Los síntomas más frecuentes son dolor, tumoración, alteraciones en la marcha, lesión medular (ésta última explicada por la alta frecuencia de presentación en columna lumbar), fractura patológica, pérdida de peso y fiebre.

De todas las biopsias realizadas en la inmunohistoquímica que se realizó, se encontró positividad para vimentina, CD99, enolasa neuronal específica y sinaptofisina, siendo en la actualidad sumamente importante la determinación de la translocación 11;22, no por que ésto determine pronóstico, pero en la actualidad el tratamiento que parece ser prometedor tiene como diana terapéutica éstas proteínas de fusión. Así que de ser posible, debe ser importante a futuro poder determinar la presencia de dicha translocación en los pacientes tratados en el Instituto.

En cuanto a las características de laboratorio, tomando en cuenta todos los 36 pacientes la mediana de Hemoglobina fue de 12.3g/dl, DHL de 307mg/dl y la Fosfatasa Alcalina de 147, con lo que podemos decir que son alteraciones inespecíficas y no las relacionamos con pronóstico de la enfermedad.

Por otra parte, se analizaron los eventos de toxicidad en cada curso de quimioterapia, siendo lo más frecuente el grupo de pacientes que presentó de 2 a 3 eventos de toxicidad asociada a quimioterapia. Sin

dejar a un lado que 6 pacientes murieron secundario a toxicidad, lo cual no es una cifra nada despreciable, ya que corresponde al 16% del total de la muestra de pacientes. Lo cual nos lleva a que en definitivo las medidas de soporte no han sido las adecuadas y en un futuro deben de ser más estrictas, ya que encontramos alta mortalidad asociada a toxicidad.

Se sabe que el tratamiento del Sarcoma de Ewing es multimodal, y requiere de cirugía y radioterapia en algunos pacientes para complementar un buen tratamiento, dependiendo del caso. A 35 pacientes se les realizó cirugía, de los cuales 75% fue completa y 25% fue una cirugía parcial por tener una localización que no permitía la cirugía completa. Y los que recibieron radioterapia (55%) se les aplicó la misma en sitio primario y otros pocos en el sitio de metástasis, con una mediana de dosis de 50.4Gy que es la dosis establecida en protocolos internacionales.

Se presentó un 38.8% de pacientes con progresión de la enfermedad, a quienes se les dio una segunda línea de tratamiento (Vincristina, Temozolamida, Irinotecan, Bevacizumab), de los cuales todos los pacientes están muertos y ninguno tuvo respuesta con ésta segunda línea. En la actualidad la enfermedad refractaria se considera un verdadero reto ya que a pesar de que hay múltiples quimioterapias o fármacos con dianas específicas que se encuentran en etapas preclínicas o clínicas, aún no hay un protocolo que eleve la supervivencia de este grupo.

5.5% de los pacientes tuvo recaída, recibiendo segunda línea con Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido, de los cuales 2 pacientes están muertos y un paciente esta vivo posterior a haber sido sometido a Trasplante Autólogo. Siendo éste último una herramienta útil siempre y cuando se utilice como parte del tratamiento de primera línea en pacientes con metástasis. Dentro del análisis que realizamos de pacientes postransplante, el mejor pronóstico definitivamente es cuando las metástasis son a pulmón, como en el caso de nuestros 4 pacientes que se encuentran vivos y en vigilancia.

Y en cuanto a la mortalidad que se reportó utilizando el Protocolo Nacional se hicieron dos análisis el primero tomando en cuenta el periodo completo desde 2007 a 2016, con una supervivencia global y libre de evento de 30%, sin embargo en el análisis específico, de 2007 a 2010 es donde se encuentran los pacientes que no siguieron el protocolo nacional y se encontró que los pacientes antes de este fecha no cumplían en tiempo sus quimioterapias por problemas administrativos del hospital. Por lo que se hizo un segundo análisis tomando en cuenta el periodo 2010 a 2016 encontrando una supervivencia global y libre de evento de 50%. Se realizó un análisis tomando en cuenta la presencia de metástasis al diagnóstico con supervivencia global de 70% en los no metastásicos, en contraste, con 45% de los metastásicos. Y en tercer lugar se analizó la supervivencia asociada a localización axial, extra-axial y tejidos blandos, sin encontrar diferencias significativas entre los tres grupos.

CONCLUSIÓN

El sarcoma de Ewinges la segunda neoplasia maligna primaria de hueso en la infancia, ocupa el décimo lugar en frecuencia de tumores en la edad pediátrica en México. Requiere de un tratamiento multidisciplinario basado en quimioterapia, cirugía, radioterapia y Trasplante de células hematopoyéticas, según cada caso. En el caso del protocolo Nacional esta basado en los protocolos internacionalmente aceptados, por lo que se analizaron los resultados obtenidos en 36 pacientes tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2007 a febrero de 2016.

Las características clínicas de los pacientes son aumento de volumen, dolor, incapacidad para la marcha, lesión medular y fiebre. Con un diagnóstico definitivamente tardío ya que el 50% de los pacientes se encontraron metastásicos al diagnóstico, lo cual no semeja en nada a lo reportado en la literatura (25%), por lo que debemos incidir en la promoción de un diagnóstico temprano ya que éste es uno de los factores pronóstico más importantes que influyen directamente en la supervivencia de los pacientes.

Las complicaciones más frecuentes asociadas a quimioterapia fueron toxicidad infecciosa y toxicidad hematológica con neutropenia grado IV, anemia y plaquetopenia. Con un 16% de pacientes muertos secundario a toxicidad, lo que definitivamente nos obliga a que en un futuro se deben reforzar las medidas de soporte.

La frecuencia de progresión fue de 38.8%, de los pacientes que recibieron una segunda línea ninguno tuvo respuesta y todos están muertos. Mientras que 5.5% presentó recaída, recibiendo segunda línea con Ifosfamida, Carboplatino y Eopósido, y solo uno de ellos esta vivo posterior a haber sido sometido a Trasplante Autólogo.

La frecuencia de muerte fue de 44%. Siendo en orden las causas de muerte: progresión, toxicidad y recaída.

| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------|------------|----------------|------------|
| Diseño metodológico del estudio | Octubre 2015- Abril 2016 | | | | |
| Revisión por comité de investigación y comité de ética | | Abril-mayo 2016 | | | |
| Recolección de datos | | | Junio 2016 | | |
| Análisis de resultados | | | | Diciembre 2016 | |
| Publicación de resultados | | | | | Enero 2017 |

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EVOLUCION Y TOXICIDAD DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA DE EWING/PNET TRATADOS CON EL PROTOCOLO NACIONAL DE QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Nombre _____ Registro: _____
 Edad al diagnóstico: ____ en meses Edad actual: ____ en meses
 Sexo: M F Fecha de nacimiento: ____/____/____ (día/mes/año)

Criterios Diagnósticos:

Metastásico No Metastásico
 Axial Extra Axial

Fecha del diagnóstico : __ / __ / ____ (día/mes/año)
 Tiempo entre el inicio de síntomas y diagnóstico: __ / __ / ____ (día/mes/año)

Sitio de Afección Primaria:

Columna Torácica
 Columna Lumbar
 Parrilla Costal
 Húmero
 Fémur
 Tibia
 Otro: _____

Inmunohistoquímica:

Vimentina Proteína S100
 Enolasa neuronal específica Sinaptofisina
 CD 99

Características Clínicas:

| Síntomas | | |
|---------------------|----------|----------|
| | Positivo | Negativo |
| Masa Palpable | | |
| Dolor | | |
| Fiebre | | |
| Fractura patológica | | |
| Lesión Medular | | |

| | Pulmonares | Oseas | Médula ósea | Otros |
|--|------------|-------|-------------|-------|
| Metástasis al diagnóstico (Presentes/Ausentes) | | | | |

Características de Laboratorio

Hb: _____ gr/dl

DHL: _____ mg/dl

FA _____mg/dl

Semana: _____.**Fecha de aplicación:** __ / __ / __ días/mes/año

Medicamentos:

- Ifosfamida
- Etopósido
- Ciclofosfamida
- Vincristina
- Doxorrubicina
- Actinomicina

Toxicidad: Si No:

Complicaciones:

1. Fiebre: Sí: No:

2. Neutropenia: I II III IV

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

3. Anemia: Sí: No:

4. Plaquetopenia: Sí: No:

5. Otra: _____

Radioterapia: fecha ____ / ____ / ____ (día/mes/año)

Si No Dosis: _____ Sitio: _____

Cirugía: fecha ____ / ____ / ____ (día/mes/año)

Si No Tipo de cirugía: Completa: Parcial:

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 | | | | | | |

Respuesta al tratamiento a la primera evaluación:

1 2 3 4

| | |
|----|---------------|
| 50 | PROGRESIÓN I |
| 60 | G: PROGRESIÓN |
| 80 | PROGRESIÓN |
| 90 | PROGRESIÓN |

Porcentaje de necrosis:

- I BC; DEI ; ; D; 9HEI ?
- II B; B 7B ; ; D; 9HEI ?
- III III. del 90 al 99% de necrosis
- IV % . 100% de necrosis

Progresión Si No Fecha: __/__/__ (día/mes/año) Sitio: _____

Recaída Si No Fecha: __/__/__ (día/mes/año) Sitio: _____

Eventos de muerte:

Defunción: Si No

Fecha de defunción: __/__/__ (día/mes/año)

Causa de defunción: Progresión/Recaída

Toxicidad

Otros

ANEXO II

DEFINICIONES

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 diafisiarias, 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)

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.

Vértebras:

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 diapason. La disfunción autonómica se manifiesta por incapacidad para controlar esfínteres, priapismo y alteraciones cardiovasculares.

ANEXO III

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO NACIONAL

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 enfermedad localizada 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.

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 plan quirúrgico:

Respuesta completa o parcial por imagen, con respuesta completa o muy buena respuesta histopatológica con bordes libres en el primario.

ANEXO IV

PROTOCOLO NACIONAL

Enfermedad No Metastásica.

Quimioterapia Neoadyuvante

| Semana 0 | Semana 3 | Semana 6 | Cirugía |
|--|--|--|---------|
| Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | |

Quimioterapia adyuvante sin enfermedad residual

| Semana 12 | Semana 15 | Semana 18 | Semana 21 |
|---|---|--|---|
| Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 |

Quimioterapia adyuvante con enfermedad residual microscópica

| Semana 11 | Semana 14 | Semana 17 | Semana 20 |
|--|--|---|---|
| Radioterapia 50.4 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, semanas 11, 12 y 13 | Radioterapia 50.4 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, semanas 14, 15 y 16 | Ifosfamida 2.2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 |

| Semana 23 | Semana 26 | Semana 29 |
|---|---|---|
| Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 |

Quimioterapia adyuvante con enfermedad residual macroscópica

| Semana 11 | Semana 14 | Semana 18 | Semana 21 |
|--|--|---|--|
| Radioterapia 55.8 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, semanas 11, 12 y 13 | Radioterapia 55.8 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, semanas 14, 15 y 16 | Ifosfamida 2.2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfamida 2.1g/m ² /día, días 1 Actinomicina D 500mcg/m ² /día, días 1 a 4. Doxorrubicina 20mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 5 a 14 |

| Semana 24 | Semana 27 | Semana 30 |
|---|---|--|
| Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfamida 2.1g/m ² /día, días 1 Actinomicina D 500mcg/m ² /día, días 1 a 4. Doxorrubicina 20mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 5 a 14 |

Enfermedad Metastásica.

Quimioterapia Neoadyuvante

| Semana 0 | Semana 3 | Semana 6 | Cirugía |
|--|--|--|---------|
| Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 | Ifosfamida 2.2g/m ² /día, días 1 al 5 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 | |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | |
|--|---|--|--|

Quimioterapia adyuvante con enfermedad metastásica y bordes libres.

| Semana 11 | Semana 14 | Semana 17 |
|---|--|---|
| Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | Ifosfamida 2.2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 |

| Semana 20 | Semana 23 |
|--|---|
| Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/ m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | Ifosfamida 2.2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 |

Quimioterapia adyuvante con enfermedad residual microscópica en enfermedad metastásica

| Semana 11 | Semana 14 | Semana 17 |
|---|---|---|
| Radioterapia 50.4 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, Semanas 11, 12, 13. Ciclofosfaida 600mg/m ² /día, días 1 a 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 | Radioterapia 50.4 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, Semanas 14, 15, 16. Ciclofosfaida 600mg/m ² /día, días 1 a 3 | Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 |

| | | |
|-------|--------------------------------------|--|
| al 11 | Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 al 11 | |
|-------|--------------------------------------|--|

| Semana 20 | Semana 23 | Semana 26 |
|---|---|---|
| Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 | Ifosfamida 2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfaida 2.1g/m ² /día, días 1 y 2 Mesna 100% día 1 y 2 Doxorrubicina 25mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 a 13 |

Quimioterapia adyuvante en respuesta histológica mala y borde residual microscópico

| Semana 11 | Semana 14 | Semana 17 | Semana 20 |
|--|--|---|--|
| Radioterapia 50.4 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, Semanas 11, 12, 13. Ciclofosfamida 600mg/m ² /día, días 1 a 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 al 11 | Radioterapia 50.4 Gy Vincristina 1.5mg/m ² /dosis, Semanas 14, 15, 16. Ciclofosfamida 600mg/m ² /día, días 1 a 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 4 al 11 | Ifosfamida 2.2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfamida 2.1g/m ² /día, días 1 y 2 Actinomicina D 500mcg/m ² /día, días 1 a 4. Doxorrubicina 20mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 5 a 14 |

| Semana 23 | Semana 26 |
|---|--|
| Ifosfamida 2.2g/m ² /día, días 1 al 5 Mesna 100% Etopósido 100mg/m ² /día, día 1 al 5 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 6 al 15 | Vincristina 2mg/m ² /día, Día 1 Ciclofosfamida 2.1g/m ² /día, días 1 Actinomicina D 500mcg/m ² /día, días 1 a 4. Doxorrubicina 20mg/m ² /día, días 1,2 y 3 Filgrastim 5mcg/kg/día, días 5 a 14 |

BIBLIOGRAFÍA:

1. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*. 1994 Aug 4;331(5):294-9.
2. DuBois SG, Goldsby R, Segal M, et al. Evaluation of polymorphisms in EWSR1 and risk of Ewing sarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):52-6.
3. Hattinger CM, Pötschger U, Tarkkanen M, et al. Prognostic impact of chromosomal aberrations in Ewing tumours. *Br J Cancer*. 2002 Jun 5;86(11):1763-9.
4. Bellan DG, Filho RJ, Garcia JG, et al. Ewing's sarcoma: epidemiology and prognosis for patients treated at the pediatric oncology institute, IOP-GRAACC-UNIFESP. *Rev Bras Ortop*. 2015 Dec 8;47(4)
5. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 May;82(5):667-74.
6. Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, et al. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:140-2.
7. Applebaum MA, Goldsby R, Neuhaus J, et al. Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):617-20.
8. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):163-70.
9. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS, et al. Anevaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1113-7.
10. Folpe AL, Goldblum JR, Rubin BP, et al. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol*. 2005 Aug;29(8):1025-33.
11. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Jul;80(7):1020-33.
12. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ, et al. Prognostic factors for survival in patients with Ewing's sarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program database. *Cancer Epidemiol*. 2015 Apr;39(2):189-95.
13. Werier J, Yao X, Caudrelier JM, et al. A systematic review of optimal treatment strategies for localized Ewing's sarcoma of bone after neo-adjuvant chemotherapy. *Surg Oncol*. 2016 Mar;25(1):16-23.
14. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):3036-46.
15. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3997-4002.

16. Arnaldez FI, Helman LJ. New strategies in ewing sarcoma: lost in translation?. *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 15;20(12):3050-6.
17. Vornicova O, Bar-Sela G. Investigational therapies for Ewing sarcoma: a search without a clear finding. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016 Apr 7:1-8