

TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO PERIFÉRICO EXTRAESQUELÉTICO/SARCOMA DE EWING METASTÁSICO EN UN NEONATO¹

METASTATIC PRIMITIVE EXTRASKELETAL PERIPHERAL NEURECTODERMAL TUMOR/EWING SARCOMA IN A NEONATE

TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO PERIFÉRICO EXTRAESQUELÉTICO/SARCOMA DE EWING APRESENTADO EM NEONATO

² Gustavo Adolfo Carvajal,

³ Ivonne Fernanda Corrales,

⁴ Sandra Garcés,

⁵ Carolina Rivera,

⁶ Gloria Amparo Troncoso

Resumen

El tumor neuroectodérmico primitivo periférico/sarcoma de Ewing, descrito a comienzos del siglo XX, es un tumor muy maligno poco frecuente de gran mortalidad, cuya causa es la translocación $t(11;22)(q24;q12)$ en células derivadas de la cuarta hojilla embrionaria o células de la cresta neural que, por su posibilidad de diferenciación en linajes mesenquimales craneocefálicos, fácilmente se convierte en metastásico. Se encuentra bajo la denominación de enfermedades raras debido a su baja frecuencia de aparición. A nivel mundial se han referenciado, menos de 20 casos con afectación periférica extraósea congénita y este es el primero en reportarse en Colombia.

En el presente caso se describe la lesión tumoral extraesquelética con metástasis a pulmón y a cerebro, en un neonato de sexo femenino, fruto de un embarazo único, prematuro, sin reporte de exposición a factores de riesgo medioambientales, que fue remitida con la lesión tumoral al segundo día de vida, por dificultad respiratoria grave progresiva a falla respiratoria. La bebé fue atendida en la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

Palabras clave: cresta neural, mielotoxicidad, malformación congénita, neutropenia febril, translocación, quimioterapia.

Recibido el 15/12/2015 Aprobado el 22/03/2016

1. Estudio de caso.
2. Médico cirujano, residente de Pediatría, Universidad El Bosque, Clínica el Bosque, Unidad de Cuidado Neonatal, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia c.arabinosido@gmail.com
3. Médica cirujana, pediatra neonatóloga, Universidad del Rosario, Unidad de Cuidado Neonatal, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia; miembro activo de Asociación de Neonatología de Colombia.
4. Médica cirujana, pediatra oncohematóloga, Universidad Nacional de Colombia; jefe, Sección de Oncohematología Pediátrica, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia
5. Médica cirujana, genetista, Universidad del Rosario; jefe, Sección de Genética Humana, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia
6. Médica cirujana, pediatra neonatóloga; jefe, Programa de Neonatología, Universidad del Rosario; jefe, Unidad de Cuidado Neonatal, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, D.C., Colombia; jefe, Asociación de Neonatología de Colombia, regional Bogotá.

Abstract

A female premature infant with no history of exposure, who on presented a peripheral primitive neuroectodermal tumor/extraosseous Ewing sarcoma with metastases to lungs and brain which rapidly invaded the airways. The knowledge of this exotic neoplasm could support the diagnosis and management of newborns with this rare tumor associated with respiratory failure and high mortality. This is the first newborn report of pPNET/Ewing sarcoma in South America, of which fewer than twenty cases have been published. Primitive neuroectodermal tumors or Ewing Sarcoma (PNET/ES) are an aggressive, rare and lethal tumor family of small blue cells with a varied histological morphology that affect the nervous system, skeleton, soft tissues, skin, or parenchymal organs. They are prevalent in the second decade of life, more frequent in whites, male/female 1.3-1.5:1, 85% are caused by nonrandom translocation $t(11;22)(q24;q12)$ limited to the tumor, and therefore non-heritable, with chimeric EWS/FLI1 fusion and a positive CD99 immunophenotype. The reporting of this rare tumor associated with neonatal respiratory failure could facilitate its diagnosis and early treatment.

Key Words: Neural crest, myelotoxicity, congenital malformation, febrile neutropenia, chemotherapy.

Resumo

O tumor neuroectodérmico primitivo periférico extraesquelético /Sarcoma de Ewing, descrito a inícios do século XX, é um tumor raro e maligno que apresenta alto grau de mortalidade devido à translocação $t(11;22)(q24;q12)$ em células derivadas da quarta hojilla embrionária ou crista neural que por possibilidade de diferenciação de linhagens mesenquimais crâneocefálico, pode virar facilmente em metastático.

Trata-se de uma doença rara, devido à baixa frequência de aparição. Mundialmente tem se referenciado aproximadamente 15 eventos com afetação periférica extraóssea congênita e este é o primeiro caso reportado na Colômbia. No artigo se descreve a lesão tumoral extraesquelética com metastasis no pulmão e cérebro apresentado em neonato feminino produto de gravidez única pre-térmo sem reporte de exposição a fatores de risco medioambientais. O bebe foi remitido com lesão tumoral no segundo dia de vida, por ter apresentado dificuldade respiratória progressiva grave e insuficiência ventilatória, foi atendida na unidade neonatal da Fundación Cardioinfantil (FCI-IC), na cidade de Bogotá.

Palavras chave: malformação congénita, mielotoxicidade, quimioterapia, crista neural, neuropenia febril, translocação

INTRODUCCIÓN

El médico patólogo estadounidense James Stephen Ewing describió a inicios del siglo XX un tumor óseo maligno de origen nervioso que llamó endotelioma óseo o sarcoma de Ewing (1). Este tumor hace parte de un grupo de lesiones tumorales agresivas originadas a partir de las células de la cresta neural, que se caracterizan por ser neoplasias raras e invasivas que comprometen el endoesqueleto y el exoesqueleto óseo. Tienen como órganos diana, los tejidos blandos, el sistema nervioso central, la piel y los órganos del aparato respiratorio. Este tumor es más prevalente en personas de raza blanca (relación hombre/mujer 1,3-1,5:1) y se presenta con mayor frecuencia durante la segunda década de la vida (2). En el 85 % de los casos se presenta una translocación cromosómica $(11;22)(q24;q12)$ con fusión quimérica EWS/FLI1 e inmunofenotipo CD99 positivo (3,4).

Este tipo de tumor fue inicialmente descrito en hueso por Ewing en 1921 (5) y en tejidos blandos por Anger-

vall en 1975 (6); actualmente pertenece a la familia del sarcoma de Ewing por su histología variable que comparte etiología genética, agrupado como tumor neuroectodérmico primitivo periférico/sarcoma de Ewing (*primitive neuroectodermal tumor-Ewing's sarcoma*, PNET/ES). Es el tumor óseo pediátrico maligno primario más frecuente en América, Europa y Japón después del osteosarcoma. Su incidencia en tejidos blandos en Europa entre 1995 y 2002 en menores de 14 años fue del 0,1 por 100.000 (7). En el programa de *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) de los Estados Unidos, no existen registros para PNET/ES congénito extraóseo, ni óseo desde 1972 hasta 2014 (8). Se han publicado menos de 20 casos de neonatos con PNET/ES extraesqueléticos congénitos hasta la fecha (tabla 1), mientras que en Colombia, entre 2010 y 2013, se registraron solo dos casos pediátricos de PNET/ES extraesqueléticos, uno metastático, sin registro neonatales entre 2010 y 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (9).

Caso (Ref.)	Edad de aparición/sexo	Raza	Ubicación/metástasis	Síntoma	Diagnóstico	Tratamiento	Resultado
Saito, et al. (9)	7 días/F	O	Retroperitoneo/ T9-L11, hemisferio y globo ocular, retina	Sin movimientos espontáneos	MIC-2/CD99 PCR EWS-FLI1	Q, R	Progresión local tumoral, fallece a los 2 años.
Krenova, et al. (10)	21 días/F	B	Mesenterio/hígado, intestino, cerebro, pulmón, mediastino, meninges paraespinales, piel, tejido celular subcutáneo, médula ósea y hueso	Blueberry muffin	Ki67, 95%, EWSR1	Q	Infiltración medular y LCR, fallece a los 4 meses.
Campos, et al. (11)	1 día/F	B	Nuca	Masa, sangrado	CD99	-	Fallece a los 14 días.
El Hayek, et al. (12)	45 días/F	A	Mano/pulmón, hígado y cerebro	Masa	CD99	Q	Fallece a los 2 años, 6 meses
Anselm, et al. (13)	1 día/F	O	Región sacrococcígea/cerebro	Masa	MIC-2, CD99	Q	Fallece a los 3 meses.
Meazza, et al. (14)	1 día/F	B	Pared abdominal/hígado	Nódulo azul abdominal derecho	CD99	C Q	Fallece a los 25 días.
Salgado, et al. (15)	1 día/M	M	Cara/tejido celular subcutáneo, ojo y cerebro	Masa	CD99	Q	Herniación y fallece a los 4 meses.
Pil-Ban S, et al. (16)	21 días/M	O	Paravertebral/T11-L2	Masa en canal vertebral	CD99, FLI-1	C, Q	Fallece a los 40 días.
Smith et al. (17)	1 día/M	B	Piel/Pulmón	Nódulo azul en cadera derecha	S100, t(7;22) (p21;q11.2)	C Q	Remisión al tercer mes
Smerdely, et al. (18)	1 día / M	B	Diafragma/hueso	Efusión pleural, Distrés	Histología	Q	Curación al año de vida
Liaqat, et al.(19)	1 día / F	O	Pared abdominal/pulmón	Masa flanco	CD99	C Q	Viva al 4º año
Naidu (20)	1 día / M	O	Oreja, cara/SNC	Masa	Histología	C Q	Muerta por metástasis al SNC
Jin, et al. (21)	13 día/F	O	Brazo izquierdo/pulmon, hígado	Masa	CD99, t(22q12)	C Q	Muerta a los 3 meses por discrasia
Goyal, et al. (22)	Antenatal	A	Brazo derecho	Masa	MIC-2	Q, R	Viva a los 7 años con acortamiento del brazo
Daw, et al. (23)	2 meses/F	B	Mano derecha/dorso, SNC, órbita derecha	Masa	Histología	Q	Fallece a los 15 meses.

Tabla 1. Casos de tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos congénitos extraesqueléticos reportados en el mundo
F: femenino; M: masculino; A: árabe; B: blanco; M: mestizo; O: oriental; Q: quimioterapia; R: radioterapia; C: cirugía; SNC: sistema nervioso central

Caso	Edad/sexo	Ubicación /metástasis	Síntoma	Diagnóstico	Tratamiento	Resultado	Año
1	6/F	Muslo	Masa	CD99 Fly-1,	Q, R, C	Falleció	2013
		izquierdo/parietal		desmina,			
		derecha, pulmon		cromogranina,			
1	13/F	Muslo izquierdo	Masa	sinatopfisina, LCA	Q, R, C	Abandono	2013
				CD99, Fly-1, CD56,			
				BCL2, B catenina			

Tabla 2. Casos de tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos en casos pediátricos extraesqueléticos registrados en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, entre 2010 y 2013
 C: cirugía; LCA: Por sus siglas en inglés: Leucocitary comun antigen; Q: quimioterapia; R: radioterapia. Fuente: Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Distribución de casos nuevos de cáncer tipo neuroectodérmico por edad y sexo [reporte no publicado], 2010–2013. Clasificación de diagnóstico por CIE-10: C49.0–C49.9 Tumor maligno de tejido conjuntivo y tejidos blandos, código histológico: M9364/3, M9473/3.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un neonato de sexo femenino, nacida por cesárea de urgencia, a la semana 34 de gestación, con estado fetal insatisfactorio por polihidramnios e hipertensión inducida por el embarazo, sin antecedentes prenatales exposicionales a factores de riesgo medioambientales de efecto cancerígeno (derivados del benceno, fungicidas, plaguicidas, campos electromagnéticos o radiación).

Al nacer presentó un puntaje de Apgar de 6, 7 y 8, un peso de 2.360 g y una talla de 47 cm. Por dificultad respiratoria recibió surfactante tempranamente y tuvo un retiro fallido de la cánula nasal; presentó opacidad pulmonar apical izquierda e hiperinsuflación derecha, hemograma normal y proteína C reactiva (PCR) positiva.

Se sospechó sepsis neonatal temprana sin aislamiento sanguíneo; se inició tratamiento con ampicilina, amikacina, nutrición parenteral total y fototerapia por ictericia. Al segundo día de vida se inició la vía oral.

Por presentar una masa submandibular derecha de 4 cm x 4 cm, de rápido crecimiento, sin claro clivaje y que rechazaba los vasos y la tráquea, fue remitida en falla respiratoria a la unidad de cuidado intensivo neonatal, con peso de 2.220 g e ictericia; recibió asistencia respiratoria mecánica convencional por una

masa cervical bilobulada de 7 cm x 4 cm medida desde el borde medial hasta el ángulo de la mandíbula derecha (figura 1). Se dejó sin vía oral y se ajustó la nutrición parenteral total, se administró sedoanalgesia y se completaron siete días de los antibióticos ya iniciados.



Figura 1. Masa submentoniana de color violáceo en el cuello

El hemograma (figura 2), los datos de función renal y hepática, los electrolitos, los reactivos de fase aguda, los cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, fueron todos normales. Se hizo intervención de psicología para acompañamiento de los padres.

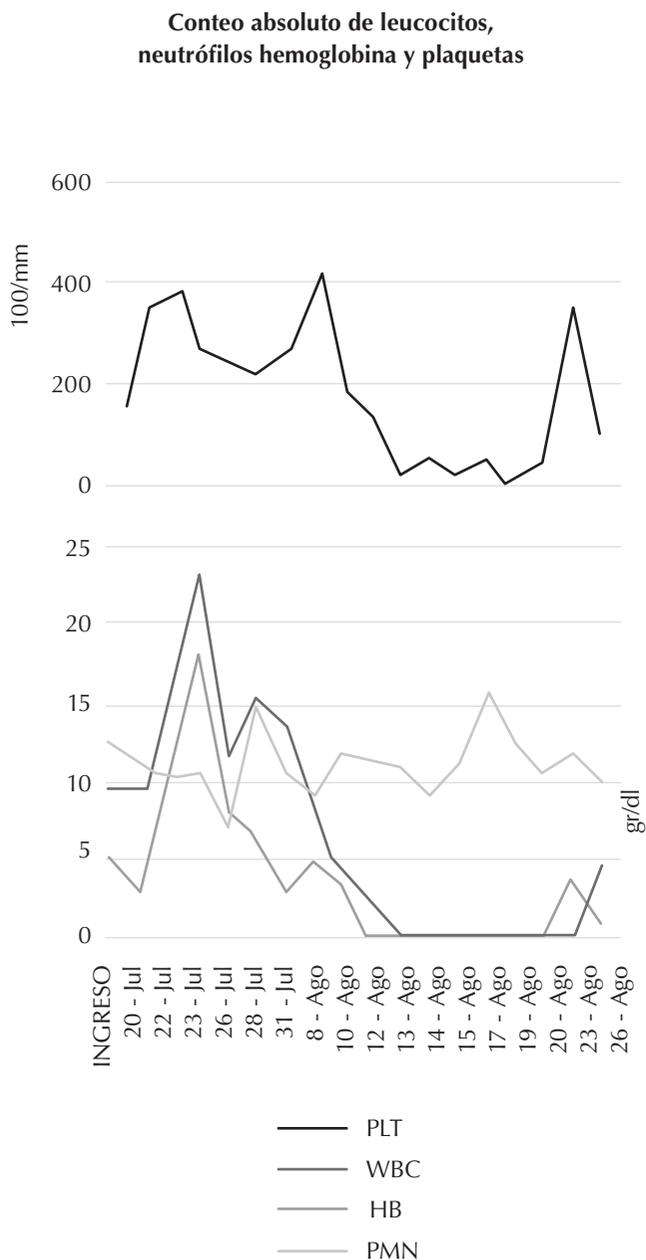


Figura 2. Hematología periférica durante hospitalización

La ultrasonografía Doppler en color mostró vascularización tumoral aumentada. Se practicó una tomografía computarizada (TC) cervical con contraste, con diagnóstico presuntivo de rabdomiosarcoma, descartando masa vascular o quística (figura 3). La gammagrafía ósea y la TC abdominal fueron normales. En la TC de cráneo y de tórax se observaron metástasis (imagen 4A y 4B), en estadio IV según la clasificación del *Cancer Staging Manual del American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (24).

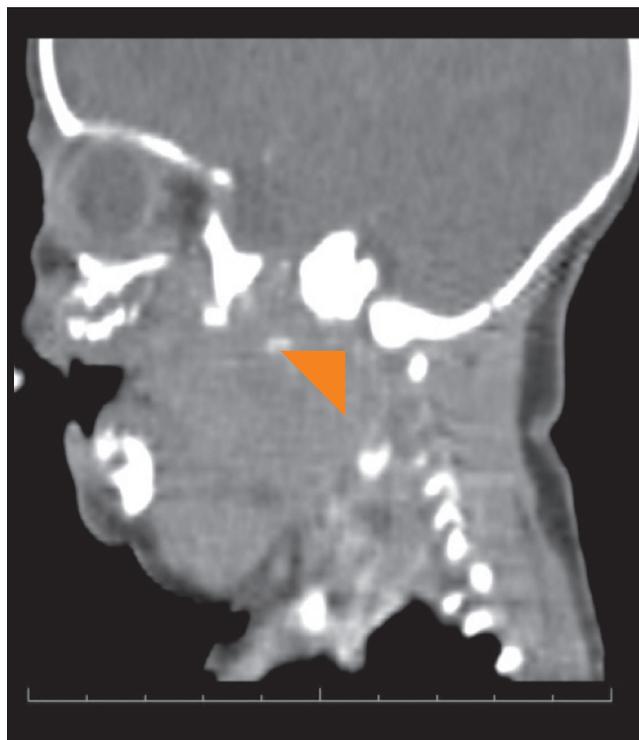
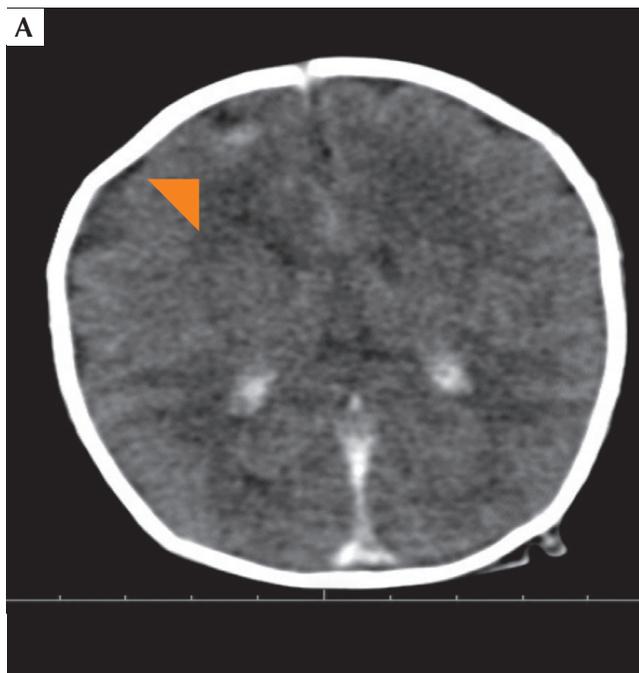


Figura 3. Tomografía computarizada cervical con contraste, adquisición sagital: se observa gran masa sólida en el espacio masticador derecho, con extensión hasta la base craneal y de C1 a C2, sin invasión craneal ni medular, pero, con importante compromiso de la luz de la vía aérea y destrucción parcial de la apófisis pterigoidea ipsilateral (flecha)
Fuente: Departamento de Radiología, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología



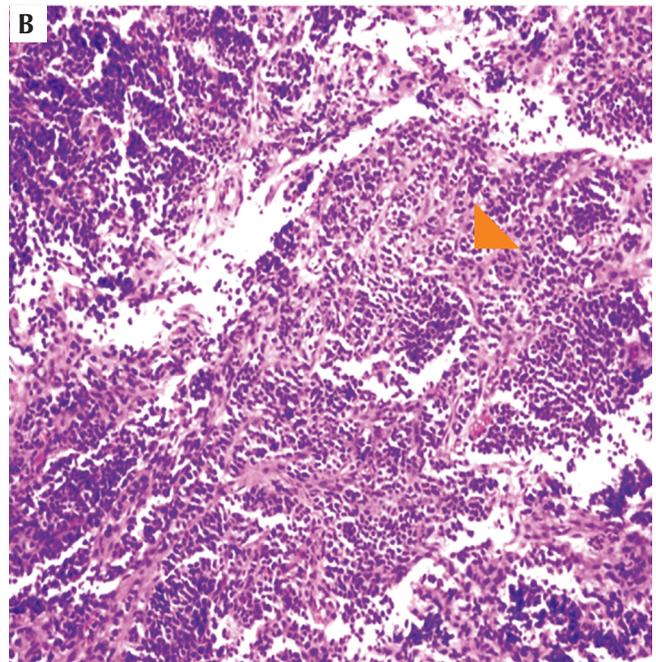
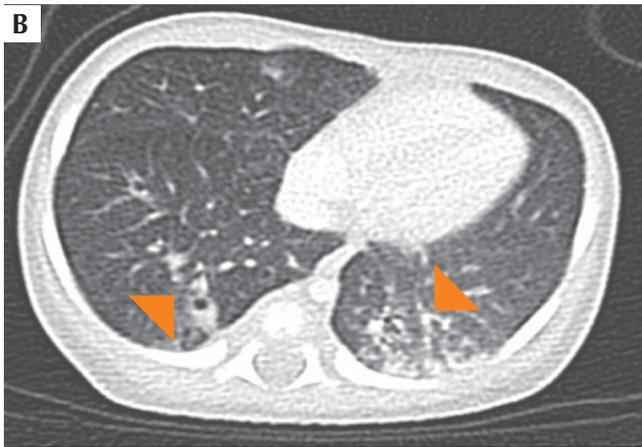


Figura 4. A. Tomografía computarizada coronal; se aprecia hiperdensidad derecha indicativa de hemorragia cortical o lesión neoplásica. B. Tomografía computarizada de tórax, corte axial: se observa nódulo basal posterior derecho con cavitación y consolidaciones basales posteriores izquierdas con cavitaciones. Fuente: Departamento de Radiología, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

Se sometió a cirugía para retirar la masa tumoral bajo anestesia general, tomando biopsias para procesamiento mediante la técnica histológica estandarizada, con coloración de hematoxilina y eosina para hacer un diagnóstico preliminar y estudio de inmunohistoquímica para receptores de superficie CD99, proteína de membrana codificada por el gen 2 que se expresa en el grupo de los tumores de origen neuroectodérmico (25), Ki67 marcador nuclear de proliferación celular activo en fases G1, M y G2 del ciclo celular (26), con filamentos intermedios de tipo desmina para células musculares y miogenina ausentes. Se diagnosticó un tumor metastásico indiferenciado de células pequeñas, representativo del tumor de Ewing (figuras 5 y 6).

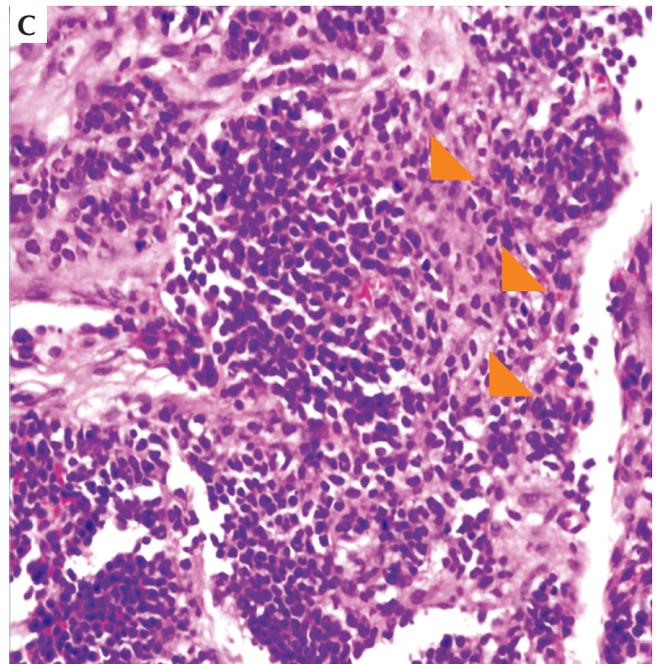
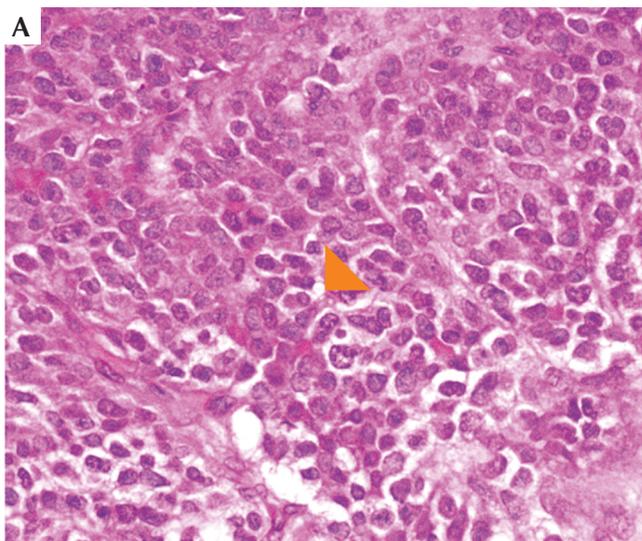


Figura 5. A. Se observa proliferación celular aumentada: células con núcleos pequeños en fase mitótica activa y un porcentaje pequeño de células con cromatina extendida y nucléolo prominente. Hematoxilina y eosina, 40X. B. Infiltración celular predominante. Hematoxilina y eosina, 10X. C. Agrupación de células con núcleos pequeños intensamente basófilos que forman pequeñas masas en expansión. Hematoxilina y eosina, a aumento de 10X. Fuente: A. Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología; B y C: Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Santa Fe de Bogotá

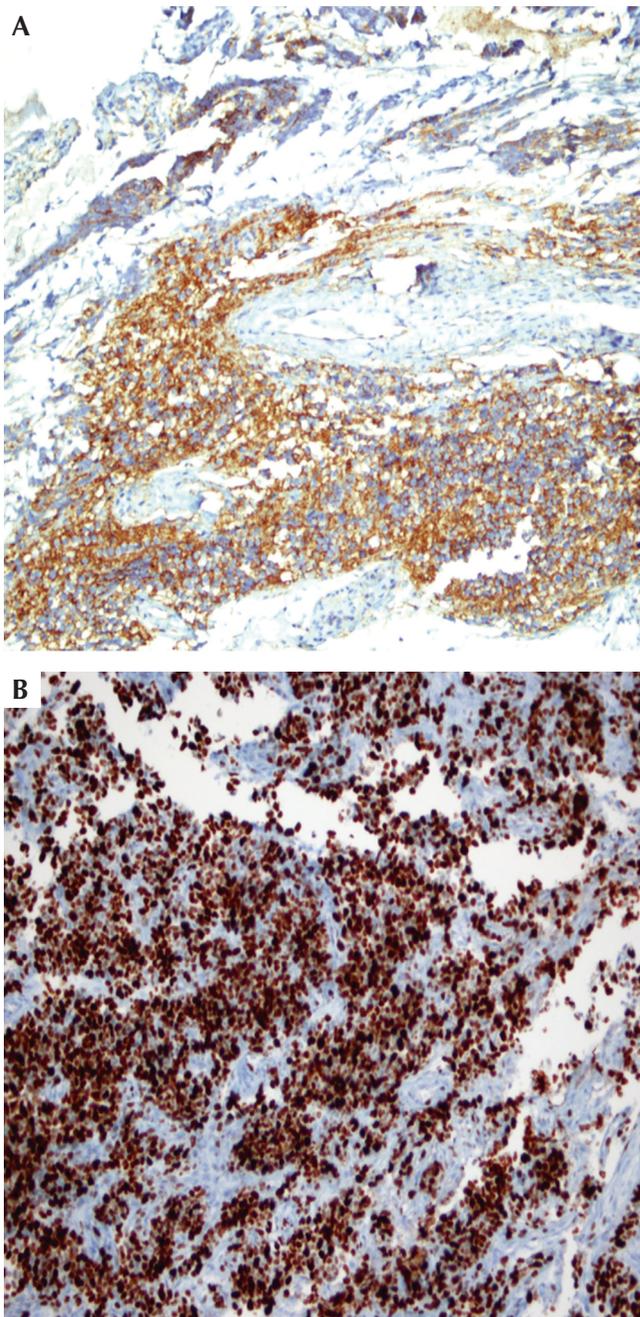


Figura 6. A. Marcador CD99 de superficie, positivo para células en expansión de la cresta neural. Inmunohistoquímica, 20X. B. Inmunohistoquímica para proteína nuclear Ki67 que evidencia un evento hiperreactivo masivo e invasivo de células pequeñas en fase activa de proliferación. Fue negativa para desmina y miogenina. Inmunohistoquímica, 40X.
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Santa Fe de Bogotá

Empezó a presentar distermias, con leucocitosis, neutrofilia, PCR y procalcitonina positivas, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, anemia con repercu-

sión y trombocitopenia grave que ameritó transfusión de glóbulos rojos y plaquetas leucorreducidos e irradiados, sin complicaciones. Recibió antibióticos de tercera línea y antifúngico por siete días, sin aislamiento microbiológico.

Una vez controlada la sepsis neonatal tardía, se inició poliquimioterapia sistémica neoadyuvante (tabla 2) (27). Se presentó mielotoxicidad y pancitopenia periférica (figura 1), sin que se hiciera aspiración medular por su labilidad clínica. Su nadir neutropénico fue al día 4, con reacción al factor estimulante de colonia granulocítica, monocítica (FSC-GM) al día 15 de su aplicación (figura 1); también, sepsis neonatal tardía por *Klebsiella oxytoca* (BLEE negativa) que fue tratada, lisis tumoral sin falla renal, transaminitis y mucositis de grado III según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las cuales se resolvieron.

Medicamentos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Ifosfamida	x	x	x		
Etopósido	x	x	x		
Mesna	x	x	x		
Ciclofosfamida					x
Doxorrubicina					x
Dexametasona	x	x	x	x	x
Ondansetron	x	x	x	x	x

Tabla 3. Poli-quimioterapia sistémica

La citorreducción tumoral lograda permitió retirar la cánula nasal y dar de alta, sin considerar la terapia multimodal, con seguimiento por oncohematología pediátrica.

DISCUSIÓN

Los pacientes descritos en la introducción cursan con dolor, tumefacción, fiebre, anemia, leucocitosis, velocidad de sedimentación elevada y erosión ósea, los cuales son factores de mal pronóstico, así como lo son la edad de aparición, su ubicación anatómica, la elevación de la LDH, la expresión del marcador de proliferación celular tumoral Ki-67, la reacción histológica a la quimioterapia y el tamaño tumoral, que varía según la publicación) (2, 3, 5, 6, 10-24).

En nuestro caso, la evolución fue semejante, con mal pronóstico por el gran tamaño tumoral, la rapidez del crecimiento, la presencia de la proteína Ki-67 (90 %),

el desplazamiento y la invasión de la vía aérea, la falla respiratoria asociada a fiebre, la elevación de los reactantes de fase aguda y la LDH. Estas características están descritas en la bibliografía que aparece en la tabla 1, en la cual se resalta como manifestación inicial el efecto de masa con expresión de CD99 (glucoproteína tumoral transmembrana característica), la cual fue positiva en este neonato; no hubo ADN tumoral disponible por inapropiada conservación tisular para la búsqueda de traslocaciones asociadas a la génesis de este tumor.

Algunos autores, como Bernstein, Kovar y Paulussen M, et al., han sugerido que el inmunofenotipo molecular no predice el pronóstico, dado que las metástasis son reportadas en, aproximadamente, 20 % de los casos al momento del diagnóstico (30) y se asocian a mayor morbilidad por recurrencia, falla terapéutica, difícil control local. Las metástasis pulmonares son las más frecuentes y las extrapulmonares son las de peor resultado, y no se cuenta con métodos de detección de micrometástasis hematológicas a distancia (27-32).

Es importante resaltar que Turc-Carel, et al., en un estudio de 23 casos de sarcoma de Ewing, encontraron que todos tenían una translocación recíproca que involucraban 11q24 y 22q12 (33). Posteriormente, Turc-Carel, et al., en 1988 corroboraron la importante persistencia de la translocación t(11;22)(q24;q12) en todos, excepto en uno de sus 31 casos y en la mayoría de los 54 casos reportados por los investigadores (34). La translocación mencionada se encontraba presente en 83 % del total de la serie. En 4 % de los casos se reportaron diferentes traslocaciones que involucraban a 22q12, pero con un cromosoma diferente del 11. En los 43 casos del sarcoma de Ewing analizados para cambios numéricos, la trisomía 8 se observó en la mitad; una translocación desequilibrada t(1;16) se encontró en 18 % de 82 casos analizados para cambios estructurales (35). Se aclara que, en nuestro medio, están disponibles marcadores específicos, como enolasa neuronal, vimentina, sinaptofisina y cromogranina, y que es posible la amplificación génica si el ADN se conserva en forma adecuada, lo cual debe tenerse en la cuenta para futuros casos.

El manejo actual con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida más etopósido disminuye la mortalidad en casos no metastásicos (28-30) pero con alta toxicidad, como ocurre en la terapia multimodal con radioterapia. Por esta razón, a pesar de tratarse de un tumor sensible a la radiación, en el presente caso no se consideró utilizar radioterapia por existir inmadurez orgánica neonatal y vulnerabilidad a la toxicidad por

radiación, con mayor morbilidad por sus efectos agudos y las secuelas en el sistema nervioso central, el pulmón, el hígado, el riñón y el hueso, lo que limita su uso neonatal (29-32); además, deben considerarse posibles segundas neoplasias, como osteosarcoma y leucemia linfoblástica aguda, descritas en pacientes pediátricos que no cuentan con datos neonatales (29, 30, 32). Por otra parte, no se cuenta con los dispositivos de oncología radioterápica apropiados para el tamaño neonatal.

CONCLUSIÓN

El tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing es un tumor agresivo radiosensible, prevalente en la segunda década de vida, raro en neonatos y con alta morbilidad por su comportamiento biológico metastásico. En esta paciente, era de mal pronóstico por la edad y las metástasis al momento del diagnóstico, lográndose dar de alta para continuar la poliquimioterapia sistémica ambulatoria. A los seis meses de seguimiento, falleció por falla cardíaca.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Pediatría, Patología y Radiología, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología; a la Sección de Anatomía Patológica de la Fundación Santa Fe; a Dra. Zoila E. Castañeda Murcia, Coordinadora de Ciencias Básicas de la Facultad de Medicina de la Universidad El Bosque, y al Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

RESPONSABILIDAD ÉTICA

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los autores declaran que han seguido los protocolos de Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología y Universidad El Bosque, sobre la publicación de datos de pacientes y que los padres de la paciente descrita dieron su consentimiento informado por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflicto de interés en este artículo.

REFERENCIAS

- Lozano M. Sarcoma de Ewing: nuevas aproximaciones terapéuticas y búsqueda de dianas biológicas del oncogén EWN/FLI-1 (tesis). Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007. Fecha de consulta: 12 Nov, 2014 Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3571/sml1de1.pdf;jsessionid=AB0B2D1A61FEC6B7A95D3FD1DFA20C83.tdx1?sequence=1>.
- Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:79-89.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Ewing's sarcoma; ES. Fecha de consulta: 2 de abril de 2015. Disponible en: <http://omim.org/entry/612219>.
- Pharman D. Modern diagnosis of small cell malignancies of children. *Surg Pathol.* 2010;3:515-51.
- Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc.* 1921;21:17-24.
- Angervall L, Enzinger FM. Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's; sarcoma. *Cancer.* 1975;36:240-51.
- Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer.* 2013;49:684-95.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Fecha de consulta: 2 de abril de 2015. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/sect_28_childhood_cancer.pdf.
- Saito Y, Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Kurata H, Oda Y, et al. Congenital Ewing sarcoma in retroperitoneum with multiple metastases. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51:698-701.
- Krenova A, Kren L, Blatny J, Falk M, Kazakov M, Grossmann P, et al. Extrasosseal Ewing sarcoma as a rare cause of the Blueberry Muffin Baby Syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:733-5.
- Campos M, García-García I. Congenital EWS/pNET presenting as a neck mass. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:678-9
- El Hayek M, Trad O, Islam S. Congenital peripheral primitive neuroectodermal tumor refractory to treatment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:770-2
- Anselm CW, Wong YC, Fung SH, Kwong NS, Tsui KY, Ramsay AD. Congenital sacrococcygeal primitive neuroectodermal tumor. *Med Ped Oncol.* 2000;34:448-50.
- Meazza C, Ferrari A, Fumagalli M, Collini P, Casanova M, Pugni L, et al. A case of congenital peripheral primitive neuroectodermal tumor presenting with multiple metastases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:36-8.
- Salgado C, Neff T, Frazier L, Vargas SO, van der Veen JD. An unusual case of congenital primitive neuroectodermal tumor with ocular metastasis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:e69-71
- Ban-Pil S, Park S, Wang K, Cho B, Phi J, Lee J. Congenital paraspinal Ewing sarcoma family of tumors with an epidural extension. *J Clin Neurosci.* 2010;17:1599-601.
- Smith LM, Adams RH, Brothman AR, Vanderhooft SL, Coffin CM. Peripheral primitive neuroectodermal tumor presenting with diffuse cutaneous involvement and 7;22 translocation. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30:357-63.
- Smerdely M, Raymond G, Fisher K, Bhargava R. Primitive neuroectodermal tumor of the diaphragm: Case report. *Pediatr Radiol.* 2000;30:702-4.
- Liaqat N, Hameed S, Iqbal A, Khan FA, Sultan N. Extraskeletal Ewing sarcoma involving abdominal wall in a neonate. *J Ped Surg Case Reports.* 2014;2:e23-4.
- Naidu MRC. Primary Ewing's tumor of the skull at birth. *Indian J Pediatr.* 1989;56:541-3.
- Jin SG, Jiang XP, Zhong L. Congenital Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: A case report and review of the literature. *Pediatr Neonatol.* 2014;1-4. Fecha de consulta: 02 Abr, 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.11.002>.
- Goyal S, Biswas A, Gupta R, Mohanti BK. Congenital peripheral primitive neuroectodermal tumor: A case treated successfully with multimodality treatment. *J Egypt Nat Can Inst.* 2014;26:219-24.
- Daw JL, Wiedrich TA, Bauer BS. Congenital primitive neuroectodermal tumor of the hand: A case report. *J Hand Surg.* 1997;22:743-6.

24. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York, NY. Springer; 2010. p. 649.
25. Córdoba A, Arrechea MA, Beloqui R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante «productor de matriz». Expresión de CD99 y P63. *Rev Esp Pat* 2008;41:(1)57-63 Fecha de consulta: 02 Abr, 2015. Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen41/vol41-num1/41-1n11.htm>
26. Brito J, Sáez L, Lemp M, Liberman C, Michelsen H, Araya V. Evaluación por inmunohistoquímica de la expresión de hormonas hipofisiarias y del marcador de proliferación celular Ki-67 en tejido de adenomas causantes de acromegalia. *Rev Méd Chile*. 2008;136:831-6.
27. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: Analysis from INT-0091--a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2006;24:3838-43.
28. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, Shimada H, Wing MR, Krailo MD, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010;28:1989-94.
29. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: Current management. *Oncologist*. 2006;11:503-19.
30. Trang LA, Meyers P, Wexler LH, Alektiar KM, Healey JH, Laquaglia MP, et al. Radiation therapy for Ewing's sarcoma: Results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006;64:544-50.
31. Cote GM, Choy E. Update in treatment and targets in Ewing sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013. Fecha de consulta: 02 Abr, 2015. doi.org/10.1016/j.hoc.2013.07.001
32. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:3284-91.
33. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Philip I, et al. Outstanding consistency of the chromosomal breakpoints 11q24 and 22q12 in Ewing's sarcoma. *Cytogenet Cell Genet*. 1988;46:706.
34. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Volk C, et al. Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases and remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet*. 1988;32:229-38.
35. Mugneret F, Lizard S, Aurias A, Turc-Carel C. Chromosomes in Ewing's sarcoma. II. Non-random additional changes, trisomy 8 and der(16)t(1;16). *Cancer Genet Cytogenet*. 1988;32:239-45.