

Fiebre y cáncer en la adolescencia. Dos casos clínicos

J.M. Fernández Navarro, C. Fuentes Socorro, B. Torres Guerola. UOP H. Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Adolescere 2024; XII (2): 37-47

Resumen

La adolescencia es una época vital en el desarrollo personal, profesional y académico. En este contexto, los pacientes deben afrontar el diagnóstico de cáncer y sus complicaciones al mismo tiempo que descubren su sexualidad, libertad e identidad. Los más frecuentes son linfomas, tumores óseos y leucemias. Idealmente deberían ser diagnosticados, tratados y seguidos en unidades específicas de oncohematología para adolescentes. A continuación, se presentan dos casos clínicos.

Palabras clave: *Leucemia aguda linfoblástica; Masa mediastínica; Sarcoma de Ewing; Cáncer; Fiebre.*

Abstract

Adolescence is a vital time in personal, professional and academic development. In this context, patients must face the diagnosis of cancer and its complications at the same time as they discover their sexuality, independence and identity. The most frequent cancers are lymphomas, bone tumors and leukemias. Ideally, they should be diagnosed, treated and followed up in specific Oncohematology units for adolescents. Two clinical cases are presented below.

Key words: *Acute lymphoblastic leukemia; Mediastinal mass; Ewing's sarcoma; Cancer; Fever.*

Introducción

La fiebre es frecuente en el cáncer del adolescente. Puede formar parte del cortejo de síntomas al diagnóstico (leucemias, linfomas, sarcomas...), pero también es muy prevalente durante el tratamiento quimioterápico (neutropenia febril). También puede asociarse a infecciones o procesos inflamatorios no infecciosos en ausencia de neutropenia.

Durante la adolescencia los pacientes deben afrontar el diagnóstico de cáncer y sus complicaciones al mismo tiempo que descubren su sexualidad, libertad e identidad.

Según datos del RETI-SEHOP (Registro Español de Tumores en la Infancia- Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica, Figura 1), en el informe de 2023, son esperables 500 casos anuales de cáncer en adolescentes. Los más frecuentes son linfomas, tumores óseos y leucemias. El pronóstico ha mejorado notablemente en las últimas décadas (Figura 2).

Caso clínico 1

Anamnesis: Varón de 12 años consulta en su Centro de Salud por febrícula errática, astenia, anorexia y tos de aproximadamente 3 semanas de evolución. En la última semana no tolera el decúbito y duerme casi sentado.

Durante la adolescencia los pacientes deben afrontar el diagnóstico de cáncer y sus complicaciones al mismo tiempo que descubren su sexualidad, libertad e identidad

Casos clínicos: Fiebre en el adolescente, ¿es todo infección?

Fiebre y cáncer en la adolescencia. Dos casos clínicos

Antecedentes: Crisis de broncoespasmo ocasionales desde hace 4 años, más frecuentes en primavera. Controladas con broncodilatadores inhalados. Nunca ha requerido ingreso hospitalario. Último episodio hace un año. Resto no contributivo.

En el Centro de Salud: Se administra tratamiento broncodilatador inhalado sin mejoría, motivo por el que se remite a Urgencias del Hospital.

Exploración en Urgencia del Hospital: Peso: 40 Kg. Talla: 145 cm. T: 37,5°C, TA: 110/65 mmHG, FC: 115 lpm, FR 30 rpm, Sat. O₂ 92 %. Regular estado general, pálido. No exantemas. Tiraje subcostal e intercostal. Auscultación cardio pulmonar: tonos cardíacos apagados. Hipofonía bilateral. Sibilantes. Neurológico: No focalidad. Glasgow 15. *Score* respiratorio 5. Broncoespasmo moderado. Ingresa para observación y tratamiento: recibe oxigenoterapia, tratamiento broncodilatador inhalado (3 tandas) fluidoterapia y corticoides intravenosos.

A las dos horas del ingreso, **se produce un aumento rápido y progresivo de las necesidades de O₂ ventimask FiO₂ 40 %.**

Con la información que tienes, señala lo que te parece más adecuado respecto al manejo:

- a) Monitorización, fluidos, O₂ y llamaría a la UCI
- b) Monitorización, fluidos, O₂ y llamaría al adjunto de Urgencias
- c) Monitorización, fluidos, broncodilatadores, O₂ y llamaría a la UCI
- d) Que venga el oncólogo de guardia
- e) Ninguna de las anteriores

La respuesta que proponemos como correcta es la e), ya que además de instaurar las medidas apropiadas de soporte, es imperativo establecer el diagnóstico etiológico, mediante exploraciones complementarias.

Se realizan exploraciones complementarias: Hemograma: Hb 8,7 g/dl, PLQ 114 mil/mm³, L 2,2 mil/mm³ (blastos 17 %). Bioquímica: Na 138 mEq/L, K 4,2 mEq/L, Cr 0,6 mg/ dL, LDH 350U/L.

Radiografía simple PA de tórax. (Figura 3).

Y ahora, cuál es tu diagnóstico:

- a) Pericarditis viral
- b) Linfoma mediastínico
- c) Teratoma maligno
- d) Leucemia linfoblástica
- e) Ninguno de los anteriores

Diagnóstico: La respuesta que proponemos como más adecuada es la d). En la radiografía de tórax que se muestra en la Figura 3, se objetiva ensanchamiento mediastínico y borramiento de ambos hemidiafragmas. La causa más probable que explica el aumento de LDH y la presencia de blastos circulantes es Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA). La LLA de inmunfenotipo T es más frecuente en adolescentes y se presenta con masa mediastínica en algunos casos, que puede condicionar derrame pericárdico y pleural. También es más frecuente en estos pacientes la infiltración de SNC.

Evolución: A nuestro paciente se le realizó una ecocardiografía urgente que demostró la presencia de derrame pericárdico severo con repercusión funcional. Se decidió traslado a UCIP para intubación y soporte con ventilación mecánica. EL TAC torácico (Figura 4) confirma la presencia de derrame pericárdico y adenopatías mediastínicas. Llama la atención el compromiso de la vía aérea (bronquio principal izquierdo). Se procedió a drenaje pericárdico (700 mL de líquido hemático oscuro) y se envió muestra para citología. Se dejó drenaje.

El aspirado de médula ósea (Figura 5) confirma la sospecha diagnóstica.

A pequeño aumento vemos el infiltrado monomorfo por células blásticas con un megacariocito. En la columna derecha vemos detalles de los linfoblastos que son de mediano tamaño sin apenas citoplasma y núcleo de cromatina no muy laxa sin nucléolo; en la imagen inferior vemos dos eritroblastos y un eosinófilo.

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA) de inmunfenotipo T es más frecuente en adolescentes y se presenta con masa mediastínica en algunos casos, que puede condicionar derrame pericárdico y pleural

En el líquido pericárdico se identificaron los mismos blastos patológicos en alta concentración (26400 linfoblastos/mL) (Figura 6).

La citometría de flujo demuestra la presencia de población anormal de inmunofenotipo T inmaduro (Figura 7).

El Mapeo Óptico Genético realizado en la misma muestra nos permitió encontrar la t(5;14) y la NGS en RNA, la expresión de TLX3. Estos hallazgos son características de uno de los subtipos de LLA T (Figura 8).

En la UCIP, se inició tratamiento con prednisona a 60 mg/ m² y día en monoterapia, además de hiperhidratación y rasburicasa para prevención del síndrome de lisis tumoral. Precisó ventilación mecánica durante 8 días debido a la compresión de la vía aérea por masa mediastínica. Se instauró tratamiento de soporte con analgesia, nutrición parenteral, transfusiones y antibioterapia empírica y profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*. Con el tratamiento esteroideo el paciente mejoró de forma notable y rápida, tal como se demuestra en la radiografía de control tras 7 días de tratamiento (Figura 9).

Se trasladó a planta 48 h tras extubación. Prosiguió tratamiento según protocolo vigente para LLA en nuestro país (SEHOP-PETHEMA 2013), inicialmente como riesgo intermedio, por ser inmunofenotipo T. Posteriormente pasó a alto riesgo por persistir 13 % de infiltración blástica en médula ósea del día +14. No presentó síndrome de lisis tumoral. Alta a domicilio con mediación de UHD en el d+20, con Lansky 100 %.

Mensajes para recordar

- La fiebre está presente con mucha frecuencia al diagnóstico en las leucemias en niños y adolescentes.
- LLA T es más frecuente en adolescentes, a menudo es hiperleucocitaria y se acompaña de masa mediastínica e infiltración de SNC.
- LLA T es menos frecuente que otros inmunofenotipos.
- El inmunofenotipo T se estratifica como riesgo intermedio en los protocolos actuales (requiere tratamiento más intensivo que el inmunofenotipo B común).
- **Masa mediastínica: ¡¡¡Manejo inicial cuidadoso!!!:** En el paciente con dificultad respiratoria, debemos posponer TODAS las intervenciones (canalización de vías, pruebas de imagen, etc.) hasta que el paciente esté recibiendo oxigenoterapia. Idealmente todas las exploraciones complementarias y técnicas diagnóstico-terapéuticas deben realizarse con el paciente sentado. Es desaconsejable tumbar al paciente en el momento agudo.
- No existen dianas terapéuticas específicas en este subtipo de leucemia.

Caso clínico 2

Anamnesis: Varón de 16 años. Refiere dolor lumbar bajo izquierdo de 2 meses de evolución. Características del dolor: sordo, interno, no aumenta con digitopresión ni con movimientos, impide descanso nocturno. El médico de cabecera, tras evaluación inicial solicita evaluación por Traumatología. Se realiza TAC. El diagnóstico inicial es de espondilolisis L5-S1 y se pautan antiinflamatorios, con discreta mejoría.

Desde hace un mes, síndrome constitucional: astenia, hiporexia, cefalea, mialgias y febrícula errática. El médico de cabecera, en consenso con el reumatólogo de zona deciden remitirlo a medicina interna de nuestro centro, para estudio, por empeoramiento progresivo y ausencia de diagnóstico.

Antecedentes: No hábitos tóxicos. No viajes recientes. Vacunaciones correctas. No hay antecedentes personales ni familiares de interés.

Exploración: Tª: 37,3°C, FC: 90 lpm, TA: 100/75 mmHg. Talla: 175 cm, Peso: 61,5 Kg. Regular estado general, pálido, astenia importante, pulsos normales. Auscultación cardiopulmonar normal,

En el paciente con masa mediastínica y dificultad respiratoria, se deben posponer todas las intervenciones hasta que esté recibiendo oxigenoterapia. Idealmente todas las exploraciones y técnicas diagnóstico-terapéuticas deben realizarse con el paciente sentado

Casos clínicos: Fiebre en el adolescente, ¿es todo infección?

Fiebre y cáncer en la adolescencia. Dos casos clínicos

abdomen normal, neurológico normal, no focalidad, Glasgow 15. No masas ni adenopatías palpables en ningún territorio. No limitación movilidad articular. Dolor a la percusión en columna lumbar, no irradiado.

Exploraciones complementarias: Hemograma: Hb 10,4, g/dL, L $5,4 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (NT3,3, Mielocitos 8 %, Blastos 1 %) PLQ $181 \times 10^3 /\mu\text{L}$. **Bioquímica:** Na, K, Ca Y P normales. Urea y Creatinina normales. Transaminasas normales. LDH 902 U/L, Ferritina 4381 ng/mL, VSG 72 mm 1ª hora. ATC antinucleares (ANA/ENAS): negativos. ATC antitransglutaminasa IgA: negativo. BHCG, AFP, B2micro, Enolasa, Cromogranina: normales.

Y ahora, cuál es tu diagnóstico:

- a) Enfermedad de Still
- b) Mal de Pott
- c) Leucemia Linfoblástica T
- d) Ca metastásico de origen desconocido
- e) Necesito más EECC

La respuesta más adecuada es e) ya que con los datos recogidos hasta ahora no es posible establecer un diagnóstico de certeza. Llama la atención en la analítica, anemia leve, con mieleemia, 1 % de blastos circulantes y elevación llamativa de VSG, Ferritina y LDH.

Se realiza estudio radiológico (**radiografía simple de tórax y abdomen**) (Figura 10).

Completamos el estudio con **TAC y Estudio metabólico PET/TAC** (Figura 11).

TAC Abdominopélvico y PET TAC:

Asimetría de musculatura pélvica por engrosamiento de los músculos ilíaco y glúteo medio izquierdos, a ambos lados de la pala ilíaca. Infiltración tumoral difusa de todo el eje vertebral + cintura pelviana y esternón. Acuñaamiento de soma vertebral L1, y con la analítica y las pruebas de imagen, que orientan a proceso neoplásico (masa de partes blandas en glúteo medio y músculo ilíaco izquierdos), con infiltración ósea difusa de todo el eje vertebral se realiza **aspirado de médula ósea** (Figura 12). Aspirado de médula ósea: detalle de las células blásticas: son células grandes con alta relación núcleo/citoplasma. El citoplasma es escaso, ligeramente basófilo y agranular; el núcleo tiene la cromatina laxa sin nucleolo prominente. Estas células se colocan tanto formando nidos como de forma difusa.

Aunque por morfología estas células recuerdan a blastos mieloides, la citometría de flujo dio claves esenciales en el diagnóstico (Figura 13).

Se excluye por tanto la naturaleza hematopoyética del proceso, ya que las células patológicas identificadas por microscopía óptica no marcan para CD45 (antígeno panleucocitario común).

Para identificar el origen de la enfermedad de nuestro paciente, necesitamos profundizar en el diagnóstico biológico mediante técnicas genéticas y moleculares, que se realizaron en muestra obtenida por **biopsia de la tumoración pélvica**. La **anatomía patológica** no fue concluyente: tumoración maligna de células pequeñas, redondas azules.

La NGS (**Next Generation Sequencing**) (Figura 14) excluye la presencia de genes de fusión propios de Leucemia Mieloide Aguda e identifica EWSRI::FLI. En esta figura, siguiendo las leyendas de los puntos 1 a 4, vemos como se hace el diagnóstico genético molecular en la vida real.

En la Figura 15 se muestra el estudio genético por **FISH y cariotipo**, que confirma traslocación típica del S Ewing, responsable de la presencia de EWSRI::FLI. En la NGS, todo ello diagnóstico de Sarcoma de Ewing.

Diagnóstico: Tenemos por tanto el diagnóstico definitivo de sarcoma de Ewing con metástasis óseas difusas. El resto del estudio de extensión fue negativo.

Tratamiento: El paciente recibió tratamiento según indicaciones del protocolo cooperativo internacional Euro-Ewing 2012 que, en términos muy generales y simplificadores, incluye poliquimioterapia, cirugía del tumor primario y radioterapia en dicha localización. En casos especiales está indicada megaterapia con busulfán-melfalán y rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos.

Evolución: Mejoría rápida y progresiva del dolor lumbar. Desaparición de la fiebre y del resto de síntomas del síndrome constitucional. Es valorado por unidad de raquis: se indica colocación de corsé y se inicia rehabilitación. Precisa soporte transfusional y analgesia con opiáceos durante el ingreso. Se inicia profilaxis *P. Jirovecii*. Alta en una semana, Lansky 100 %.

El PET TAC post inducción se muestra en la Figura 16.

La masa pélvica ha desaparecido y se ven cambios en la captación de la médula ósea secundarios a la quimioterapia. El paciente continuó tratamiento según protocolo.

Mensajes para recordar

- El sarcoma de Ewing en la adolescencia debuta con frecuencia con clínica inespecífica, incluyendo fiebre/febrícula.
- El diagnóstico es tardío en ocasiones debido precisamente a lo inespecífico de los síntomas.
- El tratamiento debe hacerse idealmente en Unidades de Onco-Hematología de Adolescentes con protocolos internacionales.
- El abordaje terapéutico es multimodal. Incluye poliquimioterapia, cirugía y radioterapia. La megaterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos autólogos se restringe a un número limitado de pacientes.
- La enfermedad metastásica al diagnóstico es de mal pronóstico.

El abordaje terapéutico del Sarcoma de Ewing es multimodal. Incluye poliquimioterapia, cirugía y radioterapia. La megaterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos autólogos se restringe a un número limitado de pacientes

Tablas y figuras

Figura 1. Cáncer en la adolescencia

RETI-SEHOP. Casos registrados por grupo diagnóstico y cohortes de año de incidencia, residentes en España. 0-14 años, 1980-2022.

Grupos diagnósticos	Cohorte por año de incidencia								Total
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020	2021	2022	
I Leucemias	8	28	69	47	86	26	36	23	323
II Linfomas	9	49	125	71	127	43	35	50	509
III SNC	9	50	80	49	75	20	20	19	322
IV SNS	2	3	8	2	2	0	2	2	21
V Retinoblastomas	0	0	0	0	1	0	0	0	1
VI Renales	3	5	6	4	2	1	0	1	22
VII Hepáticos	0	1	3	0	2	2	1	1	10
VIII Óseos	33	89	121	64	77	15	23	16	438
IX STB	12	33	57	28	46	15	15	5	211
X Cél. Germinales	3	10	30	20	33	9	10	10	125
XI Otros epiteliales	2	11	33	14	43	5	15	7	130
XII Otros y no especif	1	1	2	0	1	2	0	0	7
TOTAL TUMORES	82	280	534	299	495	138	157	134	2.119

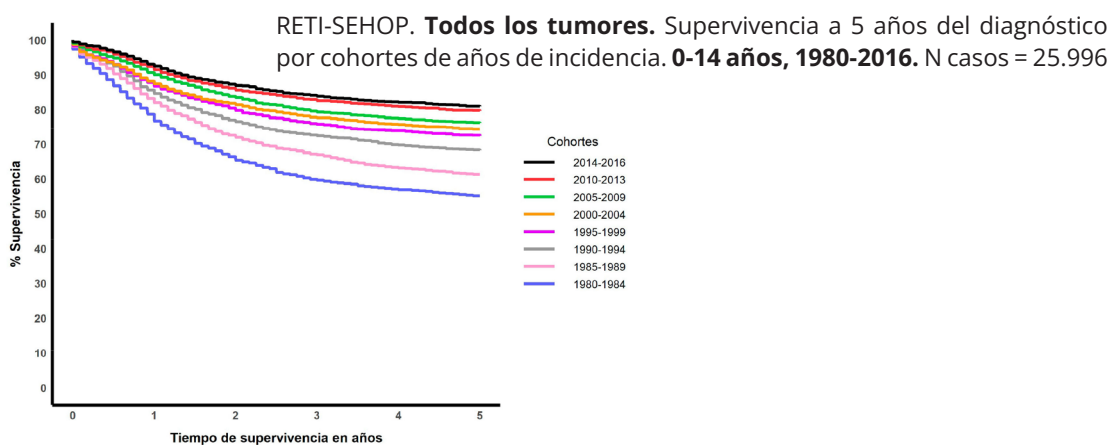
Esperables 500 adolescentes / año

Modificado de: Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Alfonso Comos P, Valero Poveda S, Fernández Ferriz A, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2022. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2023 (Edición preliminar).

Casos clínicos: Fiebre en el adolescente, ¿es todo infección?

Fiebre y cáncer en la adolescencia. Dos casos clínicos

Figura 2. Supervivencia Global a 5 años (todas las enfermedades malignas)



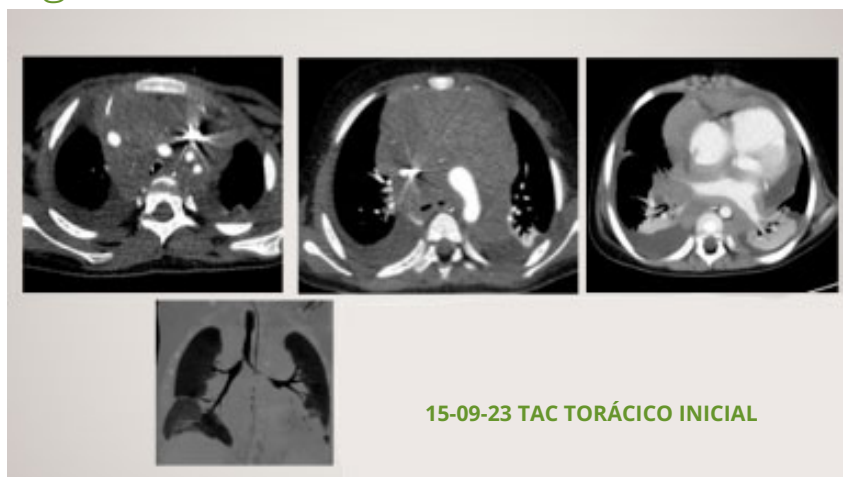
Modificado de: Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Alfonso Comos P, Valero Poveda S, Fernández Ferriz A, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. *Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2022. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP).* Valencia: Universitat de València, 2023 (Edición preliminar).

Figura 3. Radiografía simple PA de tórax



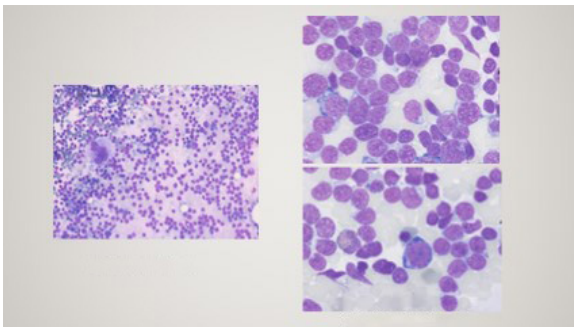
Fuente: Cedido por Área de Imagen HUIP La Fe.

Figura 4. TAC torácico inicial



Fuente: Cedido por Área de Imagen HUIP La Fe.

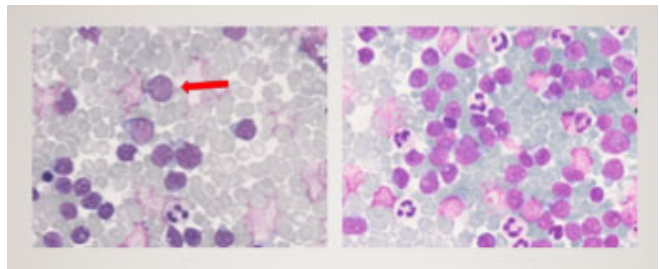
Figura 5. Aspirado de médula ósea



Médula ósea MGG, 200x Médula ósea MGG, 10000x

Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

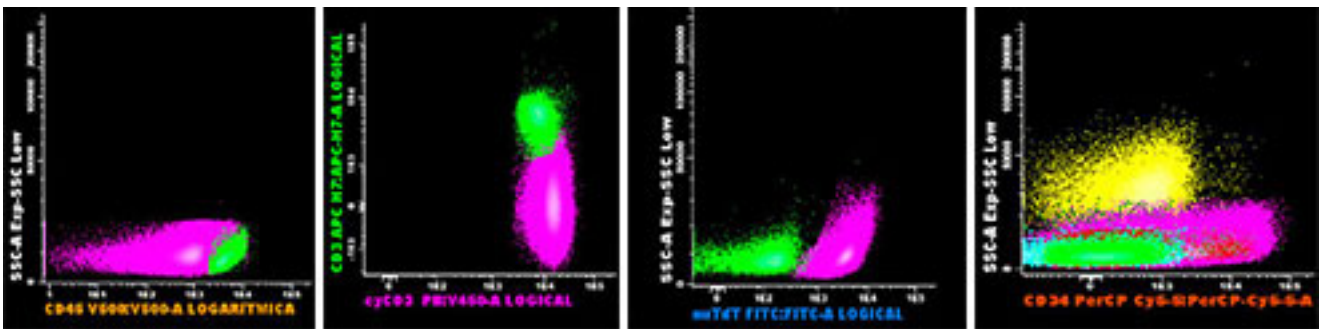
Figura 6. Citocentrifugado del líquido pericárdico



Presencia de linfoblastos T como los encontrados en médula ósea

Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

Figura 7. Citometría de flujo



Leucemia Linfoblástica T de fenotipo pretímico.

Fucsia: Blastos linfoides T con expresión de CD3 de citoplasma y ausencia de expresión de Cd3 de superficie.

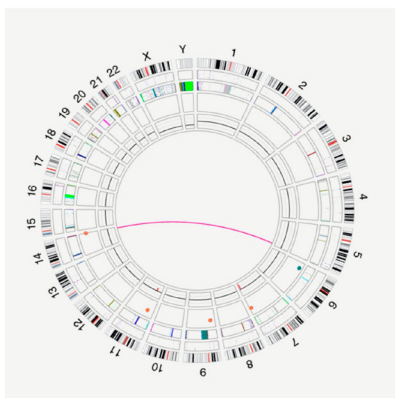
Verde: Linfocitos T normales. Amarillo: neutrófilos, azul: células B.

Células en fucsia: Blastos linfoides T con expresión de CD34+, TdT+, CD45 débil: marcadores de inmadurez.

Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

Figura 8. Mapeo óptico genético

- Cariotipo: ?46,XY[6]
- FISH: nuc ish(TLX3x2)(5'TLX3 sep 3'TLX3)[86/100]
- OGM: ogm[GRCh38] t(5;14)(q35.1;q32.2),9p21.3(21721814_22056713)x1.



t(5;14)(q35.1;q32.2)

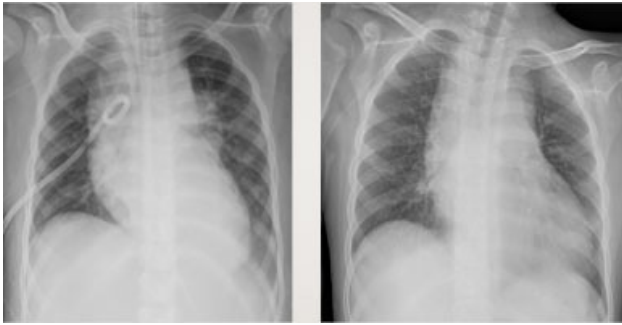


Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

Casos clínicos: Fiebre en el adolescente, ¿es todo infección?

Fiebre y cáncer en la adolescencia. Dos casos clínicos

Figura 9. Radiografía tras 7 días de tratamiento



21-09-2023

29-09-2023

Control tras tratamiento con corticoides

Fuente: Cedido por Área de Imagen HUIP La Fe.

Figura 10. Radiografía simple de tórax y lateral de abdomen



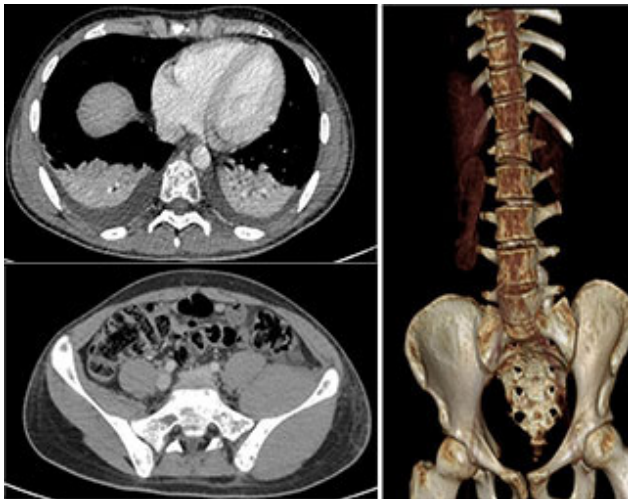
26-01-2022: inicial

26-01-2022

Aplastamientos vertebrales de vértebras lumbares. Espondilolisis L5-S1. Pérdida llamativa de la densidad ósea. Sugiere proceso infiltrativo.

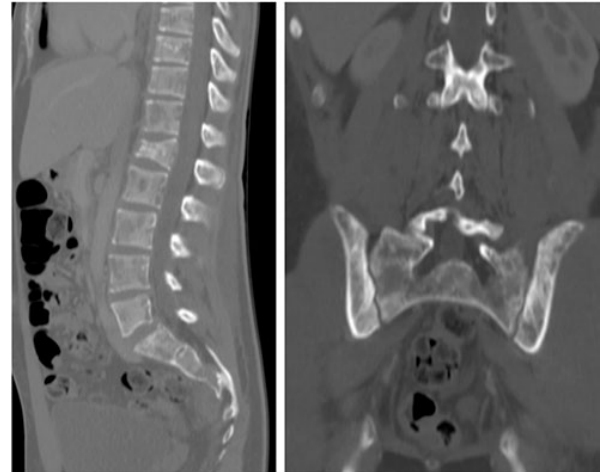
Fuente: Cedido por Área de Imagen HUIP La Fe.

Figura 11. TAC y estudio metabólico PET/TAC

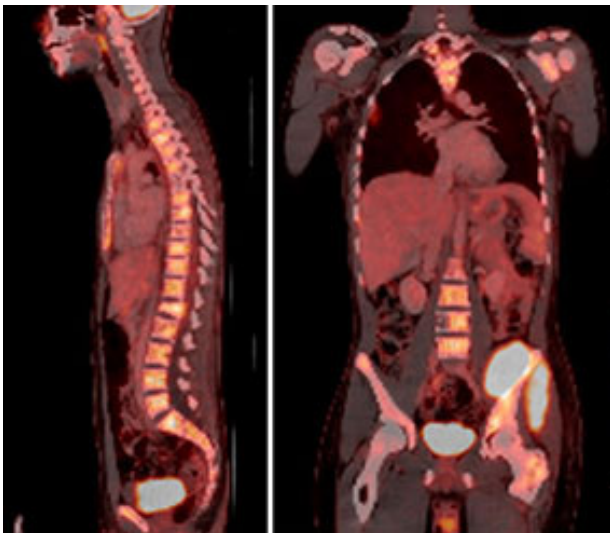


1-2-22 TORACOABDOMINO PÉLVICO

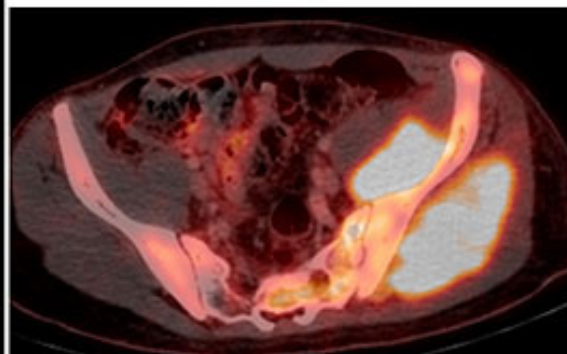
Asimetría de musculatura pélvica por engrosamiento de los músculos iliaco y glúteo medio izquierdos, a ambos lados de la pala iliaca.



Infiltración tumoral difusa de todo el eje vertebral + cintura pelviana y esternón. Acuñamiento de soma vertebral L1, y vertiente derecha de los somas T8 y T10; irregularidades corticales en platillos de varios somas vertebrales.

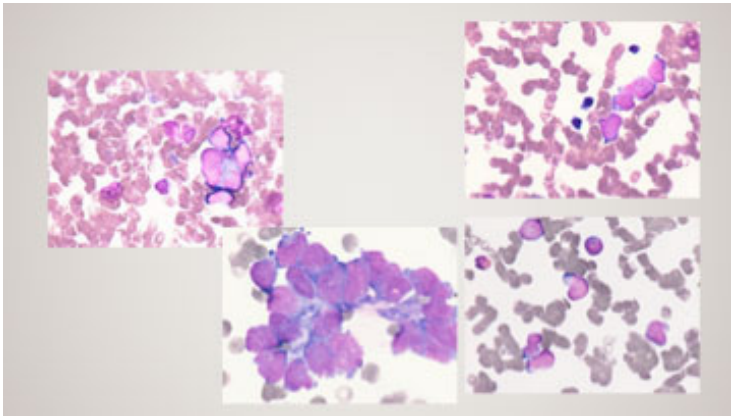


2-2-22 PET TC



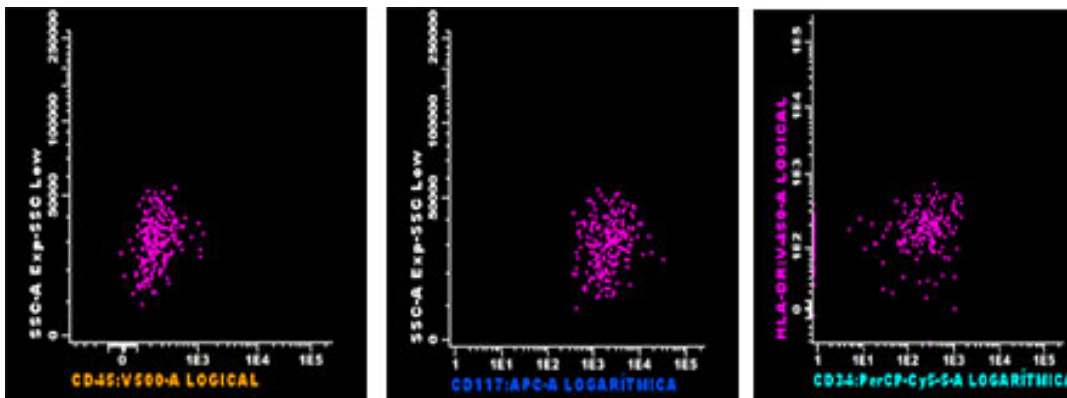
Fuente: Cedido por Área de Imagen y Medicina Nuclear HUIP La Fe.

Figura 12. Aspirado de médula ósea



Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

Figura 13.



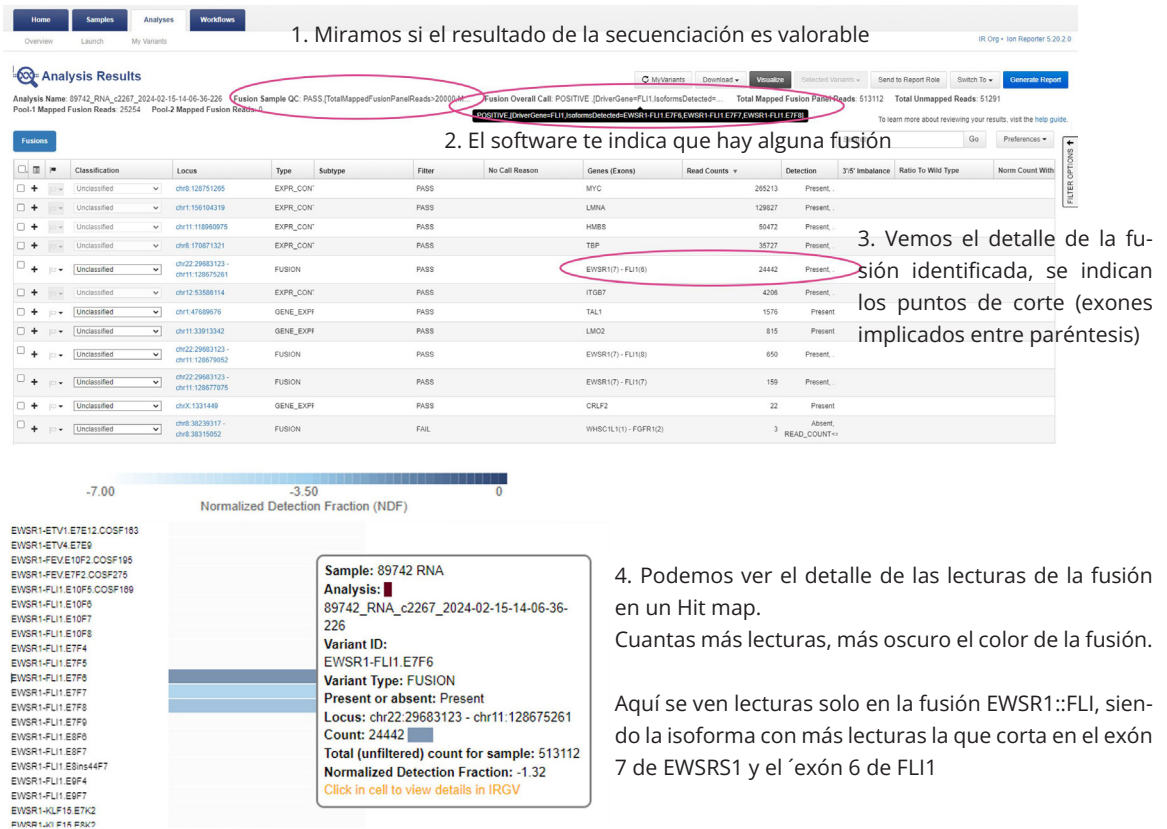
- Células tumorales patológicas en violeta.
- Ausencia de expresión de CD45 (antígeno leucocitario común), junto con ausencia de expresión de antígenos mieloides o linfoides.
- Expresión de CD117 c-kit.

Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

Casos clínicos: Fiebre en el adolescente, ¿es todo infección?

Fiebre y cáncer en la adolescencia. Dos casos clínicos

Figura 14.

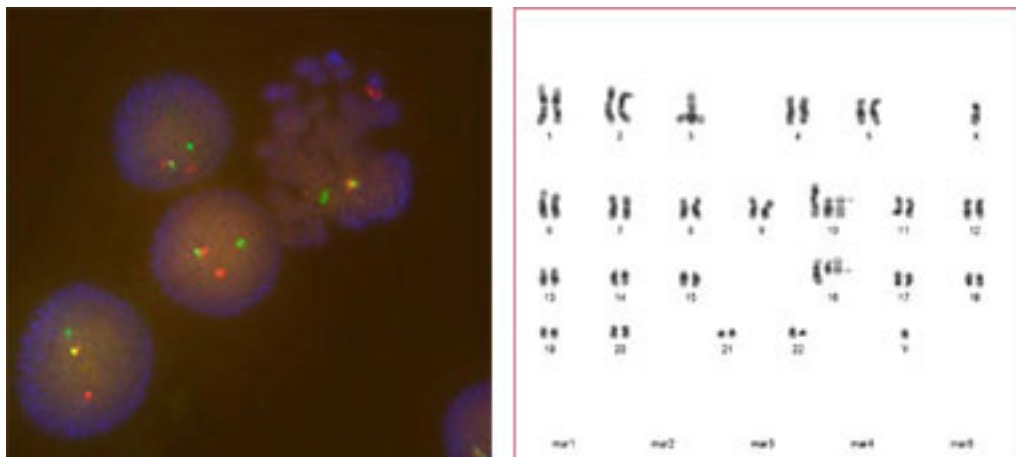


Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

Figura 15.

Cariotipo: 46,XY,?del(6)(p22),add(10)(p13),der(16)t(1;16)(q10;q21),t(17;22)(q21;q12)[20]

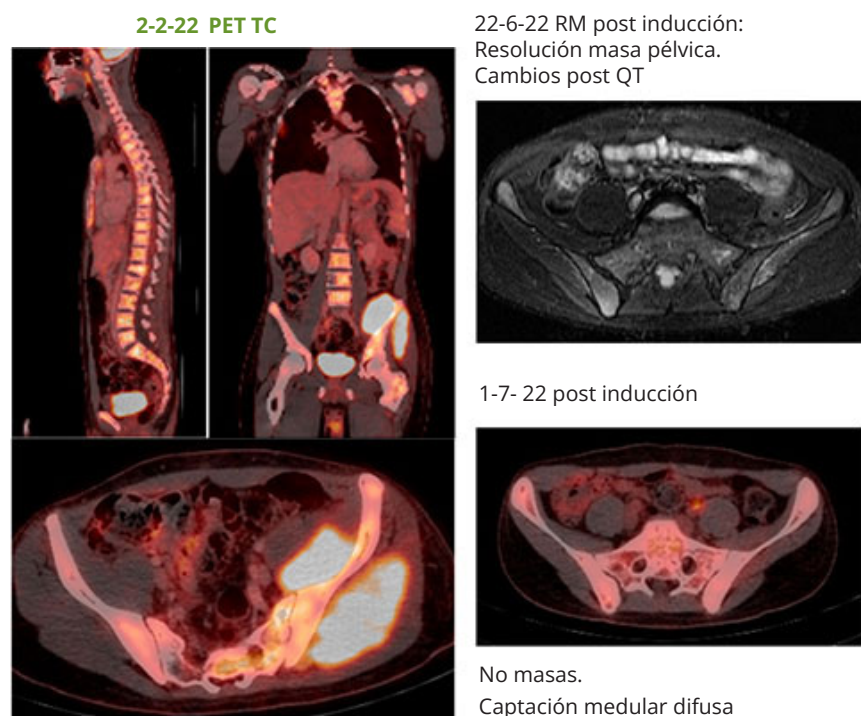
FISH: Panel Cytocell: nuc ish (CBFBx1,MYH11x2)[96/100],[CKS1Bx3][95/100]



FISH EWSR1 Break apart (Vysis)

Fuente: Cedido por Unidad de Diagnóstico Hematológico HUIP La Fe.

Figura 16.



Fuente: Cedido por Área de Imagen y Medicina Nuclear HUIP La Fe.

Bibliografía

- Hunger SP, & Mullighan CG (2015). Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*, 373(16), 1541-1552.
- Inaba H & Pui CH (2018). Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 7(8), 223.
- Malagola M, Polverelli N, & Ferrari A (2019). Fever in Leukemia: Pathophysiology and Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 33(5), 905-919.
- Sørensen BR, Rosthøj S, & Grell K (2019). Fever as Initial Symptom of Acute Leukemia in Children: A Population-Based Study. *Pediatric Blood & Cancer*, 66(7), e27771.
- Mody R & Li S (2016). Epidemiology, Biology, and Outcome of Childhood and Adolescent Acute Leukemia. *Pediatric Clinics*, 63(5), 965-985.
- Cooper SL, & Brown PA (2015). Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 61-73.
- Parikh SM, & Venkatramani R (2020). Diagnostic Approach to Acute Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Blood Advances*, 4(1), 107-116.
- Margolin JF, & Steuber CP (2016). Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 63(1), 73-93.
- Schrappe M, & Stanulla M (2020). Epidemiology and Etiology of Acute Leukemias in Children and Adolescents. *Cancer Treatment Reviews*, 87, 102027.
- Zwaan CM, & Harrison C J (2017). Pediatric Acute Leukemia: Biological Insights and Translational Implications. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 1(3), 194-206.
- Balamuth N J, & Womer RB (2010). Ewing's Sarcoma. *The Lancet Oncology*, 11(2), 184-192.
- Leavey PJ, & Collier AB (2008). Ewing Sarcoma: Prognostic Criteria, Outcomes and Future Treatment. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 8(4), 617-624.
- Grier HE (2010). The Ewing Family of Tumors: Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumors. *Pediatric Clinics of North America*, 47(4), 953-972.
- Casey DL, Wexler LH, & Meyers PA (2020). Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*, 38(16), 185-195.
- Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Alfonso Comos P, Valero Poveda S, Fernández Férriz A, Porta Cebolla S, Barrera Reines MS, Peris Bonet R. *Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2022. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)*. Valencia: Universitat de València, 2023 (Edición preliminar).

No existen conflictos de interés en la realización de este artículo.