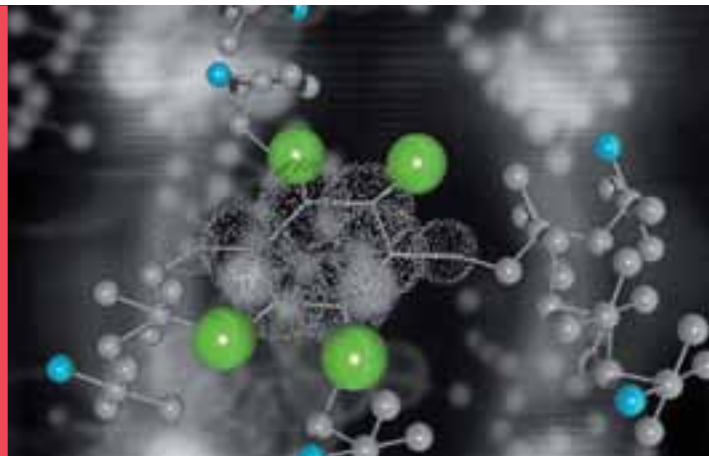


# Secciones SEOM



El Coordinador de la **Sección SEOM de Cáncer Hereditario**, el **Dr. Luis Robles**, informa acerca de las actividades en curso



Desde febrero de 2010 el Comité Ejecutivo de la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM lo componen el Dr. Luis Robles (coordinador), la Dra. Carmen Guillén (secretario), la Dra. Judith Balmaña (vocal), la Dra. Encarnación González Flores (vocal- representante de Junta Directiva), el Dr. Santiago González Santiago (vocal), la Dra. Begoña Graña (vocal), el Dr. Enrique Lastra (vocal) y el Comité Asesor de la Sección lo componen el Dr. Angel Alonso, el Dr. Joan Brunet, la Dra. Isabel Chirivella, la Dra. Isabel Lorenzo, la Dra. Ana Osorio, el Dr. Pedro Pérez Segura y el Dr. Miguel Urioste.

En la última asamblea general de la Sección llevada a cabo en Madrid el pasado 28 de octubre de 2010 coincidiendo con el I Simposio SEOM se informó a los miembros de la Sección de los proyectos en curso. El acta de esta asamblea se puede consultar online en el apartado de documentos para socios del apartado web de la Sección en [www.seom.org](http://www.seom.org)

A continuación ponemos al día de forma resumida los proyectos en curso de la Sección.

Ya está disponible la nueva interfaz del apartado web de la SCH que incorpora una nueva lista de correo ([cancerhereditario@seom.org](mailto:cancerhereditario@seom.org)), documentación online propia de la Sección, links de interés y nuevo logo. Se puede visitar en

[www.seom.org](http://www.seom.org) pinchando en el link de Sección de Cáncer Hereditario.

El pasado 10 de marzo de 2011 se presentó la II edición del libro de Cáncer Hereditario fruto del esfuerzo de numerosos autores nacionales e internacionales y de la colaboración de la SEOM con el Instituto Roche. Los socios de SEOM deberían haber recibido ya un ejemplar en su dirección de contacto que figura en la base de datos de SEOM.

En las próximas semanas se comenzará con la planificación de la IV Edición del Curso online de Cáncer Hereditario que tiene previsto su inicio a principios de 2012.

La actualización de las guías clínicas sobre el Síndrome hereditario de predisposición a cáncer de mama y ovario y del Síndrome de Lynch está próxima a ser publicada en Clinical Translational Oncology. Estas actualizaciones han sido revisadas por los doctores Begoña Graña, Enrique Lastra, Gemma Llort y Joan Brunet.

SEOM en colaboración con el Instituto Roche ha fijado fecha para una nueva Jornada de Unidades de Consejo Genético para el 26 de mayo de 2011 en Madrid. Tendrá el formato de taller para trabajar los recursos bioinformáticos en la interpretación de resultados genéticos en estudios BRCA1-2, Síndrome de Lynch y Poliposis adenomatosa familiar. La difusión de la jornada se ha llevado a cabo inicialmente entre los miembros de la Sección.



Está próximo a ser publicado un listado conjunto de las Unidades de Consejo Genético de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y la SEOM. Gracias a la tarea de la Dra. Carmen Guillén y el Dr. Ismael Ejarque el listado será accesible online en las próximas semanas.

Se está elaborando el borrador del documento **“Recomendaciones SEOM sobre estructura y el funcionamiento de una Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario”**. Dentro de los proyectos de la SEOM este documento pretende servir de marco de referencia tanto para las unidades ya establecidas como para las que se puedan constituir en el futuro.

Tras una conversación con responsables del Instituto de Salud Carlos III mantenida en noviembre de 2010, se acordó elaborar una propuesta para la creación de una base de datos de mutaciones en línea germinal a nivel nacional para BRCA1-2, S. de Lynch y mutaciones asociadas a poliposis adenomatosa familiar. El borrador de dicho proyecto se hizo circular entre los miembros de la Sección y tras obtener respuesta favorable de 25 centros está pendiente de evaluación definitiva por la subdirectora general de servicios aplicados a la formación e investigación del ISCIII, Dña. Asunción Bernal Zamora.

Se han elaborado los borradores de la actualización de los documentos orgánicos de la SCH-SEOM sobre:

- 1) Normas para la evaluación y desarrollo de estudios de investigación dentro de la Sección SEOM de Cáncer Hereditario.
- 2) Normas de publicación para los trabajos producidos por la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM.

En la próxima reunión del Comité Ejecutivo se tratarán las enmiendas y se presentarán para ser refrendadas en la próxima Asamblea General de la Sección que tendrá lugar en Málaga en octubre de 2011, coincidiendo con el Congreso Nacional SEOM.

El 6 de abril de 2011 se llevó a cabo en SEOM una reunión entre responsables de nuestra Sociedad y de las Sociedades de Atención Primaria para explorar la posibilidad de llevar a cabo un documento de consenso sobre criterios de derivación y orientaciones generales sobre el proceso del consejo genético en Cáncer Hereditario. Está previsto que representantes de todas estas sociedades se reúnan para confirmar la viabilidad del proyecto.

Hay varias propuestas abiertas de estudios de investigación como la *“Relación entre las Unidades de Cáncer Familiar y Atención Primaria y Enfermería”* de la Dra. Begoña Graña (Hospital Valle de Hebrón) o el *“Estudio IPRECAP (Identificación de varones con Predisposición al Cáncer de Próstata: Cribado dirigido en varones portadores o no de mutaciones en los genes reparadores del ADN)”* del Dr. Ignacio Blanco (ICO) distribuidos por nuestra lista de correo y pendientes del envío de la documentación completa para evaluación definitiva de los centros que pueden ser participantes.

**En nombre de los representantes de la Sección y en el mío propio os invitamos a que os involucréis activamente en los proyectos en que podáis estar interesados, y además, a elevar al grupo nuevas propuestas.**

# Comunicado +Mir



Una iniciativa de SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

Se comunica que desde el pasado 15 de abril de 2011, el Grupo de Trabajo SEOM +Mir pasa a ser **Sección SEOM +Mir** por decisión de la Junta Directiva celebrada el jueves 14 de abril de 2011.



# II Reunión de Tutores de Oncología Médica



La II Reunión de Tutores de Oncología Médica, convocada por el Grupo +MIR de la SEOM, ha tenido lugar en Madrid con los siguientes objetivos:

- 1) Compartir información referente a la formación de los médicos residentes de nuestra especialidad.
- 2) Aportar formación sobre recursos de desarrollo profesional de los residentes.
- 3) Generar debate.
- 4) Plantear nuevas iniciativas de trabajo.

La reunión se estructuró en cuatro partes. En primer lugar, el Profesor Juan Jesús Cruz, vicepresidente de la SEOM, efectuó una presentación sobre el anteproyecto de la Troncalidad de las Especialidades Médicas y sus implicaciones en la formación de los futuros médicos especialistas y la necesaria remodelación del programa formación de la especialidad, teniendo en cuenta que en el momento actual está planificada para cuatro años. El proyecto de la troncalidad tiene como eje vertebral que todos los médicos de la mayor parte de las especialidades médicas y quirúrgicas efectúen una rotación por

diferentes especialidades antes de incorporarse en el servicio de la especialidad que han escogido para formarse. Este período tiene una duración prevista de dos años. Al mismo tiempo, en esta presentación se efectuó una actualización sobre la docencia post-graduada con la implementación del Plan Bolonia para la formación del Grado de Medicina, los programas del Doctorado y de Máster, y las dificultades que conlleva su desarrollo cuando se efectúa la formación de la especialidad.

En la segunda parte de la reunión se llevaron a cabo cuatro talleres en grupos debatiendo los siguientes temas:

- a) Rotación externa durante el periodo de residencia.
- b) Tras la residencia, ¿una estancia en el extranjero?.
- c) Estímulo a la investigación y a la trayectoria académica.
- d) Métodos de evaluación de los residentes.

En cuanto a la Rotación externa durante el período de residencia, el primer taller, contó con el Dr. David Cumplido como coordinador. Las conclusiones a las que llegaron se basaron en los beneficios de la rotación externa durante



III► el período de residencia en tanto que permite ampliar los objetivos formativos en diferentes vertientes de la especialidad, como los conocimientos clínicos, las técnicas diagnósticas y terapéuticas, y la metodología de la investigación. Además, se favorece el perfeccionamiento de un idioma, algo muy importante, sobre todo si el país de destino es de habla inglesa ya que el inglés es el principal vehículo de comunicación en el mundo científico, el de mayor proyección desde el punto de vista científico, y facilita la comunicación con los colegas internacionales. La rotación permite conocer otras estructuras organizativas del trabajo clínico. Sin embargo, en este taller, se consideró que la rotación externa en el periodo final de la residencia, a modo de precontrato, no debería llevarse a cabo. Se pidió información en las respectivas comisiones de docencia, ya que la normativa varía en función de las CCAA.

El segundo taller, coordinado por la Dra. Montserrat Velasco, versó sobre Estancias en el extranjero tras la residencia. En este grupo se comentó que no es necesario realizar una estancia en el extranjero durante la residencia, pero es interesante a nivel personal

ya que enriquece y abre la mente al ver otras formas de trabajar y además, se practica idiomas (básicamente inglés). En cuanto al mejor momento para realizarla, la mayoría prefería una vez finalizada la residencia, cuando ya se está trabajando una patología, en concreto, porque se aprovecha más. Muchos residentes tienen interés en realizar una estancia fuera los 2 últimos meses de la residencia y los tutores intentan ayudar a preparar las solicitudes, aunque muchas veces estos últimos, no saben con quién contactar o a qué hospital han de enviar a los residentes para que puedan aprovechar más la rotación. Se consideró que hay que estimular a los residentes facilitándoles el trabajo a la hora de hacer sus solicitudes y buscar hospital. Desde "Más Mir" se podría ayudar a gestionar esta tarea. Además, hay que constar que una estancia en el extranjero cuente en el currículum. Se sugirió, además, que desde "Más Mir" se podría crear un apartado o blog donde los residentes pudieran explicar sus experiencias y preguntar sus dudas, dar directrices para poder elaborar una buena carta de presentación, ofrecer direcciones de contacto de diferentes hospitales en el extranjero, y tener un listado sobre en qué hospital es mejor rotar para una patología determinada y que hospitales se desaconsejan. En cuanto a las ofertas, la mayoría de tutores las desconocían, a saber:

- Becas grupo español de tumores de cabeza y cuello. Única que se ofrece para residentes de 3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> año.
- Becas SEOM: Estancias de 2 años. Las de 2011 están disponibles desde marzo.
- Becas Astra-Zeneca: Hospital Sloan Kettering New York.
- Becas FIS. Instituto Carlos III.
- Becas GEICAM. Amadeu Pelegrí.

El Dr. Antonio Calles, coordinador del tercer taller sobre el Estímulo a la investigación y trayectoria académica informó de las propuestas surgidas en el grupo de trabajo como la Evaluación teórica de ESMO que sería una forma de evaluar al R4. Podría ser una recomendación del grupo + MIR. También podría hacerse una certificación SEOM (programa e-oncología) y se plantea que los cursos de e-oncología estén abiertos más tiempo para los R3 y R4.

El Dr. Joaquín Bosch, fue el coordinador del cuarto taller sobre Evaluación del residente, e informó de las propuestas surgidas en el grupo de trabajo: III►

- Propuesta de creación de un grupo permanente de docencia de SEOM para homogeneizar los criterios de evaluación y que sean objetivos.
- Publicación de un Manual/Cuaderno de residente online o en papel.

En la tercera parte de la reunión, el Dr. Josep Alcaraz del Instituto de Liderazgo en Salud efectuó una reflexión referente a la importancia de estimular a los residentes en su formación el valor del esfuerzo y del desarrollo profesional.

En la última parte de de la jornada se efectuó la puesta en común y el debate. Previamente a la clausura por parte del Dr. Barnadas, se informó de la puesta en marcha del IV concurso +MIR de casos clínicos para residentes, y del programa de formación llamado "Grownning up" que consiste en realizar unas dos o tres tardes de formación en temas de importancia para los residentes y de los que se perciben carencias. Estos cursos serán impartidos por residentes con la supervisión de un tutor.

Tras pedir a los 32 asistentes su evaluación sobre esta segunda edición, el coordinador de +MIR, el Dr. Barnadas,

satisfecho por los resultados de esta reunión, reflexionó sobre el objetivo de ofrecer un servicio formativo y de discusión para aquellos compañeros que de forma voluntaria asumieron la responsabilidad de ser tutores de los médicos que se forman como futuros especialistas en Oncología Médica. Se espera que en los próximos años se puedan efectuar nuevas convocatorias y continuar manteniendo el compromiso de servicio con la sociedad.

■ **Las conclusiones a las que llegaron se basaron en los beneficios de la rotación externa durante el período de residencia. Además, se favorece el perfeccionamiento de un idioma, algo muy importante, sobre todo si el país de destino es de habla inglesa ya que el inglés es el principal vehículo de comunicación en el mundo científico y facilita la comunicación con los colegas internacionales**



# Mención Especial en el III Concurso +mir de Casos Clínicos

caso clínico

## La importancia del diagnóstico molecular

**Autor:**

Rosario Vidal Tocino

**Colaboradores:**

Ignacio Martín García, Rubén Leno Núñez, Raquel Bratos Lorenzo y Laura Mezquita Pérez

**Contacto:**

Rosario Vidal Tocino • Tel. Móvil: 630 14 75 25 • E-mail: mrosario\_vidal@hotmail.com

**Centro de trabajo:**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca  
Pº de San Vicente, 58 - 182 • 37007 Salamanca • Teléfono: 923 29 13 42

**Trabajo supervisado por:**

E. Del Barco Morillo

## Anamnesis

Varón de 21 años, sin alergias medicamentosas conocidas y como antecedentes personales, intervenido de adenoides y fumador de 3,5 paquetes/año.

Acude al Servicio de Urgencias en octubre de 2007 por dolor inguinal derecho irradiado a la cara anterior del muslo y glúteo, de tres meses de evolución, mal controlado con analgésicos habituales. Asocia progresiva tumefacción inguinal. No refiere fiebre, sudación ni síndrome constitucional.

## Exploración Física

Buen estado general. Consciente y orientado. Valoración de 1 en la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Destaca la presencia de una masa inguinal derecha de límites heterogéneos y discreto aumento de la temperatura local. Resto de la exploración física sin hallazgos relevantes.

## Pruebas Complementarias

- Analítica: hemograma, coagulación y bioquímica general sin alteraciones.
- Ecografía abdomino-pélvica: gran bloque adenopático en la región inguinal derecha que ocupa gran parte de la

pelvis. Ambos testículos normales, con discreto hidrocele y pequeño quiste en el epidídimo (menor de 1 cm).

- Tomografía computarizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica: gran masa pélvica que sugiere conglomerado adenopático en relación con cadena iliofemoral derecha, que desplaza la vejiga. Sugiere proceso linfoproliferativo versus lesión sarcomatosa. En el tórax se observa ocupación del mediastino anterior en el espacio prevascular que sugiere resto tímico. No se objetivan adenopatías ni afectación pulmonar.
- Gammagrafía ósea: sin captaciones patológicas.
- Resonancia magnética (RM) (realizada el 8 de noviembre de 2007): se objetiva una masa voluminosa y heterogénea en el hipogastrio y pelvis menor de 15 x 11 x 10 cm, que se extiende desde la bifurcación de la arteria iliaca primitiva derecha hacia la pelvis, englobando vasos iliacos y el músculo iliopsoas, así como la pared abdominal anterior. Se extiende inferiormente infiltrando el hueso iliaco a la altura de la cadera y el pubis, así como la sínfisis pubiana. Se extiende a través del agujero obturador, infiltrando el músculo obturador interno y externo, con extensión a la región inguinal y la raíz del muslo. Se asocian pequeñas adenopatías inguinales. Desplaza superiormente a la vejiga, sin que demuestre obstrucción de la vía excretora. Engloba vasos iliacos derechos. Recto-sigma sin afectación visible. Posteriormente, la lesión descrita se extiende hasta la articulación sacroiliaca derecha con la que llega a contactar, pero no presenta signos de infiltración (fig. 1A).



Figura 1A. Tomografía computarizada al diagnóstico (noviembre de 2007).

- Biopsia (incisión inguinal oblicua derecha): gran tumoración intraabdominal que protruye sobre el músculo recto y la región inguinal, de consistencia blanda y necrosada. Se extirpa una lesión de 4 x 2 cm.
- Histopatología: macroscópicamente se objetiva una formación irregularmente elongada de tejido grisáceo, de consistencia media-blanda que mide 3,5 x 1 x 0,3 cm. Microscópico: sarcoma neurogénico con la siguiente inmunohistoquímica: AE1/AE3 negativo, vimentina +++, S-100 ++, neurofilamentos +, HMB45, desmina, actina y mioglobina negativas. CD99 negativo, ACL negativo.

## Diagnóstico

Sarcoma neurogénico (schwannoma maligno o tumor maligno de la vaina nerviosa periférica).

## Tratamiento y Evolución

Se plantea el caso en el comité de tumores de sarcomas. Como posibilidades terapéuticas, la cirugía en primer lugar supondría la amputación de la extremidad y de la hemipelvis, sin seguridad en los márgenes, por lo que se considera irreseca inicialmente y se propone tratamiento sistémico con quimioterapia (QT) de inducción con reevaluación posterior y nuevo planteamiento del tratamiento local según la respuesta obtenida y evolución.

Se comienza tratamiento en noviembre de 2007 con ifosfamida-adriamicina (doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> día 1, ifosfamida 3 g/m<sup>2</sup> días 1-3; con soporte G-CSF y mesna, cada 21 días), con buena tolerancia y sin complicaciones agudas.

Tras el primer ciclo de quimioterapia el paciente nota una mejoría clínica muy importante, con ausencia de la tumoración inguinal, del dolor y del edema de la extremidad. Se realiza una RM el 10 de diciembre de 2007, donde se objetiva una disminución importante del tamaño de la lesión, con medida de 8 x 8 x 6 cm. Persisten signos de infiltración de la pared abdominal anterior, iliopsoas derecho y rama iliopubiana. Persiste invasión a través del agujero obturador, con disminución de tamaño; continúa la infiltración del obturador interno y externo. Persisten adenopatías inguinales bilaterales, infiltración de vasos iliacos derechos y desplazamiento vesical. No infiltra recto-sigma (fig. 1B).

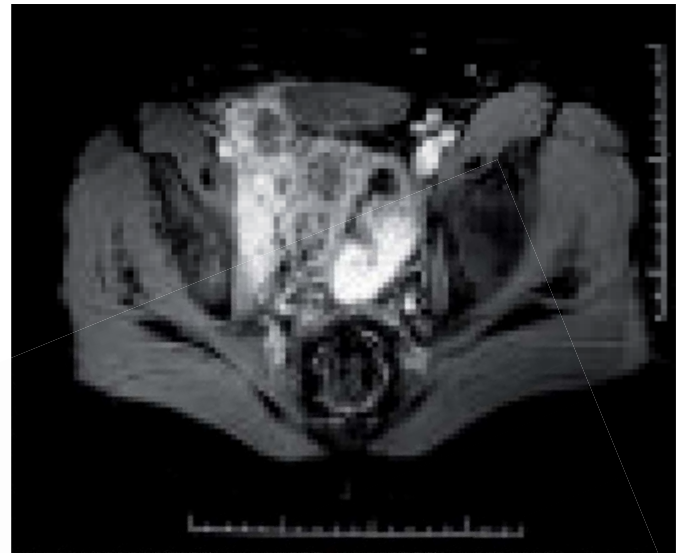


Figura 1B. Tomografía computarizada tras un ciclo de quimioterapia (diciembre de 2007).

Dada la respuesta obtenida con un solo ciclo de quimioterapia y, en principio, poco concordante con el diagnóstico de sarcoma neurogénico, se solicita una nueva revisión del resultado histopatológico y el estudio molecular.

Se realiza FISH (hibridación in situ con fluorescencia) sobre material parafinado para detectar reordenamientos del gen EWS, implicado en las fusiones EWS-FLI1/ERG del tumor de Ewing; se evidencia dicho reordenamiento y, por tanto, se confirma el diagnóstico de sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).

Con este nuevo diagnóstico, se modifica el régimen de quimioterapia al esquema alternante IE/VAC (ifosfamida 1,8 g/m<sup>2</sup> intravenosa días 1-5; etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> intravenoso días 1-5, junto con soporte G-CSF y mesna)/(vincristina 2 mg intravenosa día 1, adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup> intravenosa día 1, ciclofosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> intravenosa día 1, junto con soporte G-CSF y mesna; tras dosis de adriamicina acumuladas de 375 mg/m<sup>2</sup>, se cambia por actinomicina D a 1,25 mg/m<sup>2</sup> día 1) cada 21 días, durante 49 semanas. Tras el quinto ciclo se realiza reevaluación con una PET (tomogra-

ría por emisión de positrones), que no muestra enfermedad residual y una RM, que demuestra cambios de señal a nivel de la pared abdominal anterior, rama iliopubiana derecha y musculatura de la región del agujero obturador, en relación con lesiones residuales, sin que se observe masa tumoral.

En el sexto ciclo, se asocia tratamiento local con radioterapia con un total de 55 Gy, concomitando con quimioterapia tipo IE (ifosfamida-etopósido). Dicho tratamiento se administra sin complicaciones agudas y con buena tolerancia.

Recibe un total de 17 ciclos de quimioterapia, según el esquema descrito y, tras el mismo, el paciente presenta respuesta completa de su tumor de Ewing, en cuya última revisión de febrero de 2010 permanece libre de enfermedad y realizando una vida completamente normal.

## Discusión

El sarcoma de Ewing/PNET es el segundo tumor óseo primario más frecuente en edades jóvenes, después del osteosarcoma. Se estima una incidencia aproximada de tres casos por millón de habitantes al año en Estados Unidos. Dentro de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing, existe una variante aún más infrecuente que es el sarcoma de Ewing extraóseo, como es el caso que nos ocupa<sup>1</sup>.

Para su diagnóstico, al igual que el resto de tumores, es imprescindible el resultado histopatológico. Este tumor está formado por células pequeñas y redondas, con gran celularidad y escaso componente estromal.

De forma característica, más del 95% de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing presentan una fuerte expresión de la glucoproteína de membrana p30/32<sup>MIC2</sup> (CD99), hecho que facilita el diagnóstico de esta entidad por medio de técnicas de inmunohistoquímica; no obstante, no es un marcador específico dado que está presente en otros tipos de tumores<sup>2</sup>.

La característica más importante de este grupo de sarcomas, y la que confirma el diagnóstico en situaciones en las

que la presentación clínico-patológica es poco habitual, es la anormalidad citogenética que poseen. Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing presentan una translocación del gen EWS en el cromosoma 11, con un miembro de la familia ETS de factores de transcripción. Esta anormalidad genética se puede detectar por medio de técnicas de biología molecular, como puede ser la FISH en tejido fresco, congelado o parafinado<sup>3</sup>.

Por otra parte, la literatura médica pone de manifiesto la quimiorresistencia de los sarcomas neurogénicos<sup>4</sup> y, por tanto, el hecho de que nuestro paciente tuviera una respuesta tan espectacular con un solo ciclo de quimioterapia nos hizo pensar en la revisión de nuevo del diagnóstico histopatológico.

En cuanto al tratamiento de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing, en la actualidad los esquemas terapéuticos más utilizados emplean la quimioterapia como tratamiento inicial o de inducción, seguido posteriormente por el tratamiento local. En este sentido, el régimen de quimioterapia alternante (VAC/IE) se ha convertido en un estándar en el tratamiento de estos tumores<sup>5</sup>.

En general, el diagnóstico anatomopatológico de estos tumores se realiza sin dificultad cuando su forma de presentación es la habitual; sin embargo, no siempre es así. Es en estos casos, cuando el sarcoma de Ewing aparece en localizaciones poco frecuentes, grupos de edad no convencionales o sus características anatomopatológicas difieren de lo común, donde el estudio molecular de las fusiones génicas en muestras clínicas tiene una gran utilidad.

Con este caso queremos destacar el papel fundamental de la historia clínica y el conocimiento de la historia natural de los tumores, que en este caso nos dio la pista acerca de la posibilidad de encontrarnos ante un tumor diferente al que se había diagnosticado.

Asimismo, se destaca la gran aportación, cada vez más frecuente, de las técnicas moleculares para el diagnóstico de los tumores, así como para la caracterización de factores pronósticos y predictivos de respuesta a los tratamientos.

## Bibliografía

1. García del Muro X, Portabella F, Jiménez L, Narváez JA, de Álava E. Tumores óseos y neuroectodérmicos del adulto. En: Cortes-Funes H, Colomer R. Tratado de Oncología. Madrid: P. Permanyer; 2009. p. 309-52.
2. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumours: current management. *Oncologist*. 2006; 11: 503-19.
3. Alava E. Patología molecular de los sarcomas. *Oncología (Barc.)* [online]. 2005; 28: . 22-38.
4. Brennan MF, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer Principles and practice of Oncology*. 8.<sup>ª</sup> ed. Philadelphia: Lippincot, William and Wilkins; 2008. p. 1741-94.
5. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003; 348: 694-701.