

## ONCOLOGÍA

## SARCOMA DE EWING

Juan Carlos Villalta Fallas\*

## SUMMARY

Ewing's sarcoma belongs to a group of neoplastic diseases known as the Ewing family of tumors, which also includes their extraosseous variant, the neuroectodermal tumor, Askin's tumor and the atypical Ewing tumors. Its origin has been debated for a long time and has even been appointed to a possible endothelial and vascular origin as the one conferred by James Ewing in 1921. The truth of all this is that there's sufficient scientific evidence from immunohistochemical, cytogenetic and molecular genetic studies supporting

mesenchymal cell origin as a common progenitor for all the tumors of Ewing's family sarcomas. Ewing's sarcoma is genetically characterized in most cases with a cytogenetic abnormality, which is a chromosomal disorder, associated with a translocation of chromosome 22 t (11:22) (q24: q12). The Ewing family of tumors usually originates in the long bones of the extremities, mainly in the femur, but also in the tibia, fibula, humerus and the bones of the pelvis. The bones of the spine, hands and feet are usually less affected. It is reported mainly in males

with a male / female ratio of 1: 6. It has a prevalence of 1-5 cases per 1,000,000 inhabitants giving 70% in children under 20 years (range 11-12 years in girls between 15-16 years in children).

**Keywords:** Sarcoma, Ewing, Osseous, Extraosseous, Tumor

## INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing (ES: Ewing's sarcoma) y el tumor neuroectodérmico periférico primitivo, conocido como PNET (peripheral primitive neuroectodermal tumor) y llamado anteriormente

\* Medico General, Hospital México CCSS, Departamento de Salud Laboral. Código:10130.

neuroepitelioma, fueron descritos inicialmente a principios de 1900 como si se tratasen de entidades clínico-patológicas distintas. No fue sino hasta 1921 que James Ewing le atribuye un origen endotelial como vascular, caracterizándolo por ser un tumor formado por células redondeadas e indiferenciadas. Su principal diferencia con el osteosarcoma era la ausencia de formación de osteoide. Más adelante prevaleció el criterio del origen mesenquimal, hematopoyético e incluso neuronal originándose a partir de neuronas colinérgicas del parasimpático postganglionar.<sup>[26,31]</sup> Posteriormente se logra concluir que estas entidades formaban parte de un espectro de enfermedades neoplásicas conocidas como la familia de tumores de sarcoma de Ewing (EFT: Ewing's sarcoma family of tumors), grupo dentro del cual se engloba el sarcoma extraóseo (EES: extraosseous Ewing's sarcoma), PNET, el tumor maligno de células pequeñas de la región toracopulmonar o tumor de Askin y los sarcoma de Ewing atípicos.<sup>[26,31]</sup> El más frecuente de todos ellos es el Sarcoma de Ewing óseo, el cual es muy habitual en la infancia y adolescencia, afectando más en la segunda década de la vida, preferentemente a varones de raza caucásica, es el segundo tumor óseo pediátrico más común. Este

tumor rara vez está asociado a raza negra y asiática y es infrecuente su asociación a enfermedades congénitas al igual que la presentación de orden familiar.<sup>[26,31]</sup> Se ha considerado al sarcoma de Ewing Extraóseo como una entidad patológicamente distinta a pesar de su parecido microscópico al Sarcoma de Ewing óseo. Se ha descrito su presentación en lugares como el sistema nervioso central, pared torácica, retroperitoneo, piel, riñones, intestino delgado, pelvis, recto, vagina, pulgar, dedos, brazo, cuero cabelludo, fosas nasales, labio, orfijos, periné y paravertebralmente. Puede llegar a extenderse metastásicamente a glándula adrenal, mientras que no es conocido su ubicación suprarrenal, es un sarcoma de tejidos blandos raro el cual está compuesto de células redondeadas indiferenciadas histológicamente indistinguible de su forma ósea. Su diagnóstico está basado sobre la base de los hallazgos histológicos en los cuales no se encuentren evidencia de compromiso óseo al momento de la presentación.<sup>[26,31]</sup> Debido a su similitud histológica, características inmunohistoquímicas y características cromosómicas compartidas no aleatorias, estos tumores se consideran derivados de una misma célula común de origen. Aunque su origen histogenético ha sido debatido

por años, existe evidencia inmunohistoquímica, citogenética y estudios moleculares genéticos que apoyan el origen mesenquimático de esta célula progenitora común para todos los tumores de la familia de los sarcomas de Ewing.<sup>[14,26]</sup> Aunque, la enfermedad metastásica se encuentra en menos del 25% al momento del diagnóstico, la enfermedad metastásica subclínica se presume que puede encontrarse en casi todos los pacientes debido a la alta tasa de recurrencia, esta tasa puede alcanzar entre 80-90% en pacientes que se están sometiendo solamente a terapia local. Como resultado de lo anterior, la quimioterapia ha evolucionado para convertirse en un componente importante del tratamiento.<sup>[20,26,28]</sup> En datos analizados y obtenidos del programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales [ (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) ] del instituto nacional del cáncer de Estados Unidos de Norteamérica, se constató un franco aumento del 36% al 56% para la tasa de sobrevivencia a los 5 años durante el periodo de 1975 a 1984 y de 1985 a 1994 respectivamente.<sup>[20,28,29]</sup> Con el tratamiento moderno multidisciplinario, la sobrevida a largo plazo puede lograrse entre un 70%-80% de los pacientes que no presenten enfermedad metastásica.<sup>[11,12,17]</sup>

## EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGÍA

Se reporta predominantemente en hombres con una relación hombre/mujer de 1:6. Tiene una prevalencia de 1-5 casos por cada 1.000.000 de habitantes dándose el 70% en menores de 20 años (entre 11-12 años en niñas, entre 15-16 años en niños). En un alto porcentaje de los casos se encuentra un cambio cromosómico en el locus genético del DNA celular. Esta anomalía citogenética mencionada es un trastorno cromosómico asociado a una translocación del cromosoma 22  $t(11:22)(q24;q12)$ .<sup>[1,13,9,24,25]</sup> Etiológicamente presenta una anomalía citogenética que lo diferencia de otros tumores pediátricos como el neuroblastoma y el rhabdomyosarcoma, no se ha observado relación con síndromes congénitos o síndromes neoplásicos, familiares, rara vez se dan como segunda neoplasia en niños que sobreviven a otros cánceres.<sup>[16]</sup> La característica molecular propia de esta enfermedad es la translocación entre EWS (Ewing Sarcoma), una proteína de la familia FET y factores de transcripción ETS. La familia FET incluye proteínas nucleares tales como FUS, EWS y TAF15 y están envueltos en reordenamientos anormales con factores de transcripción. En el 85% de los casos, la translocación

$t(11,22)(q24;q12)$  entre EWSR1 y FLI1 es detectado. Sin embargo muchas otras fusiones han sido descritas. Esta serie de fusiones dan origen a un factor de transcripción quimérico que es el responsable de la producción del oncogen. Este factor aberrante modifica la maquinaria de la transcripción activando o reprimiendo frecuentemente la transcripción de genes diana. A pesar de que ha sido muy debatido cual es la célula de origen de la enfermedad, existe evidencia creciente que sugiere que el Sarcoma de Ewing podría originarse de las células madres mesenquimatosas como se ha planteado anteriormente en esta revisión.<sup>[16]</sup>

## PATOLOGÍA E HISTOLOGÍA

Histológicamente tiene elementos tanto de origen mesodérmico como ectodérmico por lo tanto su clasificación es difícil. Se encuentra entre los tumores de células redondas pequeñas de la infancia. El sarcoma de Ewing se caracteriza por la presencia de células redondas de pequeño tamaño con núcleo hiper cromático, bordes bien definidos y ausencia de material intercelular; existe abundante glucógeno citoplasmático. La microscopia electrónica evidencia en el sarcoma de Ewing

una ultraestructura caracterizada por células de escaso citoplasma, carente de orgánulos citoplasmáticos.<sup>[13,16,28]</sup> Desde el punto de vista macroscópico, el componente tumoral intraóseo tiene consistencia firme, y es de color gris claro, brillante. Con mucha frecuencia se observa diseminación intraósea, que suele tener cambios de consistencia relacionados con hemorragia y necrosis. En especímenes de amputación, el componente extraóseo puede ser considerablemente mayor que el componente intraóseo.<sup>[13,16,28]</sup> Histológicamente el tumor de Ewing es bastante característico; no tiene un patrón arquitectónico de crecimiento específico, aunque predomina el patrón “saltón” de distribución de la necrosis, combinado con áreas de tumor viable. Los estudios citológicos muestran láminas de células pequeñas, redondas y azules, con escaso citoplasma que cuando está presente muestra una intensa positividad a la tinción PAS. El 10% de los tumores son PAS negativos. Histológicamente el tumor de Ewing se ha clasificado en variantes típica y atípica:

El sarcoma de Ewing típico se caracteriza por:

- a) Células redondas con escasa proporción de células claras y células pequeñas hiper cromáticas.
- b) Patrón de crecimiento en

“filigrana”.

- c) Células neoplásicas grandes (variante de células grandes).
- d) Hemorragia con lagos vasculares o sinusoides sobresalientes.
- e) Necrosis geográfica con vasos intactos.
- f) Hueso metaplásico o formación de cartílago.

El sarcoma de Ewing atípico se caracteriza por:

- a) Ausencia de glucógeno con la tinción de PAS
- b) Arquitectura lobular o alveolar sin diferenciación rabiomoblástica
- c) Evidencia de neoformación vascular
- d) Gran cantidad de mitosis atípicas: patrón fusocelular

Además encontramos los PNETS (tumor neuroectodérmico primitivo periférico) que denotan una clara diferenciación neural, con formación de rosetas y pseudorosetas. Se ha sugerido que la configuración del sarcoma de Ewing se modifica con la quimioterapia. Las técnicas inmunohistoquímicas se utilizan para diferenciar los tumores de la familia de Ewing entre sí y a su vez de otros tumores de células redondas. El sarcoma carece de respuesta a los marcadores convencionales, pero las células del sarcoma de Ewing típico son PAS positivas por la presencia de glucógeno. En el diagnóstico diferencial se debe incluir a otros

tumores de células pequeñas y redondas.<sup>[13,16,28]</sup>

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

### SITIOS PRIMARIOS

La familia de tumores de Ewing se origina por lo general en los huesos largos de las extremidades, predominantemente en el fémur, pero también en la tibia, fibula, humero y en los huesos de la pelvis. Usualmente son menos afectados los huesos de la columna vertebral, manos y pies.

<sup>[9,11]</sup> En una recopilación de datos de 976 pacientes del Estudio Intergrupar Cooperativo Europeo del Sarcoma de Ewing (European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies (EI-CESS)), la distribución de los sitios primarios fueron los siguientes<sup>[7]</sup>:

- a) Esqueleto Axial: 54% (pelvis 25%, costillas 12%, espina dorsal 8%, escapula 3.8%, clavícula 1.2%)
- b) Esqueleto apendicular: 42% (fémur 16.4%, fibula 6.7%, tibia 7.6%, humero 4.8%, pies 2.4%, radio 1.9% y manos 1.2%)
- c) Otros huesos: 0.7%

### SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los pacientes con tumores de la familia de Ewing típicamente presentan dolor y tumefacción

local de pocas semanas a meses de duración.<sup>[23,27,32]</sup> El trauma, usualmente menor, puede ser el evento inicial que desencadena la sospecha diagnóstica. Al inicio, el dolor puede ser de baja intensidad, pero se intensifica con bastante rapidez, el cual, puede agravarse por el ejercicio y empeorarse durante las noches. En ocasiones puede distinguirse una masa distintiva o llamativa en el tejido blando. Cuando está presente, la masa está firmemente adherida al hueso y el dolor es intenso a la palpación. No es raro que se presente tumefacción de la extremidad afectada asociada a eritema sobre la masa.<sup>[17,18.]</sup> Los pacientes con lesiones yuxta-articulares pueden presentar pérdida de la capacidad funcional y de movilidad de la articulación mientras que las lesiones que involucren las costillas pueden estar asociadas con extensión pleural directa y la presencia de largas masas extraóseas.<sup>[2]</sup> Cuando la espina dorsal o el sacro están comprometidos, la irritación de la raíz nerviosa o la compresión puede resultar en dorsalgia, o síntomas de compresión de espina dorsal, por ejemplo debilidad o pérdida del control de esfínteres. Se presentan síntomas o signos constitucionales tales como fiebre, fatiga, pérdida de peso, anemia en un 10% a 20% de los pacientes al momento de la pesquisa diagnóstica.<sup>[27]</sup> La

fiebre está relacionada por las citoquinas producidas por las células tumorales junto con síntomas sistémicos asociados a enfermedad avanzada. Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan enfermedad clínicamente localizada, aunque casi todos, pueden presentar enfermedad metastásica subclínica. Las metástasis pueden llegar a ser evidentes en cuestión de semanas a meses, en ausencia de una terapia efectiva. La importancia de lo anterior, es el diagnóstico tardío, debido a las manifestaciones clínicas que se presentan cuando la enfermedad ha evolucionado significativamente. Se ha logrado reportar un promedio de tardanza de hasta 9 meses.<sup>[30,32,]</sup> Los pacientes con tumores pélvicos primarios tienen una mayor probabilidad de presentar enfermedad metastásica en comparación a otros lugares (25% vs 16%).<sup>[7]</sup> Otros factores que pueden estar asociados con enfermedad metastásica clínicamente evidente al diagnóstico incluye niveles altos de deshidrogenasa láctica (LDH), presencia de fiebre, intervalo de tiempo de menos 3 meses entre inicio de los síntomas y el diagnóstico y una edad mayor de 12 años. En un estudio de serie de casos reportada, la tasa de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico en un subgrupo de pacientes sin



Figura 1: Reacción perióstica tipo “Onion skin” con una vista AP (imagen izquierda) y lateral (imagen derecha) de un fémur distal de una paciente de 15 años de edad con un Sarcoma de Ewing. Capas múltiples de reacción perióstica simulan la apariencia de las capas de la piel de cebolla. Nótese la disrupción de la capa más externa y la masa de tejido blando, sugestivo de un proceso maligno.

Bone and soft tissue sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of surgical treatment. Chapter 1 2001. Pag: 1-37

ninguno de estos factores de riesgo citados anteriormente fue de tan solo el 4%, con dos de los factores de riesgo de un 23%, mientras que esta misma probabilidad, de tener enfermedad metastásica, prácticamente se dobló si se presentaba con 3 o 4 factores de riesgo.<sup>[8]</sup> Los sitios de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico son similares a aquellos que se presentan con la enfermedad recurrente; llámese así, el pulmón y el hueso/médula ósea en proporciones aproximadamente iguales. La columna vertebral es el hueso que está implicado

más frecuentemente.<sup>[19,33]</sup>

Las metástasis pulmonares representan el primer lugar de diseminación a distancia en un 70%-80% de los casos y son la causa primordial de muerte para pacientes con sarcomas de la familia de Ewing, raramente se encuentran involucrados en la enfermedad diseminada los nódulos linfáticos, hígado y el cerebro.<sup>[5,23]</sup>

## EVALUACIÓN DEL ESTADIAJE

Los objetivos de la evaluación inicial son el establecimiento del

diagnóstico, la evaluación de la extensión local de la enfermedad, determinar la presencia y sitios de una eventual diseminación metastásica. Este estadiaje clínico debe incluir todos los datos obtenidos previamente al inicio de la terapia definitiva, incluyendo los resultados y estudios imagenológicos, de laboratorios, de la examinación física y biopsia.

## ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

El trabajo diagnóstico inicia usualmente con la realización de una radiografía simple del área afectada. En el Sarcoma de Ewing óseo, la imagen se presenta típicamente como una lesión destructiva mal delimitada, más a menudo asociada con una masa de tejidos blandos. El tumor tiende a ser largo y en huesos largos se caracteriza por ser de ubicación metafisiaria o diafisiaria.<sup>[27,32]</sup> La apariencia radiográfica se ha descrito como permeativo o de tipo moteada (moth eaten), estas son áreas de lesiones pequeñas mal definidas de destrucción lítica, indicativas de una serie de lesiones destructivas finas que confluyen con el tiempo. La cortical en el lugar de la lesión esta frecuentemente expandida, y el periostio desplazado por el tumor subyacente, resultando en el signo clínico del triángulo

de Codman. La característica reacción perióstica produce una serie capas de hueso reactivo, depositados en una apariencia de tela de cebolla (onion peel). El componente del tejido blando del tumor raramente presenta algún tipo de calcificación u osificación. La esclerosis, si está presente y representa una reacción ósea secundaria en vez de la formación ósea primaria que caracteriza al osteosarcoma. La fractura patológica está presente como diagnóstico en el 10%-15% de los casos.<sup>[27,32]</sup> En comparación a las radiografías simples, la tomografía axial computarizada del lugar primario de la lesión, muestra de mejor manera la extensión de la destrucción cortical y la enfermedad de tejidos blandos. En un estudio multi institucional de 387 pacientes que incluía tanto niños como adultos se concluyó que el TAC y el RM fueron igualmente precisos para el estadiaje local de tumores de tejidos blandos y óseos.<sup>[22]</sup> Aún así la RM es la de predilección en la mayoría de los casos por su definición superior en cuanto al tamaño del tumor, extensión local intraósea y extraósea, y la relación del tumor con los planos fasciales, vasos, nervios y órganos. La imagen de todo el hueso comprometido es necesario para excluir la posibilidad de omitir otro tipo de lesiones como por ejemplo enfermedad medular

dentro del mismo hueso pero sin continuidad directa con la lesión primaria.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores de la familia de Ewing, que se presentan como tumores primarios de hueso, el diagnóstico diferencial incluye tanto condiciones benignas como malignas. La condición benigna más común es la osteomielitis subaguda, que puede presentarse de manera similar (sobre todo la presencia de fiebre y una velocidad de sedimentación elevada), se asocia además con una intensa captación del radiomarcador en el escaneo óseo y una masa de tejido blando en otros estudios de imagen.<sup>[4]</sup> Los tumores óseos benignos, que pueden presentarse como lesiones líticas, incluyen al granuloma eosinofílico y el tumor óseo de células gigantes. Los granulomas eosinofílicos destructivos usualmente aparecen a una edad temprana y no están asociados con una masa considerable de tejido blando. Los tumores malignos que deberían de considerarse en el diagnóstico diferencial incluyen tumores sólidos de la infancia, como el osteosarcoma, linfoma primario óseo, sarcoma pleomórfico de alto grado indiferenciado óseo, leucemia aguda, y metástasis de un tumor no óseo particularmente el

neuroblastoma. Un osteosarcoma lítico primario puede ser difícil de distinguir de un sarcoma de Ewing en estudios de imagen. Lo más frecuente es que el osteosarcoma se ubique en la metáfisis y usualmente acompañado de un borde de formación ósea el cual es muy poco común en el sarcoma de Ewing. El linfoma primario óseo ocurre en grupos etarios de mayor edad y generalmente asociado a una menor destrucción ósea que el sarcoma de Ewing.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los estudios iniciales de laboratorio deben de incluir un estudio completo sanguíneo, estudios séricos bioquímicos, lactato deshidrogenasa (LDH) el cual es conocido de ser un factor pronóstico en pacientes con tumores de la familia del sarcoma de Ewing.<sup>[3,7,10,]</sup> Para los casos en que el neuroblastoma es un posible diagnóstico diferencial, pueden ser útiles los niveles de catecolaminas urinarias, ya que están elevadas en el neuroblastoma y normales en los tumores de la familia del sarcoma de Ewing.

## BIOPSIA Y ASPIRADO DE MEDULA

Debido a que la predilección de los tumores de la familia del

sarcoma de Ewing es hacia la medula ósea, algunos clínicos aconsejan la biopsia de medula ósea (al menos unilateralmente) en todos los pacientes para excluir la posibilidad de la extensión de la enfermedad metastásica.<sup>[21]</sup>

## BIOPSIA DEL TUMOR

Las consideraciones para una apropiada biopsia de un tejido blando o masa ósea son parecidas aquellas para los sarcomas de tejidos blandos y óseos. Una adecuada cantidad de tejido es necesario para proveer de suficiente material diagnóstico. La evaluación patológica extensiva que es frecuentemente requerida para determinar el diagnóstico correcto dentro del grupo de células tumorales pequeñas, azules y redondeadas significa que el tejido es usualmente necesitado para estudios especiales y que estas muestras requieren de manejo especial. El diagnóstico es frecuentemente establecido a través de biopsia de aguja fina guiada por tomografía computarizada. La biopsia de aspiración de aguja fina no es aceptable como el único material diagnóstico, y debería ser usado solamente para muestreo de lugares metastásicas o áreas sospechosas por recurrencia cuando el diagnóstico histológico es conocido.

## FACTORES PRONÓSTICOS

Varias características de orden clínico y biológico pueden ayudarnos en la definición pronóstica de los pacientes y ayudar a orientarnos en la intensidad y escogencia de la terapia.<sup>[21]</sup> Estas características incluyen la presencia o ausencia de metástasis, localización y tamaño del tumor primario, edad, respuesta al tratamiento y la presencia de ciertas translocaciones cromosómicas.

## TRATAMIENTO

Los abordajes tradicionales terapéuticos incluyen el control local de la lesión primaria, el cual incluye a la cirugía y/o a la terapia de radiación y en el caso del tratamiento de la enfermedad diseminada se utiliza la quimioterapia citotóxica multiagente. Sin embargo, nuevos abordajes son necesarios no solamente para aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con enfermedad localizada sino también para disminuir la toxicidad aguda y crónica asociada a drogas citotóxicas actuales.

## CONCLUSIÓN

El sarcoma de Ewing y los tumores periféricos primitivos

neuroectodérmicos (PNET) comprende el mismo espectro de enfermedades neoplásicas conocidas como la familia de tumores del sarcoma de Ewing, que también incluye el tumor de Askin, un tumor maligno de células pequeñas del tórax. Los tumores de la familia de Ewing frecuentemente se desarrollan en los huesos largos de las extremidades (predominantemente del fémur, pero también la tibia, fibula y húmero) y los huesos pélvicos. La columna vertebral, manos y pies son afectados menos frecuentemente. Los pacientes con tumores de la familia de Ewing se presentan con dolor localizado o tumefacción de unas cuantas semanas de evolución hasta meses de duración. El trauma, usualmente menor, puede ser el evento que inicialmente le haga al clínico prestarle la atención a la lesión. Los síntomas o signos constitucionales, tales como fiebre, fatiga, pérdida de peso o anemia están presentes en el 10%-20% de los pacientes al momento de la presentación. Los objetivos de la evaluación inicial son primero establecer el diagnóstico, luego evaluar la extensión de la enfermedad local y por último determinar la presencia de la existencia de eventuales lugares de extensión metastásica. El trabajo diagnóstico se inicia usualmente con una radiografía

simple del área afectada. Los tumores de la familia de Ewing que comprometen el hueso típicamente se presentan como una lesión destructiva o lítica de bordes mal definidos con aspecto en piel de cebolla a la radiografía, también puede presentar un patrón que se describe como permeativo (moth eaten), más frecuentemente asociado con una masa de tejido blando. Muchas características tanto biológicas como clínicas pueden ayudar en definir el pronóstico del paciente al igual que la intensidad y dirección de la terapia. Estas incluyen la presencia o ausencia de metástasis, tamaño y ubicación del tumor primario, edad, la respuesta al tratamiento, y la presencia de cierto tipo de translocaciones cromosómicas.

## RESUMEN

El Sarcoma de Ewing pertenece a un grupo de enfermedades neoplásicas conocidas como la familia de tumores de Ewing, los cuales incluyen además su variante extraósea, el tumor neuroectodérmico, el tumor de Askin y los tumores atípicos de Ewing. Su origen ha sido debatido por largo tiempo e incluso se le ha señalado un posible origen endotelial y vascular como el que le confirió James Ewing en 1921. La verdad de lo anterior es que existe prueba científica

suficiente desde el punto de vista inmunohistoquímico, citogenético y de estudios moleculares genéticos que apoyan el origen mesenquimático de una célula progenitora común para todos los tumores de la familia de los sarcomas de Ewing. El Sarcoma de Ewing se caracteriza genéticamente por presentar en la gran mayoría de los casos una anomalía citogenética, la cual se trata de un trastorno cromosómico asociado a una translocación del cromosoma 22 t(11:22) (q24;q12). La familia de tumores de Ewing se origina por lo general en los huesos largos de las extremidades, principalmente en el fémur, pero también en la tibia, fibula, húmero y en los huesos de la pelvis. Usualmente son menos afectados los huesos de la columna vertebral, manos y pies. Se reporta fundamentalmente en hombres con una relación hombre/mujer de 1:6. Tiene una prevalencia de 1-5 casos por cada 1.000.000 de habitantes dándose el 70% en menores de 20 años (entre 11-12 años en niñas, entre 15-16 años en niños).

Descriptores: Sarcoma, Ewing, Óseo, Extraóseo, Tumor

## BIBLIOGRAFÍA

1. Applebaum MA, Worch J, Matthey KK, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskelatal Ewing sarcoma. Cancer 2011; 117:3027.

2. Askin FB, Rosai J, Sibley RK, et al. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer* 1979; 43:2438
3. Bacci G, Capanna R, Orlandi M, et al. Prognostic significance of serum lactic acid dehydrogenase in Ewing's tumor of bone. *Ric Clin Lab* 1985; 15:89.
4. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors, 2nd, Springer Verlag, New York 1999. p.653
5. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66:887
6. Casciato Dennis, Lowita Barry. *Oncología Clínica* 4ta edición. Editorial Marban 2001. Pag: 370-371
7. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3108
8. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep* 2001; 8:553
9. Ginsberg JP, Woo SY, Hicks MJ, Horowitz ME. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2002
10. Glaubiger DL, Makuch R, Schwarz J, et al. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1980; 45:2213
11. Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:2536.
12. Grier H, Krailo M, Link M, et al. Improved outcome in non-metastatic Ewing's sarcoma (EWS) and PNET of bone with the addition of ifosfamide (I) and etoposide (E) to vincristine (V), Adriamycin (Ad), cyclophosphamide (C) and actinomycin (A): A Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) report (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:421.
13. Hartman KR, Triche TJ, Kinsella TJ, Miser JS. Prognostic value of histopathology in Ewing's sarcoma: longterm follow up of distal extremity primary tumors. *Cancer* 1991; 67: 163-171
14. Jedlicka P. Ewing Sarcoma, an enigmatic malignancy of likely progenitor cell origin, driven by transcription factor oncogenic fusions. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3:338
15. Jürgens H, Exner U, Gadner H, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988; 61:23.
16. Madero López Luis; Muñoz Villa Arturo. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Editorial Ergon 1997. Pag: 557-562
17. Mankin HJ. Ewing sarcoma. *Curr Opinion Ortho* 2000; 11:479.
18. Mendenhall CM, Marcus RB Jr, Enneking WF, et al. The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. *Cancer* 1983; 51:913
19. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide--a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2873
20. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8:1664
21. Oberlin O, Bayle C, Hartmann O, et al. Incidence of bone marrow involvement in Ewing's sarcoma: value of extensive investigation of the bone marrow. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:343
22. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997; 202:237
23. Parasuraman S, Langston J, Rao BN, et al. Brain metastases in pediatric Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:370
24. Pradhan A, Grimer RJ, Spooner D, et al. Oncological outcomes of patients with Ewing's sarcoma: is there a difference between skeletal and extra-skeletal Ewing's sarcoma? *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93:531.
25. Raney RB, Asmar L, Newton WA

- Jr, et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol* 1997; 15:574
26. Rodriguez-Galindo Carlos, Navid Faruba, Khoury Joseph, Krasin Mathew. *Pediatric Oncology: Pediatric Bone and soft Tissue Sarcomas: Ewing Sarcoma of tumors*. Chapter 9 2006: 181-217
27. Rud NP, Reiman HM, Pritchard DJ, et al. Extraosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases. *Cancer* 1989; 64:1548
28. Shmooker Barry, Bickels Jacob, Jelinek James, Sugarbaker Paul, Malawer Martin. *Bone and soft tissue sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of surgical treatment*. Chapter 1 2001. Pag: 1-37
29. Smith MAS, Gurney JG, Ries LA. Cancer in adolescents 15 to 19 years old. In: *Cancer incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, Pub #99-4649, Smith MAS, Gurney JG, Ries LA, et al (Eds), National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999
30. Sneppen O, Hansen LM. Presenting symptoms and treatment delay in osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23:159.
31. Syed Asad Ali et al. Case Report: Extra osseous primary Ewing's Sarcoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22(3)
32. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82:667.
33. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986; 58:2551.