

**SARCOMA DE EWING Y SU ASOCIACIÓN CON LOS FACTORES CLÍNICOS DE  
MAL PRONÓSTICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

LILIANA MARCELA PATIÑO

RAMIREZ

LAURA CATALINA PORRAS

SUÁREZ

MARIA ANGELICA SALAMANCA HERNÁNDEZ

ASESOR METODOLÓGICO

JAIRO EMILIO MEJÍA ARGÜELLO

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DEL ÁREA

ANDINA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y DEL

DEPORTE

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, DC. COLOMBIA

FEBRERO, 2023

## TABLA DE CONTENIDO

Pregunta problema.....	
Resumen.....	
Introducción.....	
Objetivos.....	
Objetivos Generales.....	
Objetivos Específicos.....	
Metodología.....	
Desarrollo Temático.....	
Capítulo 1. Contextualización básica de las características asociadas al sarcoma de Ewing .....	
1.1. Definiciones	
1.2. Aspectos Históricos.....	
1.3. Epidemiología.....	
Capítulo 2. Sarcoma de Ewing, generalidades y complicaciones asociadas....	
Capítulo 3. Teoría genética y los principales polimorfismos genéticos que se tienen presentes en la actualidad con el desarrollo y presentación del sarcoma de Ewing.	
Capítulo 4. Mortalidad pediátrica por sarcoma de Ewing .....	
Capítulo 5. Diagnóstico y tratamiento sarcoma de Ewing .....	
Conclusiones.....	
Bibliografía.....	

## **PREGUNTA PROBLEMA**

¿Cuál es la incidencia de presentación de Sarcoma de Ewing y su asociación con los factores clínicos de mal pronóstico en la edad pediátrica?

## RESUMEN

El sarcoma de Ewing es una neoplasia altamente maligna que afecta fundamentalmente a niños y adolescentes, sabiendo que en un 95% de su presentación ocurre entre los 5 a 25 años, con una mayor frecuencia de presentación en el sexo masculino y siendo raro en raza negra. Se desconoce la histogénesis exacta, sin embargo, este tumor es similar a los neuroectodérmicos primitivos es decir de células redondas de origen neural. Siendo más común su desarrollo en huesos largos; para su diagnóstico se tienen técnicas de inmunohistoquímica y el tratamiento de elección son la quimioterapia, radioterapia y la cirugía de la resección del área tumoral.

*Palabras clave:* Sarcoma Ewing, inmunohistoquímica, quimioterapia.

## INTRODUCCIÓN

La asociación española de Pediatría (AEP, 2023) afirma que los tumores óseos malignos son poco frecuentes en la niñez, tan solo un 5-6% de estos tumores se presentan en niños, dentro de los principales tumores óseos malignos en la infancia se encuentra el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, el primero es el más frecuente en la edad pediátrica en especial entre los 10 y 14 años. La sociedad americana de Clínica de Oncología (ASCO, 2023) afirma que el Sarcoma de Ewing afecta aproximadamente a 200 niños y adolescentes por año en Estados Unidos. En Colombia su incidencia es de 0.1 casos por cada cien mil habitantes según las estadísticas descritas en el Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. Siendo más común su presentación en niños y adolescentes menores de 15 años, además es más prevalente en raza blanca.

Se reporta predominantemente en hombres en una relación hombre/mujer de 1:6, con una prevalencia de 1-5 casos por cada 1000000 habitantes, en un 70% en menores de 20 años, con características moleculares propias de esta enfermedad de la translocación entre EWS (Ewing Sarcoma), una proteína de la familia FET y factores de transcripción ETS (Villalta, 2015).

El presente trabajo se enfocará en el estudio sobre el sarcoma de Ewing resaltando sus generalidades, mal pronóstico, diagnóstico y tratamiento actual, debido a que es una patología en edad pediátrica poco prevalente pero con una tasa de mortalidad alta, mostrando así la importancia de conocer acerca de esta enfermedad para poder brindar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno ya que con esto se podría aumentar la tasa de supervivencia. Para esto se decidió realizar una búsqueda de información en bases de datos científicas y académicas que reportan evidencia de la asociación de los factores clínicos y patológicos que conllevan a un mal pronóstico.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GENERAL**

Identificar la incidencia de presentación del Sarcoma de Ewing en la edad pediátrica y los factores clínicos que condicionan a que haya un desarrollo de mal pronóstico en esta población.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

1. Identificar la etiología e historia natural del sarcoma de Ewing.
2. Determinar los factores condicionantes de mal pronóstico en pacientes pediátricos diagnosticados con Sarcoma de Ewing.
3. Describir la tasa de mortalidad y supervivencia encontrada en la literatura en relación con este tumor maligno.
4. Informar la teoría genética y los principales polimorfismos genéticos que se tienen presentes en la actualidad con el desarrollo y presentación del Sarcoma de Ewing.

### **METODOLOGÍA**

Para la elaboración del presente trabajo monográfico de compilación temática y descripción narrativa se realizó una búsqueda de literatura científica y académica en las siguientes bases de datos: Pubmed/Medline, Science Direct, Scopus y en el metabuscador Google Académico.

A partir del alcance y delimitación de los tópicos a tratar se consideró la inclusión de artículos resultado de investigaciones clínicas, epidemiológicas y experimentales. Al efecto se incluyeron investigaciones descriptivas de corte transversal, de casos y controles, de cohorte y revisiones sistemáticas. No se estableció limitación al tipo de población seleccionada, tamaño de la muestra o lugar de investigación.

Las palabras clave empleadas fueron: Sarcoma de Ewing, factores de mal pronóstico, inmunohistoquímica y polimorfismos genéticos en el sarcoma de Ewing, manifestaciones clínicas del sarcoma de Ewing y generalidades de dicha patología. La búsqueda se realizó empleando operadores booleanos. Se incluyeron artículos publicados en inglés y español, en los años 2000 al 2021 en cualquier país.

La selección de los documentos para la redacción del texto se discrimina así:

Artículos en español: 17

Artículos en inglés: 12

Artículos en Alemán: 1

Publicados en 2003: 2, 2005: 1, 2007: 1, 2010: 3, 2011: 2, 2013: 2, 2014: 1, 2015: 2, 2016: 1, 2017: 1, 2018: 4, 2019: 1, 2020: 2, 2021: 3, 2022: 3

En Colombia:1, España: 5, Costa Rica: 1, Cuba: 3, California: 3, Barcelona: 3, México 3, Estados Unidos: 3, Alemania: 1

Abordaje investigativo: Estudios transversales: 15, Casos y controles: 10, otros 4

Páginas WEB institucionales: Journal of clinical medicine, ScienceDirect, Stanford medicine. Pubmed, Scielo, Revista ortopédica, Asociación española de pediatría.

Posterior a la selección de los textos que se consideraron útiles y pertinentes para

la composición del documento se empleó una matriz para análisis y sistematización de la literatura en la cual se consideraron como variables las siguientes: Registro bibliográfico, título, año, tipo publicación (artículo, revista, libro, sitio web), objetivo, población, tipo de muestra, variables de estudio de la investigación consultada, resultados relevantes y conclusiones de la investigación. Los artículos fueron leídos a texto completo y no se empleó valoración analítica y crítica de la calidad metodológica o el tipo de análisis de resultados.

## **DESARROLLO TEMÁTICO**

### **CAPÍTULO 1. CONTEXTUALIZACIÓN BÁSICA DE LAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS AL SARCOMA DE EWING**



## 1.1. DEFINICIONES

**Células mesenquimales:** Son células adultas multipotenciales que por su morfología fibroblastoide tienen la capacidad de diferenciarse hacia diferentes linajes de líneas celulares, se considera además que son células que tienen un alto componente inmunomodulador dentro de su funcionamiento dado que tienen la capacidad de modular la respuesta de células dendríticas y linfocitos T. Este tipo de células pueden ser aisladas y encontradas en cualquier tipo de tejidos entre los que encontramos médula ósea, sangre de cordón umbilical y tejido adiposo entre otros. (Socarrás, B, et al. 2013).

**Gen:** Puede definirse como un segmento de DNA que codifica la información requerida para sintetizar un producto biológico que, en general, será una proteína estructural o enzimática y es la unidad básica de la herencia biológica. En concepto más útil a la biología molecular, un gen se puede definir como “un segmento de DNA que contiene una unidad de transcripción y sus secuencias reguladoras principales (‘promotor’)”. (Nora.B, et al. 2011).

**Genética:** Es la ciencia que se encarga de estudiar las formas en que se heredan los genes portadores de la información hereditaria de generación en generación. La genética afecta a todo lo que vive en esta tierra y su comprensión ha sido crucial para la comprensión de otras ciencias. (Copelli, S. 2010)

**Polimorfismo genético:** Los polimorfismos genéticos son variantes que se presentan en el genoma humano por mutaciones que se presentan en los individuos y que por lo general se transmiten por descendencia y que van adquirir cierto interés en las poblaciones ya que por lo general se pueden transmitir tras múltiples generaciones. Se tiene en cuenta que los polimorfismos son la base de la evolución dado que pueden generar ventajas en los individuos o por el contrario desarrollo de enfermedades. (Iniesta, R. 2005).

**Sarcoma:** Constituyen un grupo amplio y su vez heterogéneo de neoplasias que tienen su origen a nivel de las células mesenquimales, siendo a su vez la clasificación más grande los sarcomas dependientes de tejidos blandos y los tumores malignos a nivel óseo que son originados de los huesos y cartílagos, los cuales a su vez son definidos como osteosarcomas y condrosarcomas respectivamente. (Sun, M, et al. 2015). Los sarcomas a

su vez pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, pero tienen mayor predilección por las extremidades inferiores, siendo en los adultos los liposarcomas los más comunes mientras que en la edad pediátrica es el osteosarcoma o Sarcoma de Ewing. (Maza, C, et al. 2018).

**Sarcoma de Ewing:** El sarcoma de Ewing está constituido como el segundo tumor maligno óseo de origen primario que se presenta con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes, caracterizado en su histología por presencia de láminas de células redondas teñidas de azul con núcleos prominentes y citoplasma escaso que expresan altos niveles de CD99. (Ríos, L, et al. 2017).

## **1.2. ASPECTOS HISTÓRICOS**

El sarcoma de Ewing es un grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos que fueron descritos por primera vez a principios del siglo XX, en el año 1921 cuando el Doctor James Ewing describió varios casos de tumores indiferenciados en la diáfisis de huesos largos con alta incidencia de metástasis (Hernández, E. 2013), quien lo llamó endotelioma difuso del hueso, con el paso del tiempo se clasificaron dentro de los tumores neuroectodérmicos como tumores malignos de células pequeñas de forma ósea y extraóseas, siendo la más común la ósea a nivel de huesos largos, afectando principalmente niños y adolescentes.

Hacia 1983 se demostró que la translocación que afecta este tipo de tumores estaba asociada a una fusión genética aberrante entre el gen EWS, localizado en el cromosoma 22 y el gen FLI-1 situado en el cromosoma 11 (Lozano, S. 2007). El sarcoma de Ewing puede afectar cualquier hueso sin embargo es más frecuente en la pelvis y huesos largos, la metástasis de esta neoplasia en un 25% es el pulmón, sistema esquelético, médula ósea y muy poco común en nódulos linfáticos, sistema nervioso y otro órgano. (Lozano, S, 2007).

## **1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

El Sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo maligno primario más frecuente en la infancia, por detrás del osteosarcoma y el más frecuente en España, según el registro nacional de cáncer pediátrico en el 2016, en un 80% aparece en menores de 20 años, es infrecuente en menores de 5 años y en mayores de 30 años, es más frecuente

en varones y excepcional en la raza negra (Borrego et al., 2019). . Se puede observar en Estados Unidos lugar de mayor incidencia de esta patología, en donde cada año aproximadamente 200 niños y adolescentes se les diagnosticó Sarcoma de Ewing, siendo el 1% menores de 15 años, el 2% entre 15 a 19 años y la mitad de todos los casos son entre los 10 y 20 años principalmente en personas de raza blanca (ASCO.Org, 2021)

Los sarcomas de tejidos blandos forman un conjunto de neoplasias variables que se generan a partir de células mesenquimales, los cuales a su vez van a tener diferente biología molecular, comportamiento clínico y respuesta a tratamiento médico variable, ocurriendo principalmente en la infancia y es inusual su presentación en niños más pequeños. (Lim et al., 2014)

Considerándose que entre los tumores malignos el sarcoma tiene una presentación en los adultos en aproximadamente un 1%, pero este tipo de tumores van a representar el 12 al 15% de los tumores en la edad pediátrica. (Lim et al., 2014)

Se habla que alrededor del 12-20% de los tumores mesenquimales van a tener una translocación específica y tienen cariotipos simples las cuales van a estar restringidas a un tipo de tumor específico, en el sarcoma de Ewing, el sarcoma sinovial y el liposarcomas mixoide hasta el 90-95% del tumor cuenta con una translocación, lo que ayuda a comprender la fisiopatología de los sarcomas. (Judith., 2010).

En cuanto al Sarcoma de Ewing tenemos que es el tumor óseo primario más común en los niños y adolescentes después del osteosarcoma y representa el 1.5% de todas las neoplasias en niños menos de 15 años, la incidencia actual es de 2.9 millón de habitantes menores de 20 años, tiene un pico de incidencia de presentación en la segunda década de la vida, siendo infrecuente su presentación en los menores de 5 años y mayores de 30, además se evidencia una mayor prevalencia en cuanto a su presentación en los hombres y de raza blanca.(Ríos et al., 2017)

Estudios previos han establecido que los lugares en donde mayormente se producen los tumores óseos son en los huesos largos predominantemente de las extremidades inferiores con un 46% de presentación seguido por la pelvis 25%, tronco, costillas y columna 22% otros lugares 6%.(Li et al., 2022). A su vez se tiene que la tasa de supervivencia global para el Sarcoma de Ewing a 5 años para enfermedad localizada ha pasado de un 10 % a un 55-65% esto debido al avance médico y la combinación del

tratamiento de cirugía, radioterapia y quimioterapia, en cuanto a los pacientes con enfermedad metastásica hablamos de una tasa de supervivencia menor al 20% y una recaída promedio de más de 3 años. (Li et al., 2022; Grünwald et al., 2020).

## **CAPÍTULO 2. SARCOMA DE EWING, GENERALIDADES Y COMPLICACIONES ASOCIADAS.**

En este tipo de sarcoma su histogénesis exacta aún es desconocida, parece que deriva de células de la médula ósea correspondiendo a una forma pobremente diferenciada del tumor neuroectodérmico primitivo. Se trata de una neoplasia de células azules redondas pequeñas con una translocación cromosómica común que implica, en casi todos los casos, el gen EWSR1 en el cromosoma 22 y a un miembro de la familia de factores de transcripción ETS en el cromosoma 9. (Borrego et al., 2019)

Su localización más frecuente es en diáfisis o segmentos metafisiodiafisarios de huesos largos, siendo el fémur el asiento del 20-27%, seguido de la tibia, peroné y húmero, a diferencia del osteosarcoma, aparece con frecuencia en los huesos planos del esqueleto axial fundamentalmente en pelvis, pared torácica y en sacro. (Borrego et al., 2019)

Sin embargo, se han documentado casos de Sarcoma de Ewing como lesión primaria a nivel torácico, el cual se origina predominantemente en estructuras óseas: costillas, esternón, clavículas y escápulas, pero también se pueden presentar en tejidos blandos como el pulmón, mediastino. (Zollner et al., 2021).

Como se ha descrito previamente el Sarcoma de Ewing pertenece al grupo de neoplasias de tumores de células pequeñas redondas y azules en la niñez, que contienen núcleos de forma redonda y ovalada con cromatina fina y dispersa sin nucléolos, con núcleos pequeños o hipercrómicos, con escaso citoplasma, produciéndose una configuración de células claras/células oscuras, estas células proliferan en un patrón difuso sin signos de organización estructural. (Parham et al., 1999).

A su vez a nivel macroscópico el tumor aparece como una masa grande multilobulada que tiene un área extensa de necrosis y hemorragia, que suele dejar áreas de células tumorales viables alrededor de los capilares, teniendo en cuenta todas estas

características histológicas el hallazgo relativamente frecuente que se puede encontrar es el aclaramiento citoplasmático, además de que se pueden encontrar rosetas que pueden ser escasas o numerosas lo que hace evidencia del grado de diferenciación ectodérmica del tumor. (Sbaraglia et.al., 2020).

Para la valoración por medio de la inmunohistoquímica se sabe que el CD99 (producto del antígeno de MIC2), es el marcador más útil y confiable para realizar la diferenciación, dado que es un marcador que se encuentra localizado en la membrana de prácticamente todas las células del Sarcoma de Ewing, sin embargo hay que tener en cuenta que el CD99 es un marcador que también se expresa en una gran variedad de diferentes tumores de origen mesenquimal, por lo que su resultado positivo debe evaluarse en contexto de la morfología de células para el SE. (Sbaraglia et al., 2020; Parham et al., 1999).

Se deben tener en cuenta que hay otros marcadores que son más inespecíficos pero que se usan con frecuencia en el estudio de pacientes con SE, estos son proteína S-100, CD57, neurofilamentos, citoqueratina y desmina, la positividad de FLI1 y EGR las podemos evidenciar en la fusión de los genes EWSR1-FLI1 y EWSR1-EGR a su vez esta fusión de genes se ha evidenciado que se encuentran restringidos a pacientes que tienen expresión de PAX7 el cual parece ser que se ha convertido en una prometedora herramienta para diagnóstico de Sarcoma de Ewing.(Sbaraglia et al., 2020).

Aunque se desconoce la verdadera causa del Sarcoma de Ewing, se ha evidenciado factores que aumentan la probabilidad que una persona padezca esta enfermedad entre estos: cambios genéticos (translocación entre los cromosomas 11 y 22 como también 21 y 22, 7 y 22 y 17 y 22. También se habla sobre la fusión de material genético que favorece el crecimiento descontrolado de células redondas), edad (más del 50% entre 10 y 20 años), sexo (más frecuente en varones), raza siendo más frecuente en raza blanca (*Sarcoma de Ewing en la niñez y adolescencia – Estadísticas, 2021b*).

Entre las complicaciones más frecuentes en esta población es importante mencionar las fracturas patológicas que son indicativas de un tumor de gran tamaño e invasivo, las cuales se presentan en un 15% de los pacientes que tienen masa a nivel de huesos largos, asociado a este tipo de fracturas se presenta un hematoma perilesional, el cual podría generar diseminación del tumor a los tejidos circundantes. (Zollner et al., 2021).

Adicionalmente encontramos la presencia de infecciones o sangrados secundarios a cirugías; caídas de cabello, náuseas, crecimiento de infecciones, astenia y adinamia secundario a la quimioterapia; quemaduras, diarrea, déficit en el crecimiento óseo secundario a radiaciones; trastornos emocionales, problemas de aprendizaje, cambios en el desarrollo sexual y facilidad para el desarrollo de otros cánceres (*Stanford Medicine Children's Health*, s. f.).

### CAPÍTULO 3. TEORÍA GENÉTICA Y LOS PRINCIPALES POLIMORFISMOS GENÉTICOS QUE SE TIENEN PRESENTES EN LA ACTUALIDAD CON EL DESARROLLO Y PRESENTACIÓN DEL SARCOMA

<b><i>Sarcoma de Ewing (EwS)</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Localización:</b> Huesos largos y planos (-85%), otros sitios extraóseos (-15%).</li> <li>● <b>Histopatología:</b> Células redondas pequeñas, en su mayoría con fuerte inmunoreactividad membranosa para CD99 y citoplasma positivo para PAS.</li> <li>● <b>Translocaciones somáticas:</b> <table style="margin-left: 20px; border: none;"> <tr> <td>FET-ETS somáticas</td> <td style="text-align: right;">(-85%</td> </tr> <tr> <td>EWSS1-FLI1,</td> <td style="text-align: right;">-10%</td> </tr> <tr> <td>EWSR1-ERG,</td> <td style="text-align: right;">-5%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Subtipos raros)</td> </tr> </table> </li> </ul>	FET-ETS somáticas	(-85%	EWSS1-FLI1,	-10%	EWSR1-ERG,	-5%	Subtipos raros)	
FET-ETS somáticas	(-85%								
EWSS1-FLI1,	-10%								
EWSR1-ERG,	-5%								
Subtipos raros)									

Sarcoma de Ewing proliferación de células redondeadas monomorfas organizadas

Sarcoma de Ewing con presencia de abundante necrosis y positividad a CD99

El resultado del desarrollo del sarcoma va resultar de un proceso biológico bastante complejo, en el cual la historia natural de la enfermedad se va a combinar con la aparición inicial de un oncogén, seguido de eventos oncogénicos y epigenéticos que a su vez con un microambiente celular permisivo compuesto por: (diferentes tipos de células de tejidos

mesodérmicos, infiltrados inmunitario, componentes vasculares y las matrices extracelulares), van a permitir el desarrollo de la célula cancerosa. A su vez las células del sarcoma van a interactuar con todos estos entornos a través del contacto directo por medio de la señalización celular de citosinas/factores de crecimiento, ARN mensajero, lo que va dar lugar a la heterogeneidad genética y fenotípica de este grupo celular que se desarrolla durante los múltiples eventos oncogénicos/epigenéticos y que permiten el crecimiento tumoral, a su vez estas células van a adquirir diferentes propiedades lo que las vuelve progresivamente quiescentes. Teniendo en cuenta estas características biológicas podemos decir que es por esto que los sarcomas son propensos a inducir focos metastásicos distantes, por las células tumorales circulantes que pueden propagarse y enriquecer otros focos metastásicos aumentando la heterogeneidad del tumor. (Grünewald et.al., 2020).

Por lo que se establece que el desarrollo del sarcoma de Ewing va a estar íntimamente relacionado con los polimorfismos y las mutaciones genéticas que se desarrollan en las líneas germinales, pero a su vez se debe tener en cuenta el impacto que el microambiente (oxígeno, pH, metabolitos) pueden generar en el comportamiento de las células tumorales del sarcoma, dado que el entorno permisivo va favorecer a la inactividad, resistencia a los fármacos, proliferación y agresividad tumoral, teniendo en cuenta que este tipo de células tumorales son muy heterogéneas que van estar compuestas por una gran cantidad de grupos celulares (células endoteliales, inmunitarias, pericitos, células madre mesenquimales, fibroblastos), que van a influir íntimamente en el comportamiento de las células cancerosas.(Grünewald et.al., 2020).

“Entonces tenemos que desde el punto de vista biológico/genético, el sarcoma de Ewing es un ejemplo clásico de una neoplasia maligna impulsada por un oncogén de fusión. Las fusiones oncogénicas en el sarcoma de Ewing surgen de translocaciones cromosómicas específicas que producen la fusión en marco del extremo amino del gen EWS en el cromosoma 22 y el extremo carboxilo, incluido el dominio de unión al ADN, de un gen ETS. EWS es un miembro de la familia de proteínas TET, que se expresa de manera ubicua en todas las células y parece estar involucrada en la transcripción y/o el procesamiento del ARN. Los genes ETS, que tienden a manifestar una expresión más restringida, son factores de transcripción específicos de tejido. El gen ETS es Fli1 en el 85% de los casos, Erg en el 10% de los casos y Etv1, Etv4 o FEV en el 5% restante de

los casos. La fusión en marco de EWS con un factor ETS en el sarcoma de Ewing produce un factor de transcripción potente, no fisiológico y altamente expresado, que activa un programa oncogénico en las células de origen del tumor". (Jedlicka., 2010).

Por otro lado,(Tolosa., 2015) considera que este tumor óseo maligno es una reorganización cromosómica de las células tumorales que dan lugar a la fusión del gen EWSR1 (EWS RNA-binding protein 1), localizado en el cromosoma 22, con un gen de la familia ETS, principalmente FLI1 (Fli-1 proto-oncogen). El gen de fusión EWSR1-FLI1 resultante se comporta como un factor de transcripción oncogénico en las células en las que se produce, activando la expresión de los genes necesarios para el mantenimiento y patogenicidad del tumor.

Por lo que se ha establecido la fusión del gen EWS-Fli1 como blanco molecular para las terapias, teniendo en cuenta que esta fusión se da debido a la translocación de t(11;22)(q24;q12) que es la que va a dar la fusión del gen EWS-Fli1 que constituye el extremo 5' del gen EWS (cromosoma 22) fusionado con el gen Fli1 en el extremo 3' (cromosoma 11), este gen de fusión normalmente se detecta en sangre periférica por lo que usualmente es usado para el diagnóstico y juega un papel importante ya que se sugiere que un mediador que afecte esta vía podría servir como un agente quimioterapéutico dado que la inhibición del EWS-Fli1 por ARN de interferencia ha demostrado ser útil para detener el crecimiento celular de células en reposo. A su vez regula la expresión de varias moléculas reguladoras del ciclo celular que van a estar a cargo del control de la transición de la fase G1S. (Dai X et.al, 2011).

Se ha de tener en cuenta que varios de los trastornos que han sido relacionados con el desarrollo del Sarcoma de Ewing se deben a alteraciones moleculares específicas del tumor, lo que quiere decir es que se encuentran expresión de oncoproteínas que se van a expresar a través de translocaciones cromosómicas balanceadas que van a involucrar al gen EWS, por lo anterior se tiene que todos los trastornos relacionados al Sarcoma de Ewing se van a denominar como familia de tumores del Sarcoma de Ewing (ESFT), los que comprenden al SE extraóseo, tumor de Askin y tumor neuroectodérmico primitivo (pNET. (Dai et.al., 2011).

A su vez dentro de la clasificación del sarcoma de Ewing encontramos los sarcomas similares a Ewing que son neoplasias de células mesenquimales también de células redondas que son muy agresivos y ocurren con mayor frecuencia en niños y



adolescentes, típicamente se asemejan histológicamente al Sarcoma de Ewing, pero estos carecen de las fusiones típicas del gen EWSR1 y miembros de la familia de los factores de transcripción (ETS), por lo cual se habla de Sarcoma de Ewing atípico para caracterizar estos hallazgos atípicos, dentro de los cuales se van a establecer tres categorías principales: Sarcomas de células redondas con fusión del gen EWSR1 con miembros que no son ETS, Sarcomas de reordenamiento CIC, Sarcomas con reordenamiento BCOR, a pesar de que se consideran un subgrupo de la familia de sarcomas de células redondas hay que aclarar que su histología es bastante heterogénea. (Sbaraglia et.al., 2020; Zollner et al., 2021).

- **Sarcomas de células redondas no fusionados con ETS**

Son sarcomas de células redondas con reordenamiento del gen ESWR1 no fusionados con ETS (factores de transcripción), son el subgrupo de presentación extremadamente rara del sarcoma de Ewing, que comprende los genes con las fusiones EWSR/FUS y NFATc2 (que va a codificar para el factor de transcripción NFAT o SMARCA5, gen recodificador para la cromatina) y PATZ1 (perteneciente a la familiar de pro-proteínas involucradas en la regulación transcripcional y un dominio Cys2-Hys2 con función supresora de tumores). Suelen presentarse en pacientes mayores con un rango de edad mucho más amplio en comparación a la presentada en el SE.(Sbaraglia et.al., 2020).

<b>EWSR1/FUS NFATc2</b>	<b>EWSR1/PATZ1</b>
Tienen mayor predominancia por la metafisis o la diáfisis de los huesos largos.	Se producen a nivel de los tejidos blandos profundos de la pared torácica y abdomen

Tienen celularidad heterogénea y expresión citoplasmática de CD99

- **Sarcoma de células redondas reorganizadas por CIC**

Es el subgrupo más frecuente y que tiene mejor caracterización, el cual representa una neoplasia indiferenciada de células redondas por reordenamientos del gen CIC (supresor transcripcional de capicúa) el cual está involucrado en el desarrollo del sistema nervioso central, su gen de fusión más común es el DUX4, el cual se ha visto involucrado en la patogenia de la distrofia muscular facioescapulohumeral,

también se pueden encontrar otros genes de fusión que no se encuentran relacionados con DUX4, los cuales son (FOXO4, LEUTX, NUTM1 y NUTM2).(Sbaraglia et.al., 2020; Zollner et al., 2021).

Generalmente este tipo de tumor CIC-DUX4 se presenta principalmente en niños y adolescentes con una media de presentación en la segunda década de la vida, siendo a su vez la localización más frecuente de aparición los tejidos profundos del tronco, extremidades, cabeza y cuello, rara vez con afectación ósea primaria y la presentación visceral se ha descrito en el 10% de los casos, también se ha encontrado que la fusión CIC-NUTM1 ha demostrado un tropismo significativo por el sistema nervioso central.

A nivel inmunohistoquímico la respuesta a CD99 se presenta en el 85% de los casos, además se tiene presente que los sarcomas CIC tienen mal pronóstico ya que presentan con frecuencia metástasis pulmonares a inicio y una supervivencia general a 5 años en aproximadamente un 50% dado que este tipo de tumores tienen una respuesta más pobre a la quimioterapia que el mismo Sarcoma de Ewing propiamente dicho. (Sbaraglia et.al., 2020).

- **Sarcoma de células redondas con reordenamiento BCOR**

Los sarcomas con reordenamiento BCOR con fusión CCBN3 ocurren con mayor frecuencia en los huesos que en los tejidos blandos en comparación a las fusiones anteriores en una presentación del 4% de los sarcomas de las células redondas, con una notable predominancia en el sexo masculino con una incidencia máxima en la segunda década de la vida. Presentan una alta actividad mitótica y a nivel de inmunohistoquímica casi todos presentan positividad nuclear fuerte para ciclina B3 en comparación a la reacción para CD99 la cual suele ser débil o estar ausente, en comparación con el sarcoma de Ewing presentan una supervivencia general más prolongada esto debido a la localización del tumor primario en extremidades frente al esqueleto axial.(Sbaraglia et.al., 2020).

#### **CAPÍTULO 4. MORTALIDAD PEDIÁTRICA POR SARCOMA DE EWING.**

(Borrego et al., 2019) en su investigación muestra la supervivencia por edades, evidenciando mayor mortalidad durante el primer año en lesiones óseas y/o axiales, el resto de la población presentó mortalidad entre el año y los 5 años de seguimiento;

estimándose en un 85.27% al año y en un 43.90% a los 5 años, buscándose una división epidemiológica de rangos de edades en donde el en subgrupo pediátrico (menores de 18 años) el 13.04% falleció en el primer año y el 34.7% entre el primer y quinto año, mientras que en el subgrupo de 19 a 30 años la supervivencia a los cinco años fue del 33.33% y en el subgrupo de mayores de 31 años no se halló supervivencia a partir de los 5 años. Sin embargo, se evidencia que en los últimos 40 años las tasas de supervivencia han aumentado de un 10 – 15% hasta un 65 – 70% gracias a las quimioterapias y tratamientos multidisciplinarios.

(Borrego et al., 2019) demuestran bajo estudios las tasas de supervivencia estimándose en un 85.27% al año y en un 43.90% a los 5 años, buscándose una división epidemiológica de rangos de edades en donde el en subgrupo pediátrico (menores de 18 años) el 13.04% falleció en el primer año y el 34.7% entre el primer y quinto año, mientras que en el subgrupo de 19 a 30 años la supervivencia a los cinco años fue del 33.33% y en el subgrupo de mayores de 31 años no se halló supervivencia a partir de los 5 años.

En cuanto a casos Axiales y no axiales se puede evidenciar una tasa de supervivencia del 38.46% a partir del quinto año de seguimiento en los grupos axiales y en el subgrupo no axial la mortalidad en el primer año es del 14.29%; haciéndose notorio que las tasas de supervivencia han aumentado en un 10-15% hasta en un 65-70% en los últimos 40 años debido al uso progresivo de quimioterapias y tratamientos multidisciplinarios. (Borrego et al., 2019).

(Ríos et al., 2017) demuestran que los sarcomas de Ewing son neoplasias de mal pronóstico que se desarrollan principalmente en niños y adolescentes, en los que se puede determinar factores que contribuyen a una menor supervivencia libre del evento y se debe al debut de la enfermedad, el tamaño tumoral mayor o igual a 5 cm, siendo importante un diagnóstico precoz para así mismo brindar un tratamiento oportuno.

Los principales sistemas afectados por metástasis son sistema respiratorio con compromiso pulmonar en un 70 a 80% y a nivel óseo con un 40 a 45%. Cuando se habla de una enfermedad sin compromiso metastásico entre el 30-40% de los pacientes presentan recurrencia, bien sea en el mismo sitio de la lesión primaria o inclusive una lesión nueva a distancia, condicionando con esto una baja tasa de supervivencia. (Bosma et al., 2018).

Dentro del estudio diagnóstico del Sarcoma de Ewing tenemos que la presencia de metástasis evidenciadas clínicamente van a constituir el factor de mal pronóstico más fuerte en relación con la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica primaria y con enfermedad recidivante, teniendo en cuenta que la supervivencia en estos dos grupos es igualmente mala, sin embargo cabe aclarar que las metástasis primarias y secundarias no son clínicamente iguales, dado que las primarias se desarrollarán por la falta de tratamientos previos en pacientes que no fueron tratados y desencadenado a partir de las células tumorales, en cuanto a las metástasis secundarias se considera que se van a desarrollar por células tumorales que fueron refractarias al tratamiento inicial, es por ello que se considera que en el momento del diagnóstico la enfermedad micrometastásica está presente, lo que ha favorecido a incrementar la mortalidad en estos pacientes. Ante lo cual uno de los factores para disminuir esta mortalidad es establecer tratamiento temprano dado que la quimioterapia puede erradicar en un 70% las células tumorales en pacientes que carecen de metástasis.(Zollner et al., 2021).

Dentro de varios estudios de cohortes se ha establecido que el tamaño del tumor también juega un papel importante como factores de mal pronóstico siendo así los tumores con un diámetro de 8 cm o mayor estaban relacionados con una supervivencia general pobre y los mayores de 10 cm con una peor supervivencia general. (Bosma et al., 2018).

Por lo que se establece que una cuarta parte de los pacientes que cursan con Sarcoma de Ewing presentan metástasis al momento del diagnóstico las cuales predicen un peor resultado clínico, con una tasa de supervivencia general del 30%, teniendo que los sitios más comunes de metástasis van a ser el pulmón, hueso y médula ósea, a su vez en múltiples estudios se ha documentado que la tasa de supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares van a tener una mejor supervivencia que la enfermedad con compromiso extra pulmonar, con una supervivencia general del 34% para las pulmonares, 28% para las óseas/médula ósea y 14% para aquellas con compromiso de pulmón más hueso/médula ósea.(Zollner et al., 2021).

La modalidad del tratamiento y la edad tan bien juegan un papel importante en la supervivencia y la mortalidad de los pacientes con SARCOMA DE EWING, dado que en múltiples estudios con diferentes cohortes se estableció que los pacientes que fueron sometidos a tratamiento local tienen una mejor supervivencia general en comparación a

aquellos que no se someten a cirugía, así mismo se evidencia que aquellos tratados sólo con radioterapia van a tener una supervivencia más baja, en cuanto a la edad se ha visto que ha mayor edad de presentación más baja es la tasa de supervivencia general, encontrándose una mejor supervivencia en los menores de 14 años y peor desenlace en los mayores de 18 años. (Bosma et al., 2018).

Entre los factores pronósticos en el Sarcoma de Ewing, S.E. (Bosma et al., 2018) referencia los que se asociaron con la supervivencia general como la presencia de metástasis en el momento en que se realizó el diagnóstico, el tamaño del tumor y la ubicación del tumor primario. Los factores que no tienen relación con la supervivencia general sin embargo que se estudiaron previamente son el género, niveles séricos de LDH, origen del tumor y respuesta radiológica.

Entre las conclusiones de (Bosma et al., 2018) se encuentra que el factor con mayor importancia en la supervivencia general es la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico; por otra parte se evidencio que los tumores con un volumen mayor o igual de 200ml o tamaño mayor de 8cm presentan una supervivencia libre de eventos menor que los pacientes que presentan tumores con un volumen menor de 200ml; así mismo se analizó la localización del tumor evidenciando que los tumores en el esqueleto axial, más exacto en la pelvis tiene una supervivencia global más baja y los tumores ubicados en las extremidades tienen mejor supervivencia. En relación con la edad se evidencia que a mayor edad se presenta peor tasa de supervivencia.

## **CAPÍTULO 5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

El diagnóstico del Sarcoma de Ewing a pesar de los avances científicos, sigue siendo un reto, dado que las lesiones pseudotumorales y benignas se presentan en mayor frecuencia que el Sarcoma de Ewing, lo que genera retraso en el diagnóstico. (Zollner et al., 2021).

Inicialmente cuando se presenta dolor óseo generalmente en niños que son la población más afectada, se deberían realizar estudios por medio de imágenes, la resonancia magnética con un alto valor predictivo negativo para tumores óseos malignos. Dentro de los hallazgos encontrados en el estudio por resonancia magnética se encuentra desplazamiento sólido de la médula ósea, extensión del tumor a nivel extraóseos e infiltración articular, sin embargo, en la secuencia T1. Cuando este estudio

es no concluyente se debe solicitar una radiografía con proyecciones adicionales o una tomografía computarizada, cuando se confirma la presencia de una lesión tumoral ósea, se deben realizar estudios de extensión como las tomografías contrastadas y el Pet-Scan para descartar la presencia de lesiones metastásicas. (Zollner et al., 2021)

En estos estudios los principales hallazgos son: osteolisis permeativa o tipo III según la clasificación Lodwick se trata de múltiples áreas líticas de pequeño tamaño (menores de 2mm), redondeadas, con una gran zona de transición, mal delimitada y con un margen casi imperceptible con el hueso sano.(Zollner et al., 2021; P., 2018).

Otro hallazgo imagenológico son reacciones las periósticas compactas como el triángulo de Codman en el cual se observa como un tumor que destruye la cortical por medio de un agujero y en su crecimiento los restos periósticos forman una estructura triangular en los bordes, reacciones interrumpidas de piel de cebolla en la cual se observan varias capas alternativas concéntricas radiotransparentes y radiopacas; espículada la cual se presenta como espículas perpendiculares a la cortical como resultado de crecimiento tumoral en patrón de cepillo. (Zollner et al., 2021; P., 2018)

Sin embargo, el diagnóstico confirmatorio en todas las lesiones y con el cual se toman decisiones acerca del tratamiento, es la biopsia. El planeamiento de la toma de la biopsia se realiza guiada por los hallazgos en la resonancia, teniendo en cuenta las características de la masa, como la presencia de necrosis, hemorragia, quistes y la presencia de componentes tumorales extraóseos. Cuando se tienen claras las características del tumor, se deben tomar varias muestras para los análisis histológico y molecular. Entre las diferentes técnicas de toma de biopsia, se prefiere la biopsia abierta por el tamaño de la lesión, la presencia de lesiones metastásicas y ganglios, con una precisión cerca del 100%. (Zollner et al., 2021).

Analizando las muestras obtenidas por medio de la biopsia de la masa, es importante recordar las características microscópicas del Sarcoma de Ewing como un grupo de células redondeadas con núcleos vesiculares, cromatina dispersa y escaso citoplasma. (Sbaraglia et al., 2020).

Inmunohistoquímicamente hablando el marcador más útil para el diagnóstico es CD99 que es una glicoproteína de membrana celular producto del antígeno MIC2, teniendo una alta sensibilidad, si bien se encuentra presenta en gran variedad de tumores mesenquimales, debe analizarse su resultado positivo teniendo en cuenta la

clínica y la morfología de la masa en estudio. Adicionalmente se pueden analizar otros marcadores que son inespecíficos para el diagnóstico del Sarcoma de Ewing los cuales son: detección de FLI1, proteína S-100, CD57, Caveolin-1, NK2, neurofilamentos, citoqueratina y desmina. (Sbaraglia et al., 2020; Zollner et al., 2021).

Teniendo el diagnóstico confirmado por inmunohistoquímica, se realiza una evaluación integral inicial caracterizando de manera adecuada la masa y en búsqueda de compromiso metastásico, con el fin de definir cuál tratamiento será el más indicado. Inicialmente se indican esquemas combinados de quimioterapia neoadyuvante con el fin de llevar a cabo la regresión tumoral, sin embargo, se encuentran casos en lo que el manejo quirúrgico se considera de urgencia, como cuando se presenta compresión medular. (Zollner et al., 2021).

Cuando no se evidencia mejoría solamente con los esquemas de quimioterapia se indican ciclos de radioterapia dirigida, para así poder realizar la resección del tumor, reemplazo óseo ya sea con injertos vascularizados de peroné, autoinjerto irradiados o aloinjerto en los casos que sea posible. (Shovanec et al., 2003). El uso de endoprótesis se encuentra en controversia, ya que representan cuerpos extraños de gran tamaño y son más susceptibles a complicaciones como procesos infecciosos profundos hasta en un 30%, y estas pueden generar alteración o limitaciones en el momento de continuar con quimioterapia adyuvante o generar amputación de la extremidad.(Zollner et al., 2021).

En cuanto al manejo quirúrgico inicial según (Zollner et al., 2021) se basa en una intervención con una única incisión que sea amplia con el fin de tener un mejor abordaje y con la intención de extraer todo el tumor, generando así un margen de resección amplio con bordes limpios para un control oncológico óptimo, no con la finalidad de reducir el tamaño ya que no presenta mejoría en la sobrevida del paciente.

En caso de no retroceder el tamaño del tumor se tiene que pensar en la opción de un manejo quirúrgico más agresivo y definitivo como la amputación o la desarticulación de la extremidad, dando uso a las prótesis individuales, sin embargo, en el Sarcoma de Ewing es rara vez necesaria como manejo primario. La amputación secundaria es más frecuente cuando se presentan recidivas locales o infección periprotésica.(Zollner et al., 2021).

En la actualidad uno de los métodos más recientes es incluso el trasplante de

médula ósea en casos indicados. (Shovanec et al., 2003).

Por otro lado, (Rodl et al., 2003) expone tratamientos combinados entre cirugía y radioterapia en casos de Sarcoma de Ewing de pelvis, en donde expone que a 36 pacientes se les brindó quimioterapia según protocolos Europeos como también sesiones de radioterapia, con posterior requerimiento de intervención quirúrgica con el fin de rescate de las extremidades permitiendo así mejorar la calidad de vida de estos pacientes y funcionamiento psicosocial; la tasa de supervivencia global fue de los 5 a 10 años del 45% y un mal pronóstico en pacientes con metástasis primarias fue del 33%, lo anterior nos da a entender la importancia del tratamiento combinado para la mejoría de la supervivencia de estos pacientes.



## DISCUSIÓN

En la investigación se estableció que los sarcomas son un grupo bastante amplio y heterogéneo de tumores que van a estar determinados por la transformación maligna de las células de origen mesenquimal, los cuales van a representar el 1% de las neoplasias en los adultos y 15-21% en la población pediátrica, con una subdivisión de acuerdo a su lugar de presentación siendo los dependientes de tejidos blandos y tumores óseos de los cuales el 87% van a ser para tumores de tejidos blandos y 13% para los óseos. (De La Maza et al; 2018), por lo que en los estudios sobre el sarcoma de Ewing se ha podido establecer que es un sarcoma muy agresivo con una presentación que predomina en niños y adultos jóvenes hacia la segunda década de la vida, siendo a su vez el tumor óseo primario más frecuente en este rango de edad representando el 34% de todos los tumores óseos primarios y la segunda forma mas común de cáncer óseo primario, con un 80% de presentación en menores de 20 años siendo a su vez mas frecuente en el sexo masculino con una mayor representación en caucásicos en comparación con la población asiática. (Dai et al., 2011)

A su vez en las múltiples investigaciones que se han desarrollado a lo largo de los últimos 40 años se ha establecido desde el punto patológico que este tipo de cáncer no va depender de un solo factor a menudo es una combinación de varios cambios clínicamente relacionados entre sí, dentro de los cuales se han evidenciado alteraciones moleculares (expresión de oncoproteínas y oncogenes) específicas para este tipo de tumor, a su vez la que más sobresale son aquellas mutaciones puntuales en relación con el gen EWS. (Dai et al., 2011)

(Specht; 2018) sugiere que el sarcoma de Ewing se va a caracterizar por una fusión del gen de la familia TET (EWSR1 o FUS), con un gen de la familia de transcripción ETS, (Fli1, ERG, ETV1 O FEV), con un patrón inmunohistoquímico que expresa una reactividad para CD99. Dado lo anterior podemos establecer que la translocación t(11;22)(q24: q12) que va dar origen al gen de fusión EWS-Fli1 es la mutación más frecuente encontrada y se ha logrado establecer como una fuerte herramienta para realizar el diagnóstico de los pacientes, además que se ha considerado en una posible diana terapéutica al poder establecerse como un objetivo quimioterapéutico. (Dai et al., 2011)

Por lo tanto se establece que las nuevas tecnologías han logrado un avance diagnóstico a

nivel molecular del sarcoma de Ewing utilizando métodos de nueva generación de secuenciación lo que ha logrado permitir establecer nuevos genes de fusión, a los cuales se han establecido estudios con el fin de dirigir nuevas terapias farmacológicas, a su vez se plantea que los sarcomas reciente caracterizados suelen ser más agresivos, y dado que la expresión de CD99 es variable se considera que su diagnóstico debe estar dado por otros factores en inmunohistoquímica asociados. (Specht; 2018). Es por eso que dado la gran variabilidad genética y oncogénica que se ha establecido para el SARCOMA DE EWING es que hoy podemos establecerlas como una de las causas del mal pronóstico y las tasas de supervivencia bajas asociadas a este tumor con mortalidades de un 85.27% y 43.9% entre el 1 año y los 5 años respectivamente.

Durante la investigación del SE se logró identificar que una de las limitantes se debe a que este tipo de tumor al inicio suele ser asintomáticos o suelen presentar síntomas generales muy inespecíficos (Fiebre, anorexia, fatiga, pérdida de peso, dolor local) siendo este último el más representativo pero que por lo general está presente cuando hay masas palpables y los tumores son de gran tamaño, (Dai et al., 2011), es por ello que el diagnóstico se hace tan difícil al inicio de la enfermedad y cuando se realiza hablamos que la cuarta parte de los pacientes cuentan con metástasis al momento del diagnóstico lo cual predice un peor resultado, con una tasa de supervivencia general del 30%, a su vez encontramos que el sitio más común de metástasis va a ser el pulmón con una supervivencia general más alta en comparación a la presentación de metástasis en otros lugares. Dentro del tratamiento identificamos que se pueden establecer ciclos combinados de quimioterapia y radioterapia como alternativa inicial para lograr regresión tumoral y posteriormente establecer el tratamiento quirúrgico, lo que va a permitir tener un mejor abordaje con la intención de extraer todo el tumor con el menor daño posible. (Zollner et al., 2021)

Por último consideramos que el sarcoma de Ewing sigue siendo un reto para la medicina, si bien su tasa de incidencia actual no es alta a nivel nacional en comparación con otros países y otros tipos de tumores malignos, la falta de un amplio conocimiento y una basta experiencia sobre este tipo de sarcoma retrasa el diagnóstico y por ende el inicio temprano de tratamiento, el cual es uno de los pilares para evitar las complicaciones, mejorar la supervivencia y reducir el compromiso metastásico.

## CONCLUSIONES

Dentro de la familia de sarcomas óseos, el sarcoma de Ewing tiene una baja prevalencia, sin embargo, es el segundo tumor maligno más común en edad pediátrica, con una tasa de supervivencia general baja, aproximadamente un 30%.

El Sarcoma de Ewing tiene mejor pronóstico en menores de 14 años dentro del primer año, mientras que los pacientes mayores de 18 años con esta patología tiene pobre pronóstico y peor desenlace.

El sarcoma de Ewing tiene una tasa de alta mortalidad de un 85% aproximadamente hacia el primer año y del 35% en los siguientes 5 años de seguimiento por riesgo a metástasis y recidivas dentro del seguimiento.

Se ha visto una asociación entre la alta mortalidad de estos pacientes y el diagnóstico tardío de dicha enfermedad, ya que la mayoría de casos diagnosticados se encuentran en etapas tardías y con altos grados de metástasis, lo cual limita al tratamiento dado una pobre respuesta a los mismos.

Dentro de las metástasis, se encuentra que la más común es la pulmonar, siendo esta a su vez la de mejor tasa de supervivencia de aproximadamente 34% en comparación a otras localizaciones metastásicas.

A pesar que el sarcoma de Ewing ha sido estudiado hace más de 40 años la evolución en su tratamiento no ha sido significativa dado su amplia variabilidad genética lo que ha limitado obtener un tratamiento específico, sin embargo, se evidencia que los tratamientos actuales están enfocados hacia el gen EWSR1 el cual está más asociado a este sarcoma.

## BIBLIOGRAFÍA

- Asociación española de Pediatría. (s.f). <https://www.aeped.es/>
- Bree, R.E., Claude, L., Indelicato, D., et al. (2021). Ewing Sarcoma. *Pediatric Blood & Cancer: Pediatric Radiation Oncology Supplement*. Rev, 68(2), 51-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818887/>.
- Bosma, S.E., Ayu, O., Fiocco, M., et al. (2018). Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surgical Oncology-oxford*, 27(4), 603-610. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960740418301786>
- Borrego, P., Prada, C., Chacon, C. et al., (2019). Sarcoma de Ewing, análisis de supervivencia a los 6 años con terapia multidisciplinar. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 63(2):86-94. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirurgia-ortopedica-traumatologia-129-pdf-S188844151830170X>.
- Chen, S., Deniz, K., Sung, Y., et al. (2016). Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements: A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 55(4), 340-349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690869/>.
- Copelli, S. (2010). ¿Qué es la genética?. Fundación de Historia Natural Félix de Azara (Eds). Genética. Desde la herencia a la manipulación de genes. (pp. 6-7). [www.fundacionazara.org.ar/img/libros/genetica.pdf](http://www.fundacionazara.org.ar/img/libros/genetica.pdf).
- Dai, X., Ma, W., He, X., et.al. (2011). Review of therapeutic strategies for osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma. *Med Sci Moni*, 17(8),177-190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539609/>
- De La Maza, C., González, C., Bieletto, O., et al. (2018). Estudio retrospectivo de la incidencia de sarcomas en un hospital general privado de la Ciudad de México. *Acta médica grupo ángeles*, 16 (1), 23-27. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032018000100023](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000100023)
- Grünewald, T., Alonso, M., Avnet, S., et al. (2020). Sarcoma treatment in the era of

- molecular medicine. *EMBO molecular medicine*, 12: e11131.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047515/>
- Hernández, E., Mosquera, G., Quintero, O., et al. (2013). Sarcoma de Ewing. *Scielo, Revista archivo Medico de Camagüey*, 17 (No.5),  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552013000500012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000500012)
- Iniesta, R., Guinó, E., Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit*, 19(4), 333-41. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112005000400011](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000400011)
- Jedlicka, P. (2010). Ewing Sarcoma, an enigmatic malignancy of likely progenitor cell origin, driven by transcription factor oncogenic fusions. *Int J Clin Exp Pathol*, 3(4), 338–347.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2872742/>
- Judith, B., C., Pancras, H. (2010). Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows Arch*, 456: 193-199. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-009-0828-5>
- Li, W., Dong, S., Lin, Y., et al. (2022). A tool for predicting overall survival in patients with Ewing sarcoma: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer*, 22(1), 914.  
<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s1288502209796-7>
- Lim, D.S., Yoo, C., Han, J., et al. (2014). Incidence and survival of pediatric soft tissue sarcomas: Comparison between adults and children. *Cancer Res Treat*. 47 (1): 9-17.  
<https://synapse.koreamed.org/articles/1153136>
- Lozano, S. (2007). Sarcoma de Ewing: Nuevas aproximaciones terapéuticas y búsqueda de dianas biológicas del oncogén EWS/FLI-1). Universidad autónoma de Barcelona.  
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3571/sml1de1.pdf>
- Nora, B., Aguirre, M., Llanos, I., et al. (2011). Conceptos de genética. Universidad nacional de Nordest. Facultad de medicina.  
<https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/gen07.pdf>
- Albi R. (2018a,). *Valoración radiológica de imágenes líticas óseas*. *Pediatría Integral*. 16(7): 565-573.  
<https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-09/valoracion-radiologica-de-imagenes-liticas-oseas/>.

- Parham, D.M., Hijazi, Y., Steinberg, S.M., et al. (1999). Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum Pathol* 30 (8), 911-918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452503/>
- Ríos, L., Vásquez, L., Silva, J., et al. (2017). Factores pronósticos y sobrevida en pacientes menores de 18 años con tumores de la familia del sarcoma de Ewing: experiencia de 10 años. *Horiz Med*, 17 (4), 6-14. <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/682>
- Rodl, R., Hoffmann, C., Gosheger, G., et al. (2003). Ewing's sarcoma of the pelvis: combined surgery and radiotherapy treatment. *J Surg Oncol*, 83(3), 154-60. doi: 10.1002/jso.10256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12827683/>
- Sarcoma de Ewing en la niñez y adolescencia - Estadísticas*. (2021b, 8 abril). Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/sarcoma-de-ewing-en-la-niñez-y-adolescencia/estadísticas>. 01/2021.
- Sbaraglia, M., Righi, A., Gambarotti, M., et al. (2020). Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Archiv*, 476(1), 109-119. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28355>
- Shovanec, J., Havlas, H., Tre, T. (2003). Ewing's sarcoma in children--current surgical treatment options, evaluation of our patients. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 71(4), 220-227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15456100/> .
- Specht, K; Hartmann, W. (2018) Ewing Sarkome und Ewing-artige Sarkome. *Pathologe*, 39(2), 154-163. <https://doi.org/10.1007/s00292-018-0421-2>.
- Stanford Medicine Children's Health*. (s. f.). Sarcoma de Ewing en los niños. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=ewing-sarcoma-in-children-90-P05869>.
- Socarrás, B., Valle, O., Cuétara, K., et al. (2013). Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. *Revista Cubana de hematología, inmunología y hemoterapia*, 29(1), 16-23. <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n1/hih03113.pdf>
- Variantes genéticas heredadas y adquiridas intervienen en el desarrollo del sarcoma de Ewing*. (2019, 23 abril). [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/sarcoma-de-ewing/](https://genotipia.com/genetica_medica_news/sarcoma-de-ewing/).
- Villalta, J. (2015). Sarcoma de Ewing. *Revista médica de costa rica y Centroamérica LXXI*,

(617),

695-704.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc154c.pdf>

Zollner, S.K., Amatruda, J.F., Bauer, S., et al. (2021). Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *J Clin Med*, 10(8),1685.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10081685>.

