

Tratamiento médico del sarcoma de Ewing

M. S. MALDONADO y A. MUÑOZ

*Sección de Onco-Hematología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital «Ramón y Cajal». Madrid.
Universidad de Alcalá. Madrid.*

Resumen.—El Sarcoma de Ewing representa del 10 al 15% de los tumores óseos malignos primarios y es el segundo en frecuencia en la edad pediátrica. Hasta la introducción de la quimioterapia adyuvante en los años 60, la supervivencia era inferior al 10%. En la actualidad se administra en todos los casos poliquimioterapia utilizando como fármacos esenciales: ciclofosfamida, ifosfamida, etoposido, vincristina, doxorubicina y actinomicina D, con lo que la supervivencia se ha elevado hasta el 70% de los casos. En el Hospital «Ramón y Cajal», la supervivencia actuarial a 5 años, en 27 niños menores de 18 años de edad tratados con poliquimioterapia ha sido del 64%. Para los pacientes de pronóstico inicial muy desfavorable que presentan tasas de supervivencia muy inferiores, se están utilizando técnicas de megaterapia con quimioterapia a altas dosis, asociada o no a irradiación corporal total y rescate con células hematopoyéticas, con resultados iniciales alentadores.

MEDICAL TREATMENT OF EWING'S SARCOMA

Summary.—Ewing's sarcoma accounts for 10-15% of all primary malignant bone tumors, and is the second in frequency among children. Until the introduction of the adjuvant chemotherapy in the early sixties, the patients survival was lower than 10%. At present, all these patients receive polychemotherapy combining a group of essential drugs: cyclophosphamide, ifosphamide, vincristine, and actinomycin D. Patients survival has reached 70% of cases using modern therapeutic protocols. In our hospital, the 5-year actuarial survival rate was 64% in 27 children less than 18-years-old. Patients with initially bad prognosis, having a lower survival rate, were treated with megatherapy using high-dose chemotherapy, associated or not to total body radiation and hematopoietic stem-cells rescue. Preliminary results are encouraging.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing es, después del osteosarcoma, el tumor óseo primario más frecuente en niños y adultos jóvenes, y representa del 10 al 15% de las neoplasias óseas primarias. La máxima incidencia se observa entre los 10 y los 15 años, siendo infrecuentes por debajo de los 5 años o en personas mayores de 30 años (1).

La finalidad del Tratamiento del Sarcoma de Ewing es la curación del paciente intentando preservar la función de la zona afectada, con un mínimo

de secuelas a largo plazo. El esquema terapéutico ha de incluir el control de la lesión primaria con altas dosis de radioterapia y/o resección quirúrgica radical, y la administración de quimioterapia, para erradicar los depósitos micrometastásicos que se supone existen desde el diagnóstico, aunque no haya evidencia clínica de los mismos.

Por otra parte, la quimioterapia administrada desde el inicio del tratamiento es efectiva sobre el tumor primario al contribuir a disminuir el volumen tumoral, lo que aumentará la efectividad del tratamiento local con radioterapia y facilitará la resección quirúrgica.

Hasta la introducción en la década de los 60 de la quimioterapia, los resultados del tratamiento eran extremadamente pobres con porcentajes de supervivencia a 5 años entre un 5 y un 10%, ya que los pacientes desarrollaban rápidamente enferme-

Correspondencia:

Dr. M. S. MALDONADO
Sección de Onco-hematología Pediátrica
Servicio de Pediatría
Hospital «Ramón y Cajal»
Ctra. Colmenar, km. 9,300
28034 Madrid.

dad sistémica, manifestada clínicamente como metástasis pulmonares y/o múltiples metástasis óseas (2,3).

Aún no está claramente definido, cual es la mejor pauta de tratamiento local. Existe acuerdo en realizar cirugía radical en situaciones tales como, lesión en hueso prescindible, fractura patológica, localización en extremidad distal en niños en fase de crecimiento, grandes masas tumorales y situación de pobre respuesta histológica a la quimioterapia inicial (4).

La asociación de radioterapia tiene sus principales indicaciones en tumores primarios en huesos no prescindibles, y en resecciones quirúrgicas incompletas (4).

En los años 60, diversos agentes quimioterápicos utilizados de forma aislada, mostraron su eficacia en el tratamiento del sarcoma de Ewing, entre ellos los agentes alquilantes (como la ciclofosfamida y más recientemente la ifosfamida), vincristina, etopósido, actinomicina D y doxorubicina (5-8).

La utilización combinada y secuencial de varios de estos fármacos permitieron supervivencias libres de enfermedad entre el 50 y el 70% (9, 10).

En 1973, se inició el estudio IESS I en USA, para comparar los resultados de tres regímenes de tratamiento adyuvante en sarcoma de Ewing localizado: I) Asociación de doxorubicina al VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida). II) VAC más irradiación pulmonar bilateral, y III) VAC exclusivo. La supervivencia libre de enfermedad, con una mediana de seguimiento de los pacientes de 6 años, fue del 60%, 44% y 22% respectivamente, con significación estadística clara entre el grupo I y el III. La principal causa de fracaso del tratamiento fue la aparición de enfermedad metastásica en el 44% de los pacientes; sólo se observó recurrencia local en el 15% (11).

En 1978 el IESS comenzó su segundo estudio (IESS II), en el que demostró que la administración de altas dosis de VAC+doxorubicina, de forma intermitente, era más efectiva que dosis moderadas administradas de forma continuada, con porcentajes de supervivencia libre de enfermedad de un 73% y 56% respectivamente (12).

El grupo cooperativo Europeo para el tratamiento de Sarcoma de Ewing CESS en su primer estudio (CESS 81) obtuvo una supervivencia libre de enfermedad a 36 meses de un 60%, utilizando como única rama de quimioterapia adyuvante el régimen VAC+Doxorubicina (VACA) (13).

En el Hospital «Ramón y Cajal» de Madrid, 27 niños con sarcoma de Ewing localizado, fueron tratados entre enero de 1980 y diciembre de 1985. Todos eran menores de 18 años. En 9 casos la lesión era centro-axial y en 18 estaba situada en extremidades (9 proximales y 9 distales). Las dos localizaciones primarias más frecuentes fueron el fémur (25%) y la tibia (15%). El tratamiento consistió en: 1) Quimioterapia con 6 drogas (vincristina, ciclofosfamida, adriamicina, actinomicina D, methotrexate y bleomicina) administradas en ciclos de 6 semanas de duración, hasta un total de 5 ciclos, con una duración aproximada de 1 año. En todos los pacientes se administró un ciclo de quimioterapia antes de la aplicación de radioterapia y/o cirugía como tratamiento local. 2) Radioterapia en 24 pacientes a una dosis de 30-40 Gy sobre la totalidad del hueso con una sobreimpresión de 10-15 Gy sobre la lesión tumoral. 3) Cirugía: en 7 pacientes se utilizó cirugía conservadora, seguida por radiación. Dos casos con tumores situados en huesos prescindibles y 1 con amplia lesión destructiva en tibia, sufrieron cirugía radical. Una paciente presentó recidiva local, y otros 6, desarrollaron metástasis a distancia (pulmonares, óseas o ambas), sin objetivarse en ellos recidiva local hasta su fallecimiento. La supervivencia actuarial libre de enfermedad a 58 meses fue del 64%.

Entre los 12 pacientes vivos con tumor localizado en extremidades, 7 (58%) tienen secuelas mínimas, 2 moderadas y 3 severas, pero ninguno ha requerido amputación (13).

El análisis de los resultados obtenidos por las diversas series ha permitido identificar determinados factores pronósticos.

En los sarcomas de Ewing no metastásicos, la localización tumoral se relaciona con la evolución posterior; así los tumores localizados a nivel pélvico, tienen un peor pronóstico que aquéllos que asientan en extremidades (14).

El tamaño tumoral ha resultado ser un factor pronóstico importante en varios estudios (10, 15).

El CESS 81 demostró que pacientes con volumen tumoral inferior a 100 ml., tuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior a aquéllos con volúmenes superiores a 100 ml. (80% versus 32%, $p < 0,001$) (10).

Una buena respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria, se asocia con un pronóstico favorable. Un reciente estudio del Instituto Orto-

pédico Rizzoli, correlacionó el grado de necrosis tumoral con la supervivencia libre de enfermedad. Esta fue de un 90% en aquellos pacientes en los que no se observaron restos tumorales en el estudio histopatológico, frente a un 32% del grupo con focos tumorales macroscópicos ($p=0,0003$) (16).

La edad en el momento del diagnóstico ha sido un factor pronóstico significativo en los estudios IESS I e IESS II, teniendo una mejor evolución los pacientes más jóvenes (11, 12).

Para mejorar la supervivencia de los pacientes con factores pronósticos de alto riesgo, se han introducido diversas modificaciones en el tratamiento quimioterápico, como ha sido la sustitución de la ciclofosfamida por la ifosfamida (17).

Recientemente la asociación de ifosfamida y etopósido ha mostrado un alto porcentaje de respuesta en pacientes en los que la quimioterapia previa había fracasado; de ahí que haya sido introducido como primera línea de quimioterapia por algunos grupos de trabajo (8).

Los resultados del tratamiento convencional con quimiorradioterapia y cirugía en los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, son significativamente inferiores a los obtenidos en sarcoma de Ewing localizado. Pacientes con metástasis pulmonares, tratados con los protocolos CESS 81 y CESS 86 tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 42%. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con metás-

tasis óseas múltiples, fue pobre, con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 0% (18). Resultados similares han sido obtenidos por el Intergroup Ewing Sarcoma Study (IESS) (19).

De la misma forma, el pronóstico de los pacientes en los que la enfermedad progresa o reaparece durante el tratamiento inicial, es extremadamente malo, con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 2% (18).

Para mejorar la supervivencia de los pacientes de mal pronóstico, en la actualidad, se está desarrollando utilización de megaterapia con quimioterapia a altas dosis, asociada o no a irradiación corporal total y posterior rescate con células progenitoras hematopoyéticas, extraídas de médula ósea o de sangre periférica.

Recientemente Rurdach y cols. han publicado su experiencia en 17 pacientes de mal pronóstico, tratados con megaterapia y posterior rescate hematológico con células progenitoras de sangre periférica. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 6 años en dicho estudio ha sido del 45% comparado con un 2% en el control histórico ($p=0,00022$) (18).

Aunque los resultados son aún preliminares, dado el pequeño número de pacientes y el corto período de observación, parece que dicha técnica es una alternativa válida para el grupo de pacientes con sarcoma de Ewing de mal pronóstico.

Bibliografía

1. **Huvos A G.** Ewing's Sarcoma. En: Huvos A G (ed) Bone Tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. Saunders, Philadelphia 1991; 523-52.
2. **Dahlin DC, Coventy MD, Scanlon PW.** Ewing's Sarcoma: a critical analysis of 165 cases. *J Bone Joint Surg* 1962; 43: 185.
3. **Phillips RF, Higinbotham NL.** The curability of Ewing's endotelioma of bone in children. *J Pediatr* 1987; 70: 391-7.
4. **Jiirgens H, Donaldson S, Sy Göbel V.** Ewing's sarcoma. En: Voute P A, Barret A, Lemerle J (Ed) Cancer in children. Clinical Management. Springer-Verlag, Berlin. 1992; 295-313.
5. **Rosen G, Wollner N, Tan C, Wu SJ, Ilaydu SL, Chan W, D'Angio GJD, Murphy ML.** Disease-free survival in children with Ewing's Sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer* 1974; 33: 384-93.
6. **Samuels ML, Howe CD.** Cyclophosphamide in the management of Ewing's Sarcoma. *Cancer* 1967; 20: 961-66.
7. **Oldham RK, Pomeroy TC.** Treatment of Ewing's Sarcoma with Adriamicin (NSC-123, 127). *Cancer Chemother Rep* 1972; 56: 635-9.
8. **Meyer WN, Kun L, Marina N, et al.** Ifosfamide plus Etoposide in newly Diagnosed Ewing's Sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1737-42.
9. **Rosen G, Caparros B, Nosende C, et al.** Curability of Ewing's Sarcoma and considerations for future therapeutic trials. *Cancer* 1978; 41: 888-9.
10. **Jiirgens II, Exner V, 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: 23-32.
11. **Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO 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: 1664-74.
12. **Burget EO, Nesbit M E, Garnsey LA et al.** Multimodal therapy for de management of nonpelvic localized Ewing's Sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1514-24.
13. **Muñoz A, Madero L, Amaya J, Alonso MA, Miguel C.** Local control and survival of Ewing's Sarcoma in children with radiotherapy and chemotherapy without radical surgery. *Acta Oncológica* 1989; 28: 245-8.

14. **Evans RG, Nesbit ME, Gehan E A, et al.** Multimodal therapy for the management of localized Ewing's Sarcoma of pelvic and sacral bones: A report from the second intergroup study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1173-80.
15. **Göbel V, Jürgens H, Etspüler G et al.** Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's Sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113: 187-91.
16. **Picci P, Rougraff BT, Bacci JR et al.** Prognostic Significance of Histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's Sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1763-69.
17. **Dunst J, Saver R, Burgres J. MM et al.** Radiation therapy as local treatment in Ewing's Sarcoma. Result of the Cooperative Ewing's Sarcoma studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer* 1991; 67: 2818-25.
18. **Budach S, Jürgens H, Peters C et al.** Myeloablative Radiochemotherapy and Hematopoietic Stem-Cell Rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1482-8.
19. **Cangir A, Vietty T J, Gehan E A et al.** Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two Intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887-93.