



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

Trasplante Autólogo en Sarcoma de Ewing en el
Hospital Infantil de México Federico Gómez
(2013 -2018)

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. JOCELYN ZORAIDA LUGO JUÁREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MIGUEL PALOMO COLLI



Ciudad de México, Febrero de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

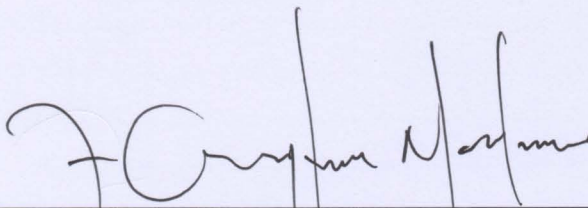
Agradecimientos

A mi familia:
por que sin ellos no sería nada,
por que sin su amor incondicional

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
TUTOR ACADÉMICO DE TESIS



DR. JOSÉ FÉLIX GAYTÁN MORALES
JEFE DEL SERVICIO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS
Y MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
TUTOR METODOLÓGICO DE TESIS

Agradecimientos

A mi familia:
por que sin ellos no sería nada;
gracias por su apoyo y amor incondicional.

A mis niños y adolescentes:
que me permiten aprender de ellos y para ellos,
demostrándome que cualquier problema es pequeño.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen.....	5
2. Introducción.....	6
3. Marco teórico.....	7
4. Antecedentes.....	9
5. Planteamiento del problema.....	11
6. Pregunta de investigación.....	11
7. Justificación.....	11
8. Objetivos.....	12
9. Métodos.....	12
10. Plan de análisis estadístico.....	13
11. Descripción de variables.....	14
12. Resultados finales.....	16
13. Discusión.....	25
14. Conclusión.....	27
15. Limitación del estudio.....	28
16. Cronograma de actividades.....	29
17. Referencias bibliográficas.....	30
18. Anexos.....	31

RESUMEN

Los tumores óseos representan aproximadamente del 3% al 8% de las neoplasias en la infancia; donde los tumores de la familia del sarcoma de Ewing son la segunda neoplasia más frecuente con 34%.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) autólogo se ha convertido en una modalidad terapéutica, que en el caso específico para Sarcoma de Ewing y TNEP está indicado para: enfermedad metastásica al diagnóstico que solo alcanza una remisión parcial con la quimioterapia convencional o bien, en pacientes con recaída, pero con enfermedad quimiosensible.

Con esta investigación se pretende como objetivo principal calcular la sobrevida global de los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez con sarcoma de Ewing tratados con un protocolo que incluye el TCPH como parte de la consolidación.

Métodos. Se realizó un estudio tipo cohorte, observacional, descriptivo, retrospectivo, y longitudinal; incluyendo al total de la población pediátrica de pacientes con sarcoma de Ewing trasplantados durante periodo de estudio (enero 2013 a junio 2018).

Resultados. Se obtuvo una muestra de 8 pacientes, con relación 1:1 hombres-mujeres siendo 5 de ellos adolescentes. Durante el seguimiento 3 pacientes presentaron recaída, de los cuales 2 ya fallecieron y 1 se encuentra en tratamiento postre caída con radioterapia. De acuerdo con los datos obtenidos se obtuvo una sobrevida global de los pacientes con Sarcoma de Ewing trasplantados en HIMFG con un rango de 13 a 37 meses; con una media de 22.38 meses. Es decir, existe una sobrevida global de 58% a 37 meses.

Conclusiones. Los niños con características de alto riesgo se han beneficiado con el TCPH como parte del tratamiento de consolidación comparado con esquemas de segunda línea de quimioterapia. A pesar de que el tiempo de seguimiento en este grupo de pacientes trasplantados es corto (media de 59 semanas) podemos destacar que esta estrategia parece ser mejor que el régimen de tratamiento que no incluye el TCPH, Sin embargo, será necesario calcular la supervivencia global y libre de evento a mayor tiempo para poder concluir que efectivamente estos pacientes se benefician.

INTRODUCCIÓN

Los tumores óseos representan aproximadamente del 3% al 8% de las neoplasias en la infancia. Los más frecuentes en niños son el osteosarcoma (56%) y tumores de la familia del sarcoma de Ewing (34%)⁽¹⁾.

El término familia de tumores de sarcoma de Ewing define un grupo de neoplasias de células pequeñas redondas de origen neuroectodérmico que solo varían en el grado de diferenciación neural⁽³⁾. Este grupo de cánceres incluye: sarcoma de Ewing óseo, sarcoma de Ewing extraóseo, los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (TNEP o neuroepitelioma periférico) y los tumores de Askin (TNEP de la pared torácica y de la región pulmonar).

Los tumores que muestran una mayor diferenciación neural se han etiquetado tradicionalmente como tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP o neuroepitelioma periférico) y los que son indiferenciados como sarcoma de Ewing. El sarcoma de Ewing y el TNEP representan aproximadamente de 6 a 10% de los tumores óseos primarios.

El tratamiento para el Sarcoma de Ewing y el TNEP incluye quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento local quirúrgico con o sin radioterapia, continuado con quimioterapia adyuvante, con una duración aproximada de 1 año.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha convertido en una modalidad terapéutica aceptada para el tratamiento de enfermedades malignas y no malignas. En el caso específico para Sarcoma de Ewing y TNEP está indicado la realización de trasplante autólogo para: enfermedad metastásica al diagnóstico que solo alcanza una remisión parcial con la quimioterapia convencional o bien, en pacientes con recaída pero con enfermedad quimiosensible⁽²⁾.

MARCO TEÓRICO

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing representa sólo el 10% de los tumores óseos malignos primarios, se presenta sobre todo en varones de raza blanca, casi nunca afecta a personas de raza negra y se manifiesta principalmente durante el segundo decenio de la vida.

Se considera una neoplasia de células redondas pequeñas y azules, por lo que su diagnóstico diferencial incluye: rhabdomioma, linfoma, leucemia y neuroblastoma.

El signo de presentación más común es el dolor en sitio primario, con o sin inflamación y eritema. No hay datos de laboratorio específicos que sean característicos de Sarcoma de Ewing, pero puede haber aumento de LDH.

La apariencia radiográfica se superpone a la del Osteosarcoma, sin embargo, el esqueleto axial es el sitio de surgimiento de 40% de los tumores de Ewing y a diferencia del osteosarcoma el área afectada es la diáfisis de los huesos largos. La evaluación en un paciente con este tipo de sarcoma incluye tomografía y/o resonancia magnética.

La tomografía torácica, gammagrafía ósea, aspirados y biopsias bilaterales de médula ósea resultan esenciales para la estadificación. Los sitios más comunes para metástasis incluyen pulmones 38%, huesos 31% y médula ósea 11%⁽¹⁾.

El tratamiento se inicia con la administración de quimioterapia después de la biopsia, seguida por medidas de control local. Dependiendo de diversos factores como: el sitio primario del tumor y la respuesta a la quimioterapia puede lograrse control local con cirugía, radioterapia o combinación de estos métodos. Después del control local, la quimioterapia deberá continuarse por un año aproximadamente.

¿Qué es el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas?

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento en el cual estas células precursoras son infundidas para restaurar la función de la médula ósea, que puede estar parcial o completamente afectada debido a enfermedades propias de la misma o como consecuencia de una alteración secundaria, incluyendo la aplasia medular ocasionada por altas

dosis de quimioterapia o radioterapia administradas para erradicar una neoplasia maligna antes del trasplante.

Por lo anterior, el TCHP se ha convertido en una modalidad terapéutica aceptada para una amplia variedad de enfermedades y se utiliza cada vez más. La preparación para su realización implica la administración de dosis altas de quimioterapia con o sin radiación para eliminar la hematopoyesis y proporcionar suficiente inmunosupresión para permitir el injerto de la célula del donante.

Tipos de trasplante

Dependiendo del origen de las células progenitoras hematopoyéticas, los trasplantes pueden ser autólogos o alogénicos.

En el trasplante autólogo, los pacientes reciben sus propias células, las cuales deben ser cosechadas antes del acondicionamiento; este es el tipo de trasplante se realiza preferentemente en tumores sólidos.

Por otro lado, en el trasplante alogénico, los pacientes reciben las células madre de un individuo de la misma especie. Puede tratarse de un donador relacionado, que es generalmente un hermano o uno de los padres. Si el hermano es un gemelo idéntico, al trasplante se le denomina singénico, y si el donador es el padre o la madre, se le llama haploidéntico. Aunque también el donador puede ser no relacionado, como en el caso del trasplante de cordón umbilical o de individuos registrados en bancos de células progenitoras hematopoyéticas.

Fuente celular

La fuente para células progenitoras hematopoyéticas puede ser de: sangre periférica, médula ósea o cordón umbilical.

Las células obtenidas de sangre periférica ofrecen ventajas sobre las de médula ósea como: rápida recolección rápida, a bajo costo y sin la necesidad de anestesia general, posibilidad de realizar el procedimiento de manera ambulatoria, utilización en pacientes con enfermedades que afectan la médula ósea o con antecedente de radiación pélvica; reducción del periodo de citopenias después de la mieloablación, además menor frecuencia de complicaciones infecciosas; por anterior se ha favorecido el rápido incremento en su uso⁽¹³⁾.

Datos de Injerto

El injerto se define por el injerto mieloide, que es el primer día de 3 días consecutivos en los que la cuenta absoluta de neutrófilos es mayor a $500/\text{mm}^3$; y el injerto plaquetario por el primer día de un mínimo de tres mediciones consecutivas en días diferentes cuando: con plaquetas mayores de $50,000 / \text{mm}^3$, sin transfusión de plaquetas durante un mínimo de 7 días⁽²⁾.

La evidencia de injerto se ve generalmente dentro de las 3 semanas posteriores al trasplante de células madre; sin embargo, pueden existir factores que ocasionen una falla para injertar como:

- Aumento de la disparidad genética HLA.
- Contenido de células T inadecuado del injerto.
- Dosis inadecuada de células madre.
- Antecedentes de transfusiones múltiples en anemia aplásica y hemoglobinopatías que conducen a aloinmunización con Anticuerpos HLA.
- Microambiente desordenado en trastornos de almacenamiento y osteopetrosis.

Es importante mencionar que a pesar de lograr una recuperación cuantitativa mieloide después del TCPH, la recuperación funcional de la inmunidad humoral y celular puede demorar un año o más. El tipo de injerto utilizado (autólogo o alogénico), el tipo y el método de administración de la terapia inmunosupresora después del trasplante y si ha ocurrido enfermedad injerto-contra hospedero (especialmente EICH crónico) influyen en la tasa de reconstitución linfocitaria.

ANTECEDENTES

Recientemente, la supervivencia libre de enfermedad en niños con tumores sólidos se ha mejorado considerablemente; más del 70% de los niños alcanzan una supervivencia libre de tumor a 5 años. Sin embargo, existen un grupo de pacientes que tienen características clínicas y biológicas de mal pronóstico al diagnóstico.

Historia del TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

El primer TCPH del Hospital infantil de México Federico Gómez fue realizado en octubre de 1989⁽⁴⁾ por médicos del Servicio de Hematología, a una niña de 12 años con diagnóstico de anemia aplásica grave, sin embargo, el resultado fue poco favorable y el procedimiento no volvió a realizarse hasta casi 10 años después.

De 1998 a 2005 se realizaron en esta Institución 35 trasplantes de células progenitoras, 11 trasplantes autólogos (25.72%) y 24 trasplante alogénicos (74.28%), de los cuales 23 fueron de MO, 4 de sangre periférica y 3 de cordón umbilical, 5 de fuente no especificada; reportándose hasta el momento supervivencia libre de evento de 45% en estos pacientes. Del año 2007 al 2010 se realizaron 9 trasplantes, 6 alogénicos de donador relacionado (66%) y 3 de cordón umbilical (33%), con una supervivencia libre de evento de 56.44.

El programa se interrumpió por más de un año, reiniciando en agosto de 2011 teniendo una supervivencia libre de evento a un año en esta nueva etapa de 80% a 18 meses.

Sarcoma de Ewing y TCPH

Los niños y adolescentes que presentan esta neoplasia con una enfermedad multifocal o recaída temprana o múltiple, tienen muy mal pronóstico a pesar del uso de terapia multimodal (cirugía, quimioterapia y radioterapia). Aquellos pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico o enfermedad localizada, pero extensa o con tumores irsecables del tronco, se consideran de alto riesgo de falla al tratamiento y pocos alcanzan una curación; pues la mayoría responden inicialmente al tratamiento, pero eventualmente presentan recaída principalmente en pulmón, hueso o médula ósea. Por lo anterior se han utilizado esquemas de tratamientos mieloablativos con rescate de células progenitoras hematopoyéticas⁽¹³⁾.

En 1981, Cornbleet et al. obtuvieron resultados prometedores usando altas dosis de melfalán, con rescate con trasplante de MO. Los pacientes tenían una respuesta inicial buena, pero generalmente recaían si eran tratados cuando la respuesta era sólo parcial. En 1984 el grupo eBMT reportó 35 casos, y de forma similar demostró un porcentaje de respuesta de 66% en los pacientes evaluados. El análisis en 1992 del eBMT europeo, mostró una supervivencia a 2 años de 31% para 14 pacientes con sarcoma de Ewing metastásico trasplantados en primera remisión completa y una frecuencia de 37% para pacientes trasplantados en segunda remisión completa. Para 28 pacientes trasplantados con enfermedad medible, la supervivencia a 2 años fue de 25%. en recaída, la tasa de supervivencia a 2 años fue de 33% para 19 pacientes con recaída sensible al tratamiento y de 10% para aquellos con resistencia a tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sarcoma de Ewing es el segundo cáncer óseo maligno primario más común en niños y adultos jóvenes, requiriendo de un tratamiento multimodal. A pesar del progreso realizado en el tratamiento de pacientes con ESFT localizado, los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica tienen un resultado muy precario.

Por lo anterior, la intensificación del tratamiento, que a menudo incluye la consolidación con dosis altas de quimioterapia y rescate de células madre hematopoyéticas autólogas es una opción de tratamiento buscando erradicar la enfermedad. Sin embargo de acuerdo con estudios internacionales^(3,8,9) el TCPH no ha demostrado mejorar con respecto a los regímenes quimioterapéuticos estándar, teniendo un sobrevida global a 5 años de hasta 47%⁽⁹⁾

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida global en niños con Sarcoma de Ewing trasplantados con Células Progenitoras Hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2013 a 2018?

JUSTIFICACIÓN

El programa de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez inició en el año de 1989, realizando trasplante a pacientes con patologías oncológicas, hematológicas benignas y alteraciones de la inmunidad. ⁽⁴⁾

A partir del 2013 la Unidad de Trasplante y de Células Progenitoras Hematopoyéticas comenzó a realizar trasplantes autólogos para tumores sólidos y específicamente para tumores de la familia del Sarcoma de Ewing. Sin embargo, desde entonces el Hospital Infantil de México no cuenta con reportes sobre esta experiencia institucional, que permita evaluar sobrevida global en pacientes con esta patología que fueron trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas.

La experiencia en el HIMFG en los resultados de tratamiento de pacientes con Sarcoma de Ewing con características desfavorables es menor a lo reportado en estudios internacionales, con intervalos de tiempo libres de evento menores a 6 meses, resultando todos los casos mortales.

OBJETIVOS

Objetivo General: Calcular la sobrevida global de los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez con sarcoma de Ewing tratados con un protocolo que incluye el TCPH como parte de la consolidación.

Objetivos específicos:

- Describir características sociodemográficas de los pacientes con sarcoma de Ewing trasplantados.
- Describir características clínicas de presentación pacientes con sarcoma de Ewing trasplantados.
- Describir regímenes de acondicionamiento empleados en el protocolo de TCPH.
- Registrar el tiempo entre el TCPH y el injerto mieloide y plaquetario.
- Enumerar los regímenes de acondicionamiento empleados

MÉTODOS

• <i>Diseño:</i>	Estudio tipo cohorte, observacional, descriptivo, retrospectivo, y longitudinal
• <i>Lugar de estudio:</i>	Hospital Infantil de México Federico Gómez.
• <i>Periodo</i>	Enero 2013 a Junio de 2018
• <i>Población de estudio:</i>	Pacientes con Sarcoma de Ewing con trasplantados de Células Progenitoras Hematopoyéticas del hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero del 2013 a marzo del 2018.
• <i>Tamaño de la muestra:</i>	Se incluye al total de la población en el periodo de estudio.
• Criterios de Inclusión:	<ul style="list-style-type: none">– Pacientes pediátricos con diagnóstico Sarcoma de Ewing con TCPH atendidos en el hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero del 2013 a marzo del 2018.– Ambos géneros– Cualquier edad
• Criterios de exclusión:	<ul style="list-style-type: none">– Expediente incompleto– No información en el expediente
• Muestreo:	Se incluirá el total de la población del periodo.
• Recolección de información:	Revisión de expedientes recolectando los datos por medio de programa Microsoft Excel

<ul style="list-style-type: none"> Instrumento: 	<ul style="list-style-type: none"> – Expediente clínico – Tabla de recolección de datos
<ul style="list-style-type: none"> Ética: 	<p>Se consideró lo establecido en el título II de los aspectos éticos en seres humanos; del capítulo 1, artículo 13, se respetó la dignidad del individuo y la protección de sus derechos y bienestar.</p> <p>En base al artículo 17, fracción I, se considera una investigación sin riesgo, ya que no se modificarán variables socio-psicológicas, ni se harán pruebas bio-fisiológicas que perturben el estado físico ni emocional de ningún niño.</p>

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para la captura y procesamiento de los datos, se usará el programa estadístico SPSS (IBM SPSS statistic 20).
- Se utilizarán estadísticas descriptivas como frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y variabilidad.
- Análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- **Variable dependiente:** supervivencia global
- **VARIABLES INDEPENDIENTES:** edad, sexo, diagnóstico, tipo de trasplante, régimen de acondicionamiento

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cantidad de años que ha vivido el paciente desde su nacimiento, dividido en: <ul style="list-style-type: none"> • Preescolar: 2 a 4 años • Escolar: 5 a 9 años • Adolescente: 10 a 18 años 	Cualitativa ordinal	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. El cual está dado de acuerdo a las características fenotípicas de cada individuo.	Masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino o masculino
Tipo de cirugía		Resección no radical: La resección se extiende más allá de los bordes del tumor (2 cm), sin llegar a realizar amputación o desarticulación. Resección Radical: Amputación o desarticulación de la extremidad afectada.	Cualitativa Nominal Politómica	0= Sin cirugía 1= Resección No radical 2= Resección Radical
Fase de tratamiento (número de ciclos)		Neoadyuvancia: Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía Adyuvancia: Fase del tratamiento que se administra después del control del tumor primario.	Cuantitativa Nominal	1, 2, 3, etc.
Tipo de tumor	Definido por estudio histopatológico	Sarcoma de Ewing: tumor de células pequeñas redondas y azules, con expresión de CD 99+, vimentina, enolasa neuronal específica, proteína S 100.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sarcoma de Ewing
Localización del tumor primario	Ubicación anatómica del tumor	Esqueleto axial: incluye más de 80 huesos diferentes (cráneo, columna vertebral, caja torácica). Es el cuerpo del eje central del cuerpo. Esqueleto apendicular: 206 de huesos que componen el cuerpo humano, los 126 que forman los miembros inferiores y superiores	Cuantitativa Nominal Dicotómica	1= axial 2= apendicular

Clasificación de tumor primario	Tejido en el cual se desarrolla el sarcoma de Ewing.	Óseo: células neoplásicas que se ubican a nivel de hueso. Extraóseo: tumores en tejidos blandos.	Cuantitativa Nominal Dicotómica	1= óseo 2= extra óseo
Propagación tumoral	Se refiere a la localización o propagación del tumor	Localizada: enfermedad confinada a un solo sitio y se documenta que otros sitios como (pulmón, esqueleto y médula ósea son negativos) Metastásica: enfermedad en otros sitios diferentes al primario (otros huesos, pulmón y médula ósea)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Localizado o Metastásico
Régimen de acondicionamiento	Tratamiento que se utiliza como preparación del paciente para un trasplante de células progenitoras hematopoyética. Puede incluir quimioterapia, terapia de anticuerpo monoclonal y radiación dirigida a todo el cuerpo.	Agentes de quimioterapia empleados en altas dosis	Cualitativa Nominal	Busulfán/Melfalán Ciclofosfamida (CFM) Etopósido (VP16)
Estado actual	Se utilizará el expediente clínico con la última fecha de consulta o bien la fecha de defunción en el expediente	Vivo: paciente sin signos de muerte, que se encuentra en vigilancia o con recaída de la enfermedad. Muerte: ausencia de signos vitales (frecuencia cardíaca y respiración)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Vivo Muerto

RESULTADOS

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero del 2013 a junio del 2018 se realizaron 8 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de tumores de la familia del Sarcoma de Ewing. De tal forma que en este estudio se realizó la revisión de los expedientes clínicos de estos pacientes y todos los expedientes fueron valorables.

De los 8 niños trasplantado 50% fueron de sexo femenino y 50% del sexo masculino, de tal forma que la relación hombre mujer fue de 1:1. En la Tabla 1 se resumen los resultados de las características demográficas de la población evaluada.

En cuanto a la edad de los pacientes: 5 fueron adolescentes, 2 escolares y 1 preescolar; con una edad media de 11 años al momento del trasplante.

Tabla 1. Características Socio-demográficas.

VARIABLES GENERALES	PACIENTES (N= 8)
Genero M/F	4/4
Edad Media	11 (2-16)
Procedencia	
CDMX	4
Edo. México	1
Guanajuato	1
Oaxaca	1
Tabasco	1

La Tabla 2 reúne los datos bioestadísticos de la enfermedad. Todos los pacientes tienen diagnóstico histológico de tumores de la familia de Sarcoma de Ewing. Además, tomando en cuenta el tiempo entre el diagnóstico y la fecha en la que se realizó el trasplante, la media en meses después del diagnóstico fue de 7 meses (rango de 14- 3 meses).

Al diagnóstico 37.5% enfermedad localizada y 62.5% de los pacientes tenían una enfermedad metastásica. Al utilizar datos más específicos: 4 pacientes presentaban metástasis a pulmón (50%), 1 presento metástasis óseas vertebrales y ninguno presentó metástasis a médula ósea. Es muy importante mencionar que ningún paciente presentó combinaciones de enfermedad metastásica, es decir dos o más sitios a la vez.

Tabla 2. Variables de la Enfermedad

PACIENTES (N= 8)	
Tipo de Tumor	
Sarcoma de Ewing	8
Estadio	
Localizada	3
Metastásica	5
- Pulmón	4
- Hueso	1
- Médula ósea	0

Por la localización anatómica del tumor primario el 75% se localizaron a nivel del esqueleto axial y 25% en el esqueleto apendicular, siendo el sitio más frecuente a nivel de columna vertebral. Además, en 6 pacientes el tumor fue óseo y solo 2 niños presentaron tumores extraóseos.

Tabla 3. Sitio Anatómico

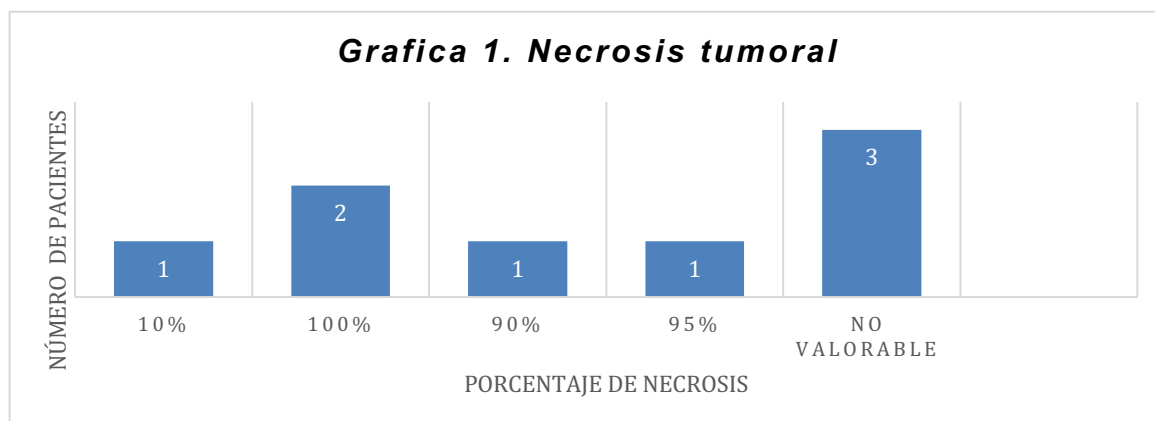
	PACIENTES (N=8)	%
Columna vertebral	2	25.0
Fémur	1	12.5
Húmero	1	12.5
Intramedular	1	12.5
Parilla costal	1	12.5
Pelvis (partes blandas)	1	12.5
Tórax	1	12.5

En cuanto los datos descriptivos del tratamiento, durante la neoadyuvancia hubo 3 pacientes (37.5%) que no recibieron tratamiento previo a la resección del tumor, ya que durante el abordaje diagnóstico se realizó de forma inicial el procedimiento quirúrgico. En el resto de los pacientes: 3 niños (50%) recibieron tres ciclos de quimioterapia adyuvante y sólo 1 paciente (12.5%) recibió hasta 4 ciclos de quimioterapia. Los fármacos utilizados durante esta fase del tratamiento fueron esquemas:

- **VadriaC:** Vincristina 2mgm²díax1, Ciclofosfamida 2.1gm²díax2, Doxorubicina 25mgm²díax3.
- Ifosfamida 2gm²díax5 y Etopósido 100mgm²díax5.

Si consideramos tipo de cirugía al que fueron sometidos, en el 62.5% de los pacientes se realizó una resección quirúrgica radical y en el 37.5% no fue radical. Además, de los 8 niños trasplantados sólo uno se realizó en segunda remisión por lo que también requirió de un segundo tiempo quirúrgico

posterior a la recaída. Con el resultado histopatológico posterior al control local, se evaluó el porcentaje de necrosis el cual es de valor pronóstico en este tipo de neoplasia.



En la Gráfica 1 describe el porcentaje de necrosis alcanzado donde sólo 3 de los pacientes alcanzaron una buena necrosis (mayor 95%), el resto presentaron porcentajes inferiores siendo de mal pronóstico. En tres de los niños no fue valorable el porcentaje debido a que estos fueron los pacientes que se sometieron de forma inicial a resección quirúrgica durante el abordaje diagnóstico.

En el 50% de casos (4 pacientes) recibieron radioterapia como parte del tratamiento, aplicados a diferentes sitios de acuerdo al diagnóstico de base. En dos casos se aplicó a columna y pulmón, uno recibió a parrilla costal y otro a tórax y pulmón. Las dosis administradas fueron de un rango de 54 a 50.4Gy con una media de 47.5

En el esquema de acondicionamiento (tabla 4) se utilizaron en 7 de los casos Busulfán y Melfalán; con dosis de Busulfán desde 0.8mgkgdox16 hasta 1.1mgkgdox16, en el caso del Melfalán la dosis empleada fue de 140mgm²díax2. Solo un paciente recibió esquema con Melfalán 140mgm²díax2, CFM 60mgkgdiax2/VP16 1.2grm2SCdox1.

Tabla 4. Esquemas de Acondicionamiento

	PACIENTES (N=8)	PORCENTAJE
Busulfán 0.8mgkgdox16/Melfalán 140mgm2díax2	4	50.0
Busulfán 0.95mgkgdox16/Melfalán 140mgm2díax2	1	12.5
Busulfán 1.1mgkgdox16/Melfalán 140mgm2díax2	1	12.5
Busulfán 1.2mgkgdox16/Melfalán 140mgm2díax2	1	12.5
Melfalán 60mgkgdiax4/CFM 60mgkgdiax2/VP16 1.2grm2SCdox1	1	12.5

En todos los pacientes se llevo a cabo un trasplante de tipo autólogo, teniendo como fuente sangre periférica. La dosis celular de CD34/kg utilizada en cada paciente fue diferente, todas en el rango de 1.47×10^6 a 4.3×10^6 , con una media de 2.9×10^6

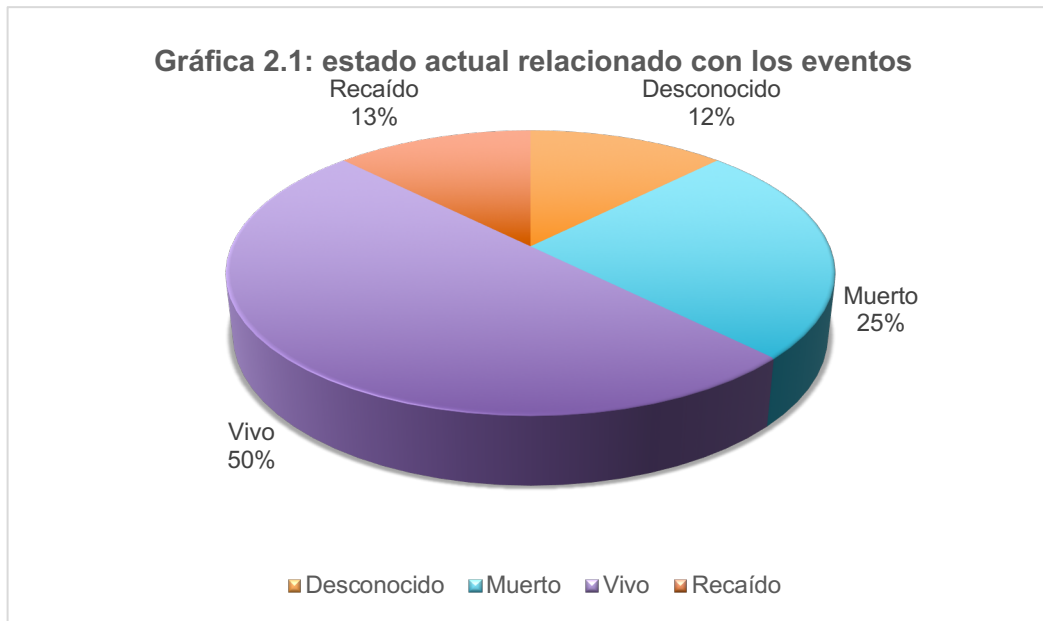
	PACIENTES (N=8)
Paciente 1	1.47
Paciente 2	2.15
Paciente 3	2.30
Paciente 4	2.70
Paciente 5	3.20
Paciente 6	3.65
Paciente 7	4.00
Paciente 8	4.30

De los pacientes con Sarcoma de Ewing trasplantados, 5 presentaron complicaciones tempranas al TCPH, cursando con procesos infecciosos agudos como neutropenia febril, sepsis noscomial, y metabólicas como tubulopatía perdedora de potasio transitoria. Todos resolvieron con manejo de antibióticos además de cuidados de soporte.

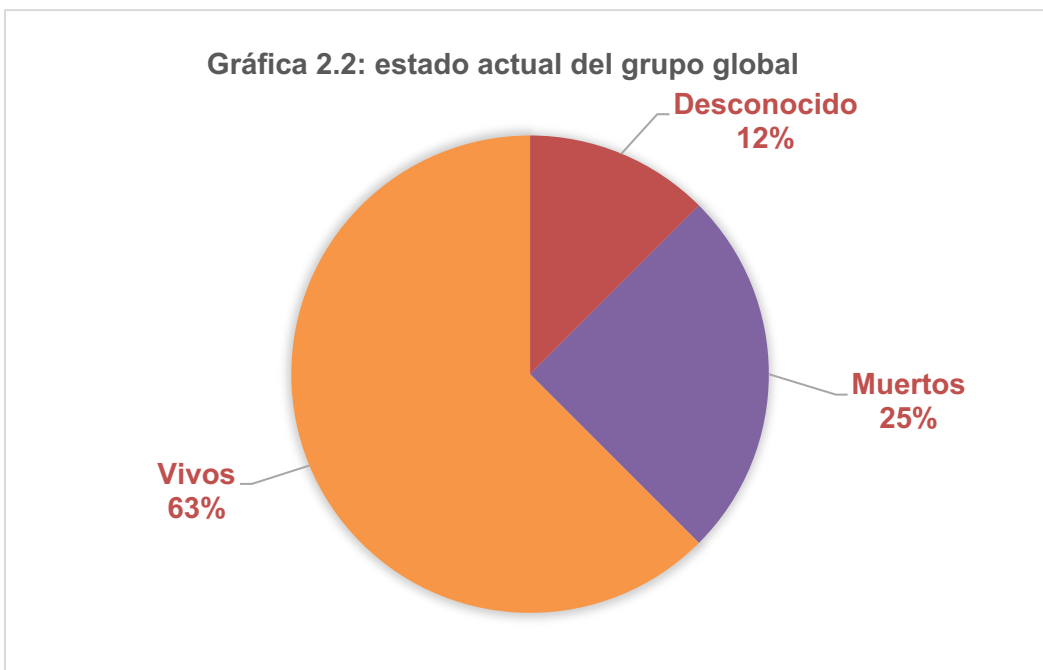
Para determinar las fechas de injerto plaquetario se obtuvo el mieloide en una media de 18.75 días con un rango entre 11 y 44 días; mientras que el injerto plaquetario sólo se alcanzó en 6 pacientes. El injerto plaquetario tiene un mínimo de 25 días y un máximo de 145 días con una media de 64.67 días.

	N	Mínimo	Máximo	Media
Sobrevida Global en meses	8	13	37	22.38
Sobrevida Global Postrasplante (semanas)	8	10	134	59.38
Tiempo Dias Injerto Mieloide	8	11	44	18.75
Tiempo Dias Injerto Plaquetario	6	25	145	64.67
Semanas entre el Diagnóstico e inicio de Radioterapia	4	23	120	49.75
Edad en mese al momento del TCPH	8	26	198	121.13

De acuerdo con los últimos registros en los expedientes clínicos sobre fecha de última consulta o fecha de defunción se obtuvo que hay 2 pacientes que fallecieron y 6 están vivos de los cuales, 3 están en vigilancia, 1 en radioterapia, 1 recaído en tratamiento y 1 perdió seguimiento. Las causas de muerte en ambos pacientes fueron progresión de la enfermedad (recaída) y en uno se sobre agregó un proceso neumónico.

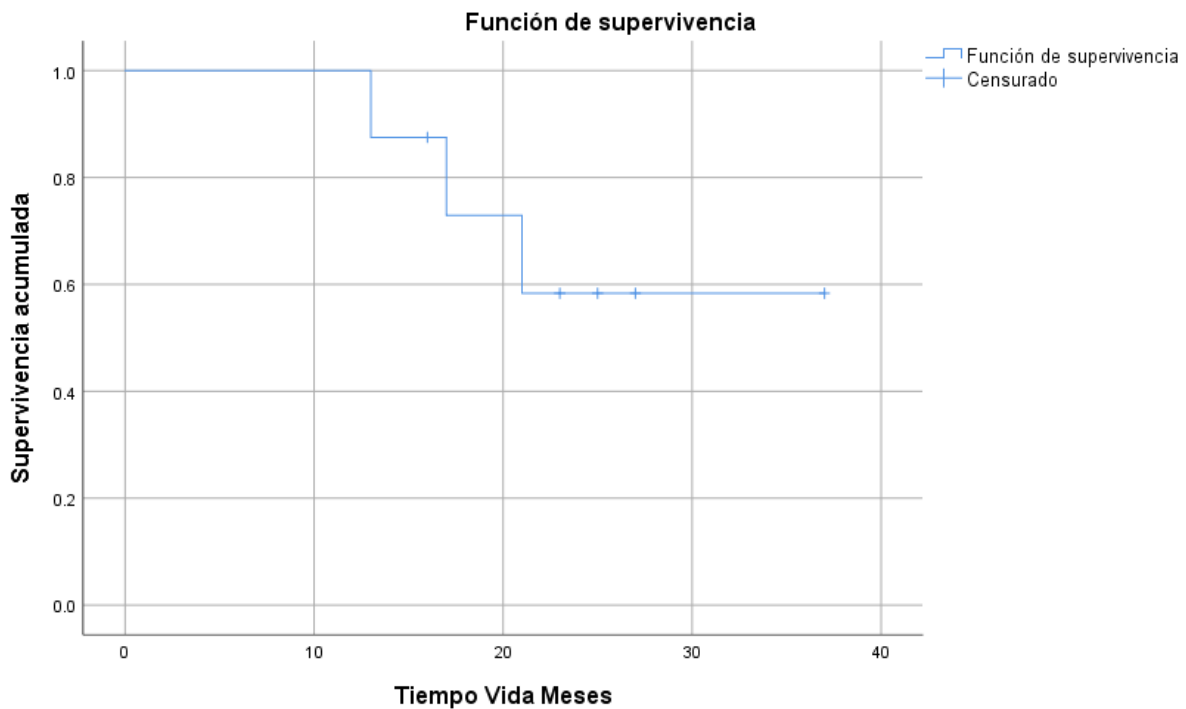


En la gráfica 2.2 se ejemplifica estado actual global de los 8 pacientes; es decir, se incluye al paciente vivo con recaída, incrementado así porcentaje de los activos.



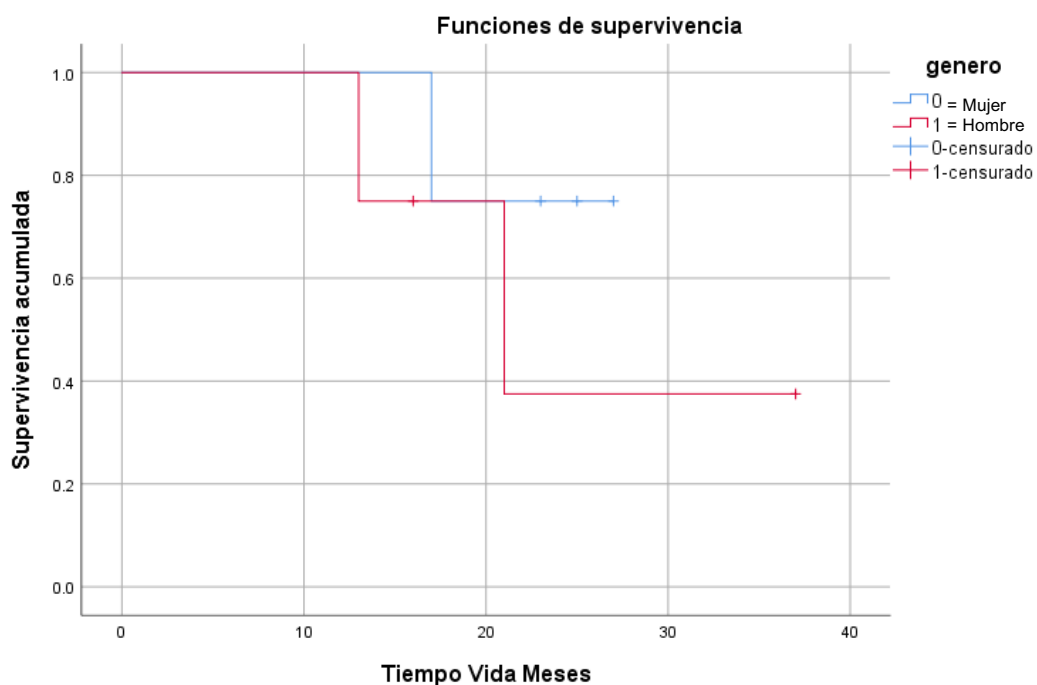
De acuerdo con los datos obtenidos se obtuvo una sobrevida global de los pacientes con Sarcoma de Ewing trasplantados con un rango de 13 a 37 meses; con una media de 22.38 meses. Es decir, existe una sobrevida global de 58% a 37 meses.

Grafica 3. Kaplan Meier de Supervivencia Global

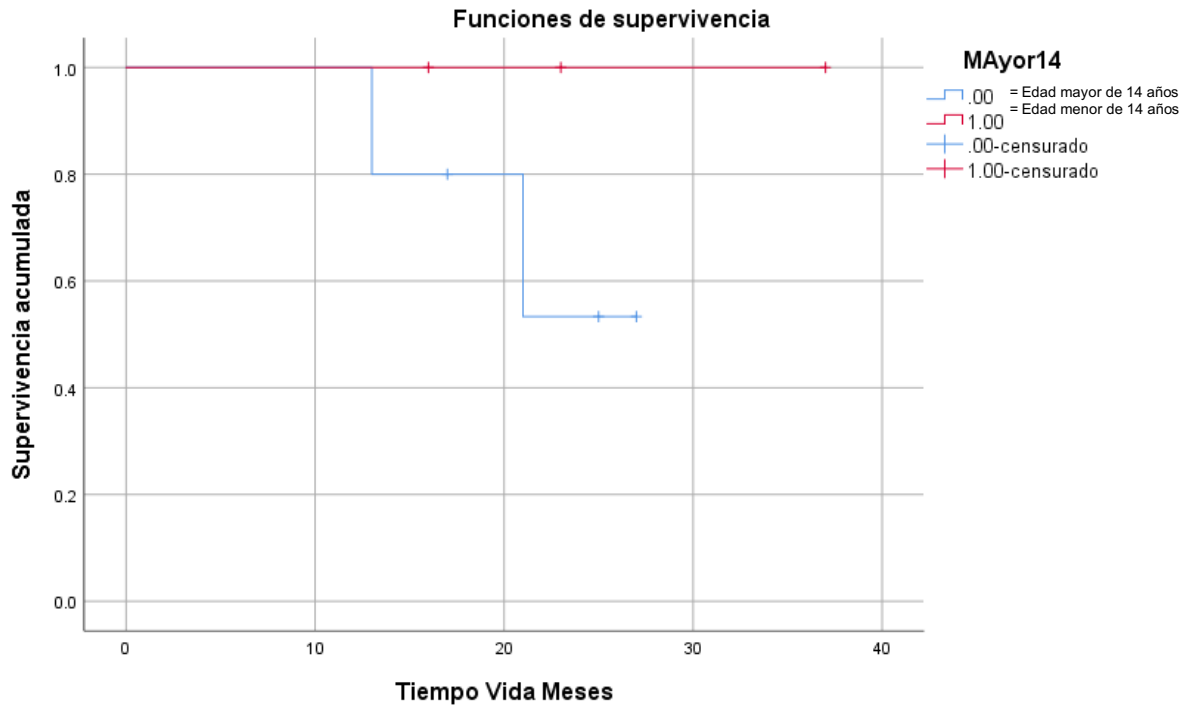


En las gráficas subsecuentes se aprecian las supervivencias de acuerdo a características específicas como: género, edad mayor o menor a 14 años, clasificación, localización, tipo de cirugía, enfermedad metastásica y volumen tumoral (mayor o menor de 200ml).

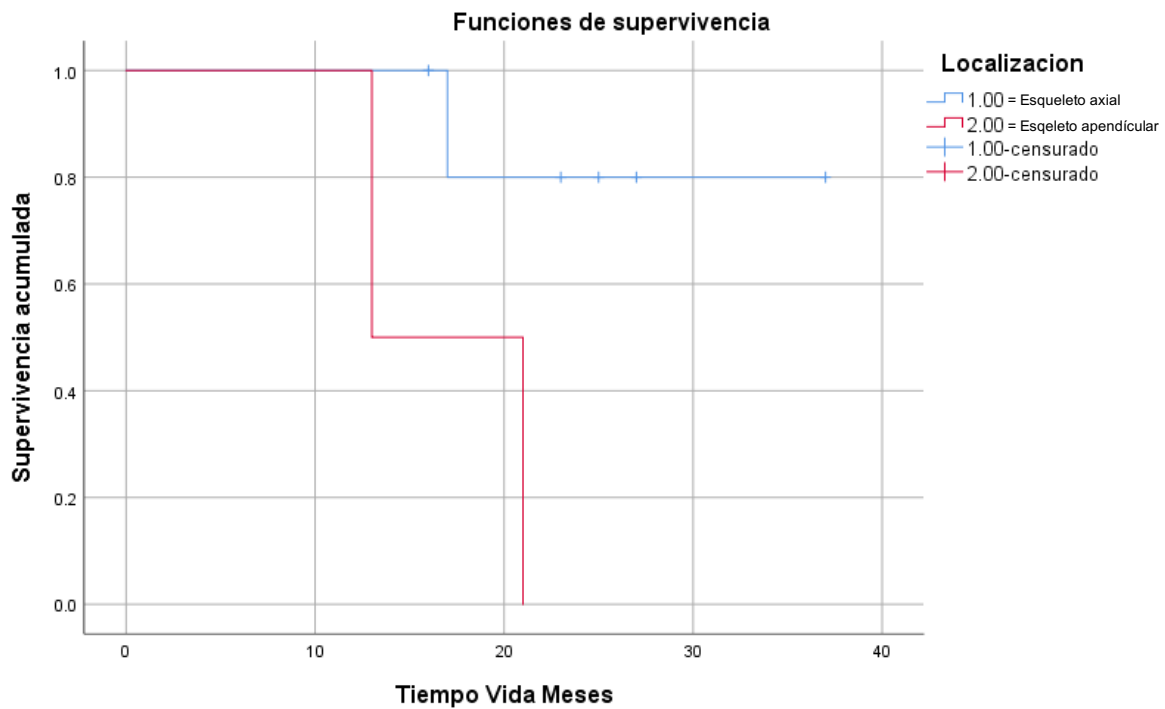
Gráfica 3. Supervivencia Global de acuerdo a género.



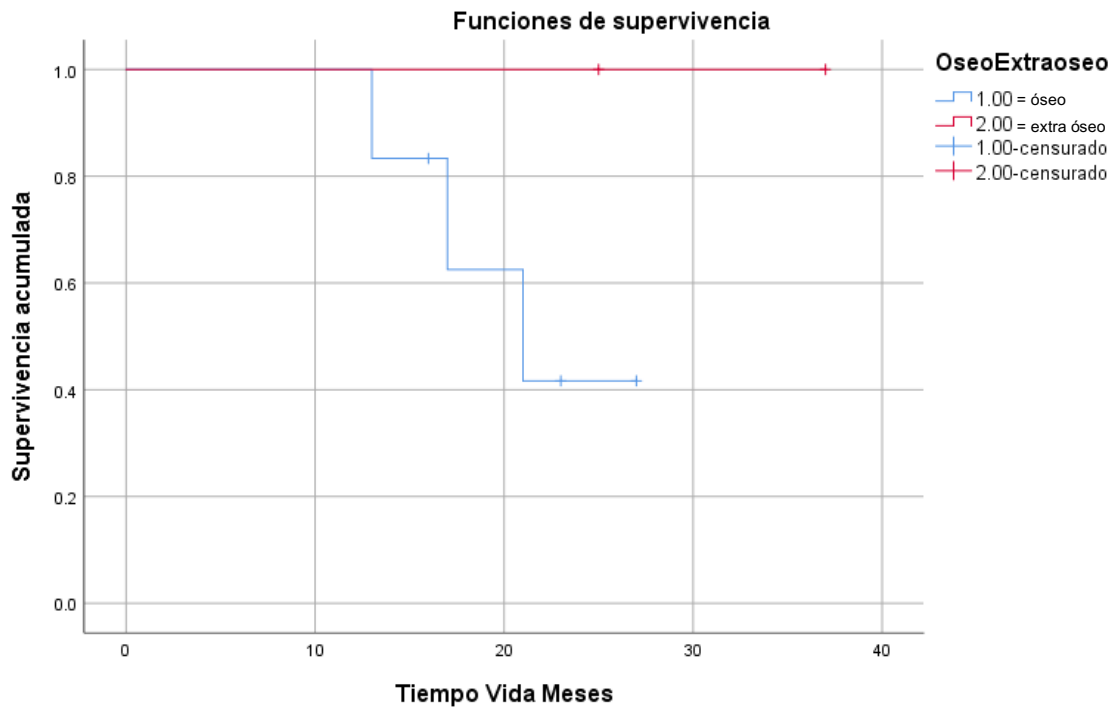
Gráfica 4. Supervivencia Global de acuerdo a edad mayor a 14 años al momento del TCPH



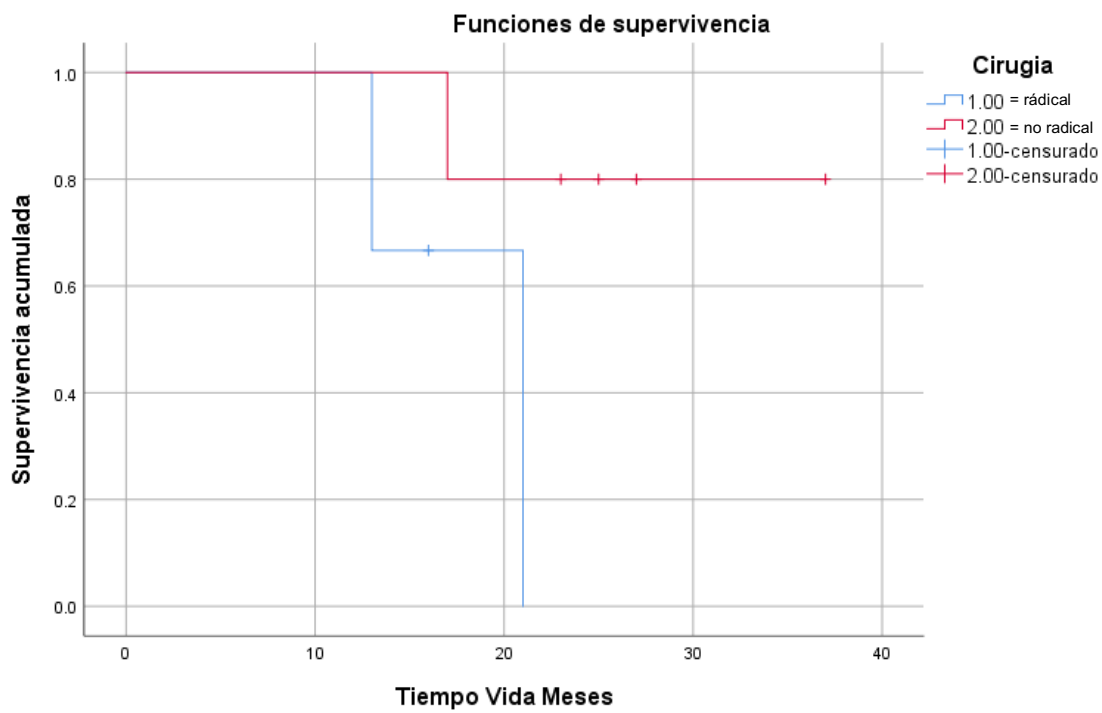
Gráfica 5. Supervivencia Global de acuerdo a localización del tumor primario: esqueleto axial o apendicular.



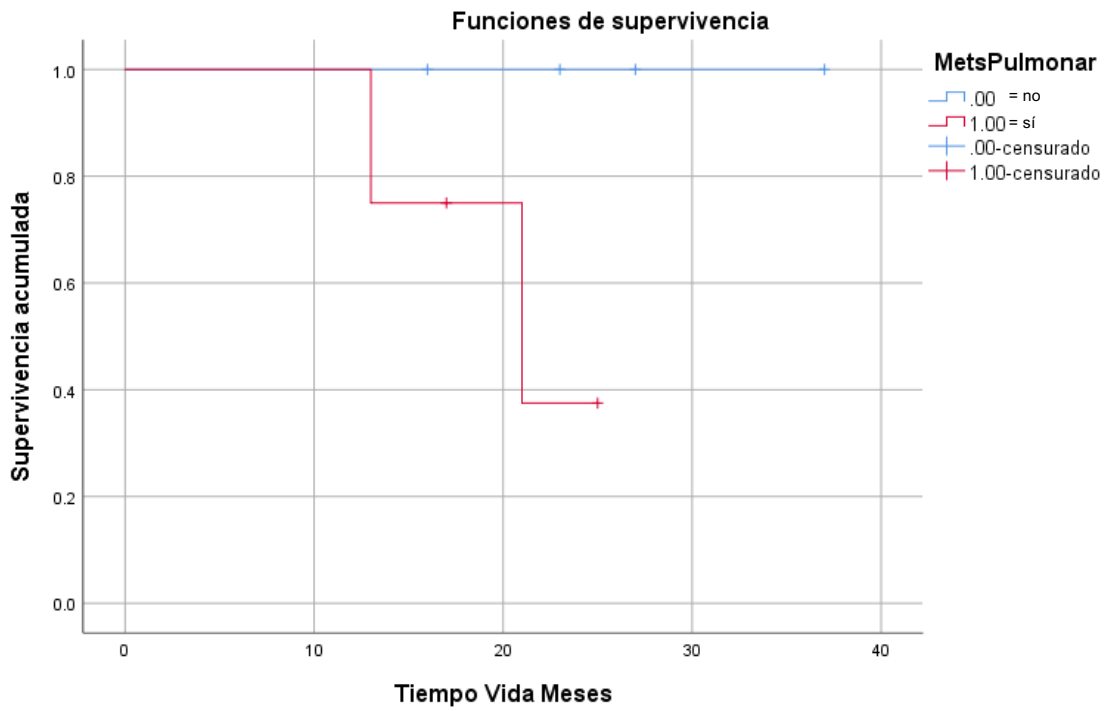
Gráfica 6. Supervivencia Global de acuerdo a clasificación del tumor primario: ósea o extra óseo.



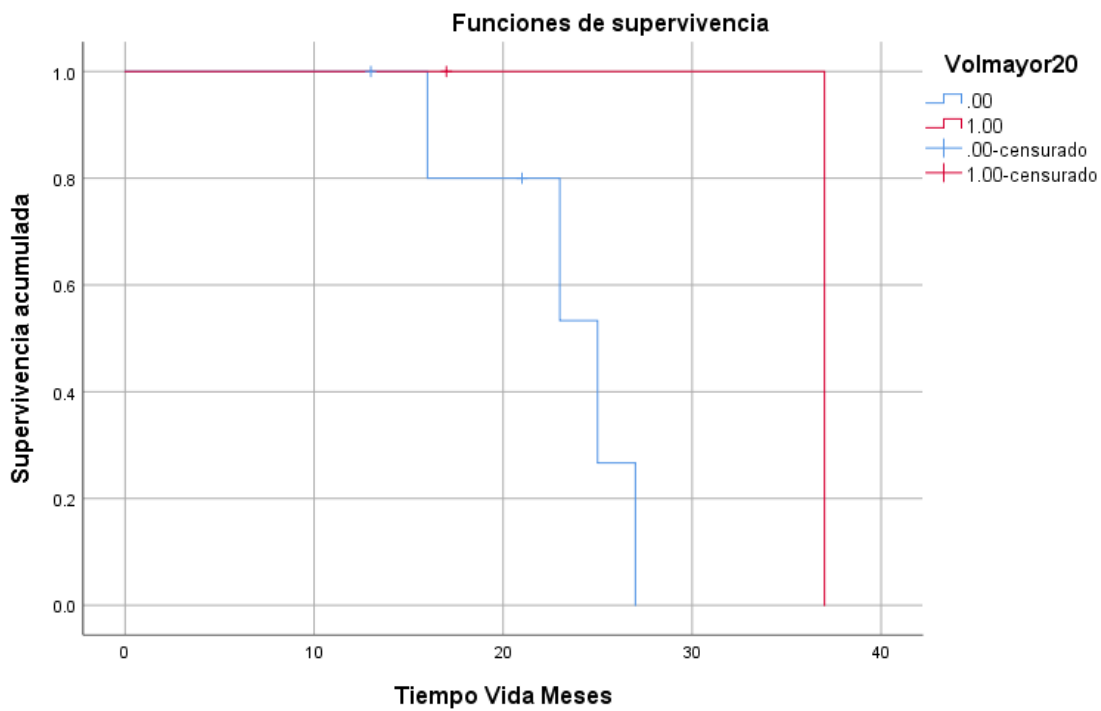
Gráfica 7. Supervivencia Global de acuerdo a tipo de cirugía: radical o no radical



**Gráfica 8. Supervivencia Global de acuerdo
presencia de enfermedad metástasica pulmonar.**



Gráfica 9. Supervivencia Global de acuerdo a Volumen tumoral mayor de 200mL



DISCUSIÓN

Con los datos demográficos recolectados no existe una diferencia de acuerdo al género del paciente. En cuanto a la edad de los pacientes evaluados, la más frecuente fue de 11 años. Éstas correlacionan con el pico máximo de incidencia durante la segunda década de la vida de acuerdo con las estadísticas internacionales⁽⁴⁾; haciendo más frecuentes los tumores de la familia del Sarcoma de Ewing en adolescentes, que en nuestro estudio se vio reflejado con un total de 5 adolescentes, 2 pacientes en edad escolar y sólo uno en edad preescolar.

Es importante resaltar la presencia de una paciente preescolar que fue trasplantada, la cual actualmente continúa viva y en vigilancia. Tomando en cuenta la favorable evolución de su estado actual postrasplante, su caso puede ser referencia para el empleo TCPH como tratamiento de consolidación en pacientes de alto riesgo.

En cuanto a los datos estadísticos sobre la enfermedad la mayoría de los pacientes (62.5%) presentaban una enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes con ESFT tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico, tal como se define en los estudios de imagen actuales. Sin embargo, a medida que se mejoran las técnicas de diagnóstico, es evidente que una proporción significativa de pacientes con enfermedad aparentemente localizada tiene afectación micro metastásica en la médula ósea cuando se aplican técnicas moleculares⁽⁷⁾. Además, el sitio más frecuente de metástasis fue pulmonar lo cual es correlaciona con lo referido en la bibliografía con un 38%⁽⁵⁾, seguido de las metástasis óseas y ninguno con involucro de médula ósea.

En estudios realizados en St Jude (ES-79, EW 87 y EW-92) donde se utilizaba quimioterapia (intensificando con alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II) y control quirúrgico en 181 pacientes con sarcoma de Ewing: se reportó una supervivencia a 5 y 10 años en pacientes con enfermedad localizada de 73.2 +/- 3.9%, y 65.5 +/- 5.0% respectivamente. Por el contrario, en pacientes con enfermedad metastásica la supervivencia a 5 y 10 años fue de 35.2 +/- 6.3%, y 23.5 +/- 6.5%

En estudios americanos se ha reportado por autores como Mc Tiernan et al. una supervivencia global a 5 años del 43%, mientras en estudios franceses (Oberline et al.) se ha reportado una supervivencia global del 38%. Así mismo, en protocolos de grupos europeos: italiano y escandinavo; se reporta una supervivencia global de 52%. Finalmente, en nuestro estudio encontramos que la supervivencia global de 58% a 37 meses.

Por otro lado, de acuerdo con la experiencia en Estados Unidos, la de mayoría de los pacientes que se sometieron a trasplante (consolidación) presentaron recaída o progresión de la enfermedad; con una supervivencia libre de evento a 2 años del 24%. En nuestro estudio 3 pacientes presentaron recaída, de los cuales 2 ya fallecieron y 1 se encuentra en tratamiento postre caída con radioterapia.

Debemos subrayar que los pacientes incluidos en esta estrategia de tratamiento no llevaron un protocolo estructurado, lo cual es evidente en las secuencias de tratamiento (quimioterapia, radioterapia, cirugía y TCPH). Además, el grupo no es homogéneo en cuanto a sus características (edad, sitio, localización, volumen tumoral, sitios de metástasis, estado de remisión), esto pudiese explicar la supervivencia que se obtuvo en el grupo. No es sencillo comparar un protocolo que incluye TCPH versus aquellos que no lo incluyen, debido a que es difícil hacer un estudio de tipo aleatorizado controlado.

Se sabe que el Sarcoma de Ewing tiene blancos moleculares⁽⁴⁾ (por ejemplo: tirosina quinasas, incluyendo c-kit y PDGFR, que podrían ser dirigidas con los nuevos inhibidores de la tirosina cinasa) y algunos estudios fase II se han evaluado la terapia con fármacos dirigidos a estos blancos, en los cuales se reporta un incremento en la supervivencia. Sin embargo, en nuestro país no contamos con estas estrategias terapéuticas por lo que el TCPH constituye una estrategia terapéutica que debemos ofrecer a los pacientes que tienen alto riesgo de recaída (enfermedad metastásica, volumen tumoral mayor 200ml y edad mayor a 14 años)

CONCLUSIÓN

Niños con características de alto riesgo, se han beneficiado con el TCPH como parte del tratamiento de consolidación comparado con esquemas de segunda línea de quimioterapia en las cuales la experiencia en nuestra institución es mala, teniendo resultados desfavorables ya que ningún paciente que recaee en este grupo vive más de 6 meses post recaída.

A pesar de que el tiempo de seguimiento en este grupo de pacientes trasplantados es corto (media de 59 semanas) podemos destacar que esta estrategia parece ser mejor que el régimen de tratamiento que no incluye el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, será necesario calcular la supervivencia global y libre de evento a mayor tiempo para poder concluir que efectivamente estos pacientes se benefician.

Será necesario identificar en forma temprana a aquellos pacientes en los cuales el TCPH puede ser benéfico y estandarizar los tiempos en los cuales se realizarán. Por lo anterior se deberá crear una clínica multidisciplinaria para que las estrategias de tratamiento se realicen en los tiempos idóneos y en forma secuencial, con el fin de mejorar la supervivencia de los pacientes con alto riesgo de recaída.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los tumores óseos malignos primarios son una patología poco frecuente dentro de las enfermedades oncológicas, y de estos el Sarcoma de Ewing ocupa el segundo lugar. Además, tomando en cuenta que la experiencia de TCPH en sarcoma de Ewing en nuestra institución inicio desde el 2013, la población fue limitada, por lo que es necesario realizar estudios posteriores para evaluar la sobrevida a más años.

Además, al ser este el primer estudio de su tipo en un futuro se podrían realizar mediciones comparativas con pacientes de las mismas características que no fueron sometidos a TCPH, para comparar la sobrevida que existe entre ambos grupos de pacientes.

Por ultimo, consideramos como limitante en el presente estudio que el grupo evaluado tampoco es uniforme.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Septiembre 2017				Octubre 2017				Noviembre 2017				Diciembre 2017				Enero 2018				Febrero 2018				Mayo 2018				Junio 2018			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Selección de Investigación	█	█	█	█																												
Consulta de bibliografía y otros datos disponibles					█	█	█	█	█	█	█	█																				
Objetivos generales y Específicos y elaboración de Hipótesis													█	█	█	█																
Elaboración de protocolo													█	█	█	█	█	█	█	█												
Recolección de datos																					█	█	█	█	█	█	█	█				
Procesamiento y análisis de datos																															█	█

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Lor Rondall R, Schuck A, Teot L, Juergens H. Ewing's sarcoma family of tumors: Current Management. *The Oncologist* 11: 503-519; 2006
2. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6ª edición. Londres: Elsevier; 2016
3. Rodríguez G. Ewing Sarcoma and its many faces: are we closed to cure? *DEV. PERIOD MED*, 2013; XVII, 2, 113-116.
4. Muñiz T, Medina A. Programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez 1998 – 2006.
5. Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, PA.: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
6. Oberlin O, Rey A, Desfachelles, A, Philip T, Plantaz D, Schmitt C,. Impact of High-Dose Busulfan Plus Melphalan As Consolidation in Metastatic Ewing Tumors: A Study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 24; 3997-4002, 2006
7. West DC, Grier H, Swallow M, Demetri G, Granowetter L, Skalar J. Detection of Circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J. Clin Oncol* 15; 583-588, 1997
8. Luksch R, Tienghi A , Sundby Hall K, Fagioli F, Picci P , Barbieri E, Gandola L. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Annals of Oncology* 23: 2970–2976, 2012
9. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, Chan K-W, Sailer SL, Dickman PS, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clinical Oncology*. 2001;19:2812–2018
10. Grohar P, Helman L, Prospects and challenges for the development of new therapies for Ewing sarcoma. *Pharmacology & Therapeutics* 137 (2013) 216–224
11. Narker L, Pendergrass T, Sanders J, Hawkins D. Survival after recurrence of Ewing Sarcoma Family Tumors. *J J Clinical Oncology*. 2005; 23; 4354-4361.
12. Saylor R, Stine K, Sullivan J et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric oncology Group (POG) phase II study. *J. Clin Oncol*: 19: 3463-3469, 2001
13. Gaytán F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12(3):174-181

Tabla A. Datos de injerto y Pacientes con Sarcoma de Ewing trasplantados en HIMFG

		Tiempo Vida (meses)	Tiempo de vida PostTCPH (semanas)	Tiempo entre Diagnostico- Radioterapia (semanas)	Edad del paciente al momento del TCPH (meses)	Tiempo Injerto Plaquetario	Tiempo de Injerto Mieloide	Edad del paciente al injerto mioeloide (meses)
N	Válido	8	8	4	6		8	8
	Perdidos	0	0	4	2		0	0
Media		22.38	59.38	49.75	121.13	64.67	18.75	136.00
Mediana		22.00	56.00	28.00	137.50	57.00	14.00	137.50
Moda		13 ^a	10 ^a	23	198	25 ^a	11 ^a	198
Desv. Desviación		7.577	43.448	47.070	75.632	42.996	11.196	56.586
Varianza		57.411	1887.696	2215.583	5720.125	1848.667	125.357	3202.000
Rango		24	124	97	203	120	33	172
Mínimo		13	10	23	-5	25	11	26
Máximo		37	134	120	198	145	44	198
<i>a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.</i>								

Tabla B. Base de datos

Paciente	Fecha de nacimiento	Edad al trasplante	Género	Procedencia	Localización		Sitio	Fecha de diagnóstico	Fecha de inicio de Tratamiento (1a QT)	Ciclos de QT neoadyuvante	Ciclos QT Adyuvantes	Fecha de cirugía	Cirugía	% Necosis
					1= AXIAL 2= APENDICULAR	1= ÓSEO 2= EXTRAÓSEO								
1	09/08/04	8 años	Femenino	TABASCO	1	1	Columna vertebral	15/05/12	28/05/12	0	9	26/04/12	2	NV
2	16/05/04	11 años	Masculino	OAXACA	2	1	Columna vertebral	13/03/15	14/03/15	3	1	25/08/15	1	95%
3	22/02/07	9 años	Femenino	CDMX	1	2	Pélvis (partes blandas)	07/05/16	16/05/16	3	1	04/08/16	2	100%
4	07/04/99	16 años	Masculino	CDMX (Iztapalapa)	1	2	Intramedular	30/03/15	09/04/15	0	3	30/03/15	2	NV
5	24/04/00	16 años	Femenino	CDMX (Iztacalco)	1	1	Tórax	30/05/16	06/06/16	3	1	09/09/16	2	90%
6	01/07/05	11 años	Masculino	CDMX (Iztapalapa)	2	1	Fémur	14/01/16	10/03/16	4	4	27/07/16	1	10%
7	15/08/14	2 años	Femenino	GUANAJUATO	1	1	Columna vertebral	09/02/16	12/02/16	0	7	05/02/16	2	NV
8	12/12/03	14 años	Masculino	Edo. México (Nezahualcoyotl)	1	1	Parilla costal	08/01/17	16/01/17	3	4	13/03/17	1	100%

Tabla B. Base de datos

Fecha de inicio RT	RT	Sitio RT	Dosis	TCPH	Fecha 2da Cx	Esquema de Acondicionamiento	Fecha de trasplante	Tipo de trasplante	Dosis celular CD34/kg	Fuente celular	Fecha de injerto mieloide	Fecha de injerto plaquetario	Complicaciones durante internamiento para TCPH	Estado Actual	Causa de Muerte	Fecha de ultima consulta
	1= SI 2= NO			1= 1a remisión 2=2a remisión					x10 ⁶							
26/10/12	1	Columna y pulmón	45	1	NO	Melfalán 60mgkgdiox4/CFM 60mgkgdiox2/VP16 1.2gm2SCx1	24/06/13	Autólogo	2.15	Sangre periférica	05/07/13	29/07/13	si	Desconocido		23/10/13
NO	2	NA	NA	1	NO	Busulfán 1.1mgkgdiox16/Melfalán 140mgm2diox2	03/09/15	Autólogo	3.65	Sangre periférica	23/09/15	11/11/15	si	Muerto 21/04/16	Prog. Enfermedad (reciada) + Neumonía	21/04/16
NO	2	NA	NA	1	NO	Busulfán 0.95mgkgdiox16/Melfalán 140mgm2diox2	03/09/16	Autólogo	4.3	Sangre periférica	17/10/16	20/10/16	no	Recaída (08/03/18)		07/06/18
17/07/17	1	Columna y pulmón	50.4	1	NO	Busulfán 0.8mgkgdiox16/Melfalán 140mgm2diox2	22/10/15	Autólogo	4	Sangre periférica	15/11/15	15/03/16	si	Vivo en vigilancia		23/05/18
16/01/17	1	Torax y Pulmón	45.6	1	NO	Busulfán 0.8mgkgdiox16/Melfalán 140mgm2diox2	04/11/16	Autólogo	2.3	Sangre periférica	15/11/16	29/11/16	si	Viva en vigilancia		16/05/18
NO	2	NA	NA	1	NO	Busulfán 0.8mgkgdiox16/Melfalán 140mgm2diox2	30/03/17	Autólogo/TANDEM	2.7	Sangre periférica	13/04/17	no tuvo	si	Muerto 24/01/18	Prog. Enfermedad	27/10/17
NO	2	NA	NA	1	NO	Busulfán 1.2mgkgdiox16/Melfalán 140mgm2diox2	28/10/16	Autólogo	3.2	Sangre periférica	11/11/16	03/01/17	no	Viva en vigilancia		22/05/18
19/06/17	1	Pamilla costa	50	2	09/02/18	Busulfán 0.8mgkgdiox16/Melfalán 140mgm2diox2	22/03/18	Autólogo	1.47	Sangre periférica	03/04/18	no present	no	Vivo en RT		05/06/18

Tabla B. Base de datos

Paciente	Mayor de 14 años	Volumen mayor de 200ml	Mets Hueso	Mets MO	Mets pulmon
1	0	NV	0	0	1
2	0	1	0	0	1
3	0	0	0	0	1
4	1	0	0	0	0
5	1	1	0	0	0
6	0	0	0	0	1
7	0	0	1	0	0
8	1	0	1	0	0