



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 131
24

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital General Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

**"EVALUACION DEL TRATAMIENTO PARA SARCOMA
OSTEOGENICO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO
MEDICO LA RAZA"**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:
LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. MA. ANABEL MORENO CANO



Asesora: Dra Martha Socorro Aguilar Martínez

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ENERO, 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE

	Págs.
1.- Título	1
2.- Introducción	2
3.- Objetivo	3
4.- Antecedentes Científicos	4
5.- Planteamiento del Problema	7
6.- Identificación de Variables	8
7.- Hipótesis	9
8.- Tipo de Estudio	10
9.- Material y Método	11
10.- Consideraciones Éticas	13
11.- Resultados	14
12.- Discusión	18
13.- Conclusiones	21
14.- Resumen	22
15.- Anexos :	
- Cuadros	
- Figuras	
- Gráficas	
16.- Bibliografía	23

TITULO

**"EVALUACION DEL TRATAMIENTO PARA SARCOMA OSTEOGENICO
EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL
GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA"**

INTRODUCCION

Hasta 1970, el tratamiento principal para el Sarcoma Osteogénico fue la cirugía radical con la recomendación de que el hueso afectado completo se incluyera en la pieza quirúrgica. Los cambios enfocados al tratamiento en los últimos 15 años han incitado controversias acerca de la posibilidad de mejorar la sobrevida, con los resultados de la quimioterapia adyuvante, solo con estas nuevas terapias sistémicas, muchos cambios e innovaciones han tenido lugar en el manejo quirúrgico de estos pacientes, incluyendo el uso de técnicas para conservar la extremidad afectada y preservar la funcionalidad de la misma (29).

Un reciente estudio alemán encontró que la quimioterapia postoperatoria a la amputación mejoró la sobrevida libre de enfermedad comparada con quimioterapia no adyuvante seguida de resección del tumor. El porcentaje libre de enfermedad fue significativamente peor para pacientes en quienes se realizaron procedimientos para conservar la extremidad, que para los pacientes a quienes se realizó amputación. Se debe recordar que no todos los pacientes jóvenes con Sarcoma Osteogénico son candidatos para la conservación de la extremidad.

La historia natural del Sarcoma Osteogénico está caracterizada por un desarrollo temprano de metástasis pulmonares ocultas, por lo que en ausencia de terapia adyuvante en 40% de pacientes, se detectan metástasis pulmonares en los primeros 6 meses después del tratamiento del tumor primario y la probabilidad de sobrevida total a 5 años no excedió de 46% aún en las mejores series de sobrevida reportadas (21). Por lo anterior es necesario conocer la probabilidad de sobrevida obtenida en el Servicio de Neoplasia Pediátrica del Hospital General Centro Médico la Raza y analizar los posibles factores que influyen en ello para tratar de hacer modificaciones en los esquemas quimioterápicos y/o quirúrgicos.

OBJETIVO

Conocer la respuesta al tratamiento del Sarcoma Osteogénico utilizado en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, en base a la supervivencia total y a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El término de Sarcoma Osteoepitélico se considera sinónimo de Osteosarcoma y se refiere a aquel tumor óseo maligno caracterizado por la formación de osteoide de las células malignas (Organización mundial de la Salud). Esta neoplasia ósea primaria ocupa un bo lugar en la incidencia de neoplasias diagnosticadas antes de los 15 años de edad y en los adolescentes solo son precedidas por las leucemias y linfomas. Una característica interesante de las neoplasias óseas primarias es el incremento en la incidencia en los adolescentes, siendo el tumor óseo primario más común en los jóvenes, mencionándose cifras de hasta el 30% de todas las neoplasias primarias de hueso (1,2,3). Se localiza preferentemente en las zonas de más rápido crecimiento del esqueleto, principalmente en el tercio distal del fémur y tercio proximal de tibia y humero, localizándose en la metafisis. La lesión es ligeramente más frecuente en el sexo masculino que en el femenino (1,6:1)(1, 2,3).

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con Sarcoma Osteoepitélico son el dolor inicialmente y más tarde aumento de volumen en el sitio de la enfermedad; usualmente estos síntomas son de corta duración y sin un antecedente traumático obvio. El eritema, aumento de sensibilidad y de temperatura o limitación del movimiento de la extremidad son signos que ocasionalmente se encuentran. Los signos y síntomas sistémicos tales como debilidad, pérdida de peso y anemia son raras, así mismo las fracturas patológicas (1,2).

Los síntomas suelen instalarse progresivamente, pero la evolución es rápida y deteriora el estado general del paciente; el tumor aumenta de tamaño y pronto aparecen metástasis pulmonares. A la exploración física se observa una tumefacción dolorosa localizada, que en ocasiones adquiere grandes dimensiones, observándose desarrollo de la circulación venosa colateral, con grandes venas en la región tumoral y edema distal.

Histológicamente se clasifican en (Dahlin y Coventry): Fibroblástico, Condrosarcoma y Osteoblastico; siendo más frecuente el Osteoblastico.

Los estudios de laboratorio, excepto para el examen histológico de tejido, generalmente no son utilizados para el diagnóstico y de ello la elevación del nivel sérico de la fosfatasa alcalina es el resultado más frecuentemen

se encontrado (aproximadamente un 40% de todos los casos) y se ha visto que el nivel de fosfatasa alcalina se correlaciona con el grado de actividad osteoblástica y el tamaño de la masa tumoral. El diagnóstico de un tumor maligno se hace aproximadamente en más del 40% de todos los pacientes con Sarcoma Osteogénico únicamente por radiología y el radiólogo sugiere el diagnóstico en más del 70% de los casos (1,2). Las características radiológicas son la destrucción ósea y formación del tumor óseo, generalmente en la región metafisaria del hueso largo. En la radiografía la destrucción ósea aparece como irregular, como defectos óseos radiolúcidos no definidos; la osteoplasia tumoral se identifica por nódulos de tumor óseo y la formación de hueso subperióstico reactivo, el cual forma el triángulo de Codman, cuya base es perpendicular al eje del hueso. [a imagen típica en rayo de sol se encuentra en alrededor del 50% de los pacientes y se forma por la oposición de capas de hueso reafirmado, perpendicular al eje del hueso, a lo largo del trayecto de los vasos que pasan del periostio al cortex (1,2,3)].

Ya que el sitio más frecuente de metástasis iniciales en el Sarcoma Osteogénico es el pulmón, los pacientes deben ser examinados extensivamente buscando lesiones pulmonares al momento del diagnóstico y aunque las radiografías PA y lateral de tórax identifiquen la mayoría de las metástasis, deberá realizarse tomografía lineal y axial computarizada, así como rastreo óseo buscando otras metástasis (4).

El estudio histopatológico es imprescindible, en el momento actual la conducta sugerida es:

- a) Biopsia por punción de acuerdo con Ortopedista, radiólogo y patólogo. O bien, si por algún motivo se descarta la punción;
- b) Biopsia incisional, procurando "contener" lo menos posible los tejidos blandos. En ambos casos se requiere de biopsia transoperatoria con tinción de fosfatasa alcalina (que solo es positiva en casos de Sarcoma (osteogénico)

El manejo del Sarcoma (osteogénico) ha sido muy variable y en los últimos años se mencionan progresos importantes como el hecho de salvar la extremidad afectada, así como la realización de tenectomía para la resección de metástasis (4,5,6,7). También son importantes los avances realizados en el uso de agentes quimioterápicos como adyuvantes a la cirugía

en el tratamiento de esta patología (8,9,10). Varios regimenes incluyen un solo agente quimioterápico como la Adriamicina (ADR), otros realizan combinación de regimenes terapéuticos en los que se incluyen dosis altas de Me - thotrexate (11,12,13), es un esquema de COMPADRI (Ciclofosfamida - Vincristina, Melfalan - Adriamicina), los cuales se reportan como incrementadores de las tasas de supervivencia para esta enfermedad. Recientemente el Cis-platino (CDDP) ha sido demostrado como agente efectivo en el tratamiento del Sarcoma Osteogénico avanzado (14,15,16). Se mencionan estudios desde 1976 en los que se asocia CDDP - ADR como un tratamiento nuevo para estos pacientes y hasta la fecha continúa refiriéndose dicha asociación para los Sarcomas Osteogénicos no metastásicos (17,18,19).

La supervivencia actuarial para el Sarcoma Osteogénico referida en estudios desde 1970 hasta la actualidad es alrededor del 20% (20). Sin embargo la Clínica Mayo ha discutido sobre esta cifra demostrando una supervivencia del 40 al 50% libre de enfermedad sin los beneficios de la quimioterapia adyuvante, situación no comprobada por otros autores que revelan una supervivencia actuarial de menos del 20% (21). El pronóstico para los pacientes con Sarcoma Osteogénico se relaciona con las características histológicas, localización del tumor, edad del paciente, cifras de fosfatasa alcalina y - tratamiento instituido (21,22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La variable respuesta a los diferentes tratamientos quimioterápicos para el Sarcoma Osteogénico en pacientes pediátricos y la posible influencia del tiempo transcurrido antes del inicio del tratamiento en el pronóstico de dichos pacientes, según lo reportado en la literatura extranjera, ha motivado el interés de evaluar la probabilidad de supervivencia de acuerdo a los diferentes esquemas de tratamiento administrados y el tiempo pretratamiento en el grupo formado por los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Sarcoma Ósteosarcoma en el Servicio de Oncología Pediátrica.

VARIABLE DEPENDIENTE

- Sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad a 5 años.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULAS

- a) El esquema de tratamiento no influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.
- b) El tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el inicio del tratamiento quimioterápico no influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.
- c) El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento quimioterápico no influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.
- d) El tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico certero no influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.
- e) El esquema de tratamiento quimioterápico administrado y el tiempo pretratamiento no influyen en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.

HIPOTESIS ALTERNAS

- a) El esquema de tratamiento sí influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos, con Sarcoma Osteoepénico.
- b) El tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el inicio del tratamiento quimioterápico sí influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.
- c) El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento quimioterápico sí influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.
- d) El tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico certero sí influye en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.
- e) El esquema de tratamiento quimioterápico administrado y el tiempo pretratamiento sí influyen en la probabilidad de sobrevida de los pacientes pediátricos con Sarcoma Osteoepénico.

TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo en forma retrospectiva, transversal, observacional y descriptiva.

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE TRABAJO

Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Sarcoma Osteoquénico, atendidos en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza del I.M.S.S. durante los años de 1986 a 1990.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron a los pacientes menores de 16 años con el diagnóstico de Sarcoma Osteoquénico, estudiados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, tanto del sexo masculino como femenino entre los años de 1986 a 1990.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

No se incluyeron los pacientes mayores de 16 años al momento del diagnóstico, los pacientes con diagnóstico histopatológico dudoso o a los que presentaran otra neoplasia concomitante. Tampoco se incluyeron los pacientes que aún teniendo el diagnóstico de Sarcoma Osteoquénico y atendidos actualmente en el Servicio de Oncología Pediátrica, hubiesen iniciado otro tipo de tratamiento fuera de la institución (quimioterapia y/o radioterapia).

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron los pacientes que se diagnosticaron fuera del periodo descrito, así como los pacientes de los que no se encontró su expediente clínico.

AMBITO GEOGRAFICO

El estudio se realizó en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

RECURSOS HUMANOS

Investigador y colaboradores.

RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Sarcoma Osteoquénico del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.
- Hoja de recolección de datos.

METODO

Los datos de los expedientes clínicos se concentraron en una hoja de recolección de datos, en la que se incluyó: nombre, cédula, edad, sexo, síndromes iniciales y fecha de inicio de los mismos, localización y características del tumor, estudios de laboratorio y gabinete con fechas y hallazgos importantes en los mismos. Estado clínico al momento del diagnóstico, fecha de realización del diagnóstico histopatológico, fecha de la intervención quirúrgica, fecha del inicio del tratamiento, variedad histológica, medicamentos y dosis administrados, estado del paciente al inicio del tratamiento, presencia de metástasis al diagnóstico, al inicio, durante y después del tratamiento, fecha de la última consulta y/o internamiento y observaciones.

METODO ESTADISTICO

Todas las variables captadas se analizaron con estadística descriptiva. La probabilidad de supervivencia se calculó de acuerdo al método no paramétrico de "Kaplan y Meier" (23) y la comparación entre las curvas de supervivencia con el método de "Mantel-Haenszel".

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

No se utilizó ningún material que no estuviera disponible en la Unidad, por lo que no se requirió de financiamiento.

CONSIDERACIONES ETICAS

No se requirió autorización para el estudio por parte de los padres, ya que se trabajó con expedientes clínicos y los datos obtenidos se manejaron en forma confidencial y solo se utilizaron para fines del estudio. El tratamiento del paciente previamente establecido, no se modificó para este estudio.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre los años de 1966 a 1980, ingresaron al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico la Raza 56 pacientes con Sarcoma Osteogénico, de los cuales se revisaron los expedientes clínicos de 50 pacientes (88.2%) y los restantes 6 pacientes (10.6%) no se incluyeron por no haber encontrado sus expedientes en el Archivo Clínico.

De los 50 casos estudiados, se encontraron 21 pacientes del sexo femenino (42%) y 29 pacientes del sexo masculino (58%), con una relación M:F de 0.83:1 (Cuadro 1, Fig. 1).

La distribución de acuerdo a grupos de edad reportó una mayor frecuencia en el intervalo de 10 a 14 años, en el cual se encontraron 33 pacientes (66%), siguiendo en frecuencia el intervalo de 5 a 9 años, con un total de 15 pacientes (30%); se encontró solo un paciente en los intervalos de 0 a 4 años y en el de 15 a 19 años (2%). El rango de edad fue de 4 a 15 años con una media de 11 ± 2.66 años (Cuadro 2, Fig. 2). De los pacientes más pequeños cabe mencionar el caso de una niña de 4 años de edad, de la cual ignoramos su estado actual ya que se dio de alta voluntaria y el caso de una niña de 6 años con Sarcoma Osteogénico de órbita izquierda postirradiación, siendo el antecedente de haberle diagnosticado al año de edad Retinoblastoma de ojo izquierdo, manejado con enucleación y radioterapia, permaneciendo en control y vigilancia con buen estado general y sin evidencia de actividad tumoral hasta los seis años de edad, tiempo en el cual se diagnosticó el Sarcoma Osteogénico, recibiendo cinco ciclos de quimioterapia con Cisplatino presentando nefrotoxicidad a este, siendo necesario cambiar manejo por Methotrexate solo por 6 ciclos, pues presentó progresión importante del tumor primario falleciendo a los 12 meses.

La localización del Sarcoma Osteogénico como tumor primario fue: 30 casos en femur (60%), siete casos en tibia (14%), un caso en parrilla costal, cubito, órbita, humero y cuerpos vertebrales (2%). (Cuadro 3, Fig. 3 y 4).

De los 50 pacientes estudiados se encontraron ocho casos (16%) con presencia de metástasis al momento del diagnóstico, 41 casos (82%) no tuvieron evidencia de metástasis al momento del diagnóstico y en un paciente (2%) fue dudosa la presencia de metástasis (Cuadro 4 y Fig. 4), siendo los sitios

mas frecuentes de metástasis a nivel pulmonar y oseo (Fig. 4).

Del estado actual de acuerdo a la variedad histológica se encontró lo siguiente: 10 casos de variedad Osteoblástica (21%), de los cuales dos se encuentran en vigilancia, dos en quimioterapia (Q), tres fuera de tratamiento oncológico (FTO), dos defunciones y un caso perdido. De la variedad Condrolástica se encontraron cinco casos (11%) y de ellos dos están en vigilancia, uno en Q, uno FTO y uno perdido. Se encontraron tres pacientes con variedad histológica mixta (6%), de los cuales uno está en vigilancia, uno FTO y una defunción. Solo se presentó un caso con variedad Telangiectásica (2%), estando actualmente FTO. La mayor parte de los casos se encontraron en el grupo no clasificado, haciendo un total de 31 pacientes (62%), estando actualmente 13 casos FTO, cinco en vigilancia, cuatro en Q, cuatro defunciones y tres perdidos. Encontrando en total que la variedad de no clasificados fue mas frecuente, con 31 pacientes (62%), siguiendo en frecuencia las Osteoblásticas con 10 pacientes (21%), el Condrolástico con cinco casos (11%), la variedad Mixta con tres casos (6%) y finalmente la variedad telangiectásica con un solo caso (2%) (Cuadro y Fig. 5).

El estado actual de los 31 pacientes estudiados es el siguiente: 18 casos (58%) se encuentran FTO, 10 casos (32%) en vigilancia, siete casos (23%) fallecieron, siete casos (23%) actualmente se encuentran en Q, seis casos (19%) abandonaron el tratamiento y dos casos (6%) solicitaron alta voluntaria (Cuadro y Fig. 6).

La quimioterapia utilizada en cada paciente se decidió en sesión interna del Servicio de Oncología Pediátrica de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico, a la toxicidad a los medicamentos y al estado clínico del paciente. Con respecto al tratamiento inicial (Tratamiento I), se utilizó Cisplatinato-Idrato de Pirarubicina (CIP) mas irinotecano (A-driamicina o Epirubicina) en ciclos de cada tres semanas, aplicando el irinotecano (IRI o IPI) una semana despues del CIP, con duración total de un año (Cuadro 7), cambiando a fluorouracilo u metotrexato y rescate con acido fólico (Tratamiento II) ante la presencia de recada (considerandose ésta ante la presencia de metástasis, incremento de sus mismas o casos de actividad tumoral en el sitio del primario), o por presencia de toxicidad

al CDD (nefrotoxicidad, ototoxicidad, reacciones dérmicas) (Cuadro 8), así mismo se cambió el esquema de tratamiento I por el de Bleomicina, Ciclofosfomida y Acirnamicina D (BCD) (Tratamiento III), aplicado cada dos semanas en aquellos pacientes con efectos tóxicos secundarios o resistencia a los dos tratamientos previos (Tratamiento I y II) (Cuadro 9).

Revisando sus efectos de toxicidad secundarias a sus esquemas quimioterápicos, se encontró una mayor frecuencia de nefrotoxicidad secundaria al CDD en 14 pacientes (28%), siguiéndole en frecuencia la ototoxicidad que se presentó en tres pacientes (6%) y finalmente reacciones alérgicas en dos pacientes (4%). Todas estas reacciones obligaron a cambiar el tratamiento I por el Tratamiento II, encontrándose como efecto tóxico más frecuente para éste, hepatotoxicidad en cuatro pacientes (8%) y depresión severa de médula ósea en dos pacientes (4%), éstos pacientes presentaron inicialmente nefrotoxicidad por CDD, siendo necesario cambiar a Metotrexate a dosis altas por dos ciclos presentando entonces depresión severa de médula ósea falleciendo secundariamente, sin haber presentado metástasis (Cuadro 10). Tres pacientes (6%) no recibieron quimioterapia ya que se dieron de alta voluntaria y en 26 pacientes (52%) no se presentó ninguna reacción tóxica.

En sus pacientes con Sarcoma Osteo,génico la probabilidad de sobrevida total encontrada fue del 50% a los 12 meses ya que se presentó un descenso importante en la curva desde los dos primeros meses después del diagnóstico histopatológico al presentarse una defunción, nuevamente a los cuatro meses descendió con dos defunciones, descendiendo aún más a los 7 meses con cuatro defunciones. Posteriormente se presentaron una, tres, cuatro y tres defunciones a los nueve, 11 y 12 meses respectivamente, lo que condicionó el descenso tan brusco de la curva estabilizándose a los 24 meses en un 30% (Gráfico 1).

La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad encontrada fue del 30% a los 12 meses, con un descenso importante por la presencia de recaídas en dos pacientes desde el primer mes a pesar de haberse iniciado tratamiento con CDD, posteriormente el descenso se hizo más importante en el segundo, cuarto y decimo segundo mes, con la presencia de tres, cuatro y nueve - mente cuatro recaídas respectivamente, estabilizándose la curva en 21% a los 22 meses, permaneciendo sin cambios hasta los 36 meses (Gráfica 2).

Al analizar la supervivencia total a 5 años en los pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico y, de los pacientes con la presencia de ellas, se encontró mayor supervivencia en los pacientes sin metástasis, con un 54% a partir de los 29 meses en contraste con 29% de los pacientes con metástasis al momento del diagnóstico, con una diferencia porcentual del 11% a favor de los pacientes sin metástasis, sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa encontrándose una $p > 0.05$, con su prueba no paramétrica de Mantel-Haenszel. (Gráficas 3 y 4).

DISCUSION

De los resultados obtenidos en el presente estudio de 50 pacientes con Sarcoma Osteoquímico, se encontró una discreta prevalencia en el sexo femenino, con 54% contra 46% en el sexo masculino, discrepando con las diversas series reportadas en la literatura, en donde se menciona que es ligeramente más frecuente en el sexo masculino que en el femenino (1,2,3).

La mayor frecuencia se encontró en el grupo de edad de 10 a 14 años, lo cual está acorde con los reportes de la literatura (1,2,3), con un rango de 4 a 15 años.

Del sitio de localización del tumor primario, continúan siendo las zonas de más rápido crecimiento del esqueleto, siendo el más frecuente, el igual que lo reportado en la literatura (1,2), el tercio distal de femur, -tercio proximal de tibia y en menor gradoparrilla costal, cubito, omóhala y humero así como en cuerpos vertebrales.

De su variedad histológica se encontró una mayor frecuencia para el Osteoblastico (20%), siguiendo en frecuencia el Condroides (10%) y en 31 pacientes (62%) no pudo ser clasificada su variedad histológica. Estos datos son similares a los reportados mundialmente, encontrándose con mayor frecuencia la variedad Osteoblastica en un 55%, posteriormente el Condroides en un 23%, el Fibroblástico en 11%, el Tetrastictico en el 6% y un 13% fueron casos no clasificados (21,22).

La mayor parte de los pacientes (82%) no presentaron metástasis al momento del diagnóstico, sin embargo muy probablemente si presentaron micro-metástasis, ya que se evidencian en forma muy temprana como se vio en la curva de supervivencia para pacientes libres de enfermedad. En ocho pacientes (16%) se encontraron metástasis pulmonares y óseas al momento del diagnóstico, datos semejantes se encuentran en diversos estudios, en donde se reporta un mayor porcentaje (89%) para los pacientes sin evidencia de metástasis al diagnóstico y un 11% para aquellos con metástasis pulmonares y óseas al momento del diagnóstico (22).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia total a 5 años en los pacientes con metástasis y sin metástasis al momento

to del diagnóstico, lo cual corrobora los datos reportados en otras series, mencionándose que la presencia de metástasis al momento del diagnóstico no se considera un signo pronóstico, aunque sí está fuertemente correlacionado con un mal pronóstico correlacionado con otros factores (22).

La probabilidad de supervivencia total a los 12 meses en nuestros pacientes es del 54%, decreciendo hasta llegar al 30% a los 56 meses, encontrando que prácticamente es la misma reportada en la literatura a 5 años, de 21 a 40% (1); no así la supervivencia libre de enfermedad, encontrando que en nuestro estudio es del 30% a los 12 meses y del 20%, a los 56 meses, contra un 30% hasta 56% a 5 años (8,64), lo cual probablemente está influido por el mayor tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas a la realización del diagnóstico histopatológico y el que en varias ocasiones los pacientes no aceptan la cirugía radical, abandonando el tratamiento y reingresando con progresión importante del primario, retrasando el inicio del manejo quirúrgico y quimioterápico. Así mismo existen otros factores que tienen significado en el pronóstico, como son: la edad del paciente, la localización del tumor, el tipo histológico, por lo tanto la estimación de la supervivencia en el Sarcoma Osteogénico es un problema multifactorial (22).

Los progresos para la curación del Sarcoma Osteogénico, han permanecido en controversia debido a las estadísticas de supervivencia cambiantes con los diversos esquemas de IF y la cirugía agresiva.

La metastectomía pulmonar, específicamente resección en cuña de las metástasis, ha sido usada con incrementada frecuencia y exitosamente en los últimos 15 años. El pronóstico para pacientes con metástasis varía de institución a institución, sin embargo los resultados dependen de las medidas quirúrgicas utilizadas, de la reseccabilidad de los sitios de las metástasis (unilateral, bilateral, sitios extrapulmonares), tiempo del diagnóstico al desarrollo de las metástasis, presencia o ausencia de invasión al canal vascular, infiltración al hilio o satelitosis y disponibilidad de agentes quimioterápicos efectivos para el tratamiento de las micrometástasis remanentes.

Algunas revisiones han visto la falla de la quimioterapia adyuvante para prevenir el desarrollo de metástasis, como indicación de regímenes insu-

ficientemente a resivos. Sin embargo debemos tener en mente la morbilidad asociada al uso de los agentes quimioterápicos, incluyendo la morbilidad después de altas dosis de Methotrexate (complicaciones gastrointestinales, renal, hepática, de médula ósea e infecciosas) y Antrocíclicos (ADR o EPI) asociada con cardiopatía, falla cardíaca. La toxicidad por CDDP ha incluido daño renal permanente y pérdida de la audición..

Los cambios enfocados al tratamiento del Sarcoma (osteo,énico, en los últimos 15 años han incitado controversias acerca de la posibilidad de mejorar los resultados en la sobrevida de la quimioterapia adyuvante.

CONCLUSIONES

- 1.- El Sarcoma Osteoendocrítico es el tumor óseo primario más frecuente en los adolescentes.
- 2.- En esta revisión se encontró con más frecuencia en el sexo femenino que en el masculino, discrepando con los reportes de la literatura mundial, mencionándose que es ligeramente más frecuente en el sexo masculino que en el femenino.
- 3.- La localización más frecuente es en las zonas de más rápido crecimiento del esqueleto, como son el tercio distal de fémur y el proximal de tibia.
- 4.- Las metástasis continúan siendo tempranas, preferentemente pulmonares y secundariamente óseas.
- 5.- La histología más frecuente y más agresiva es la variedad Osteoblástica.
- 6.- En nuestro estudio, la probabilidad de sobrevida total a 5 años es prácticamente igual a la reportada en la literatura, no así la sobrevida libre de enfermedad, la cual es menor influyendo varios factores como: edad, localización del tumor, tiempo transcurrido del inicio de síntomas al inicio del tratamiento, presencia de metástasis y manejo de QT.
- 7.- A pesar del uso de QT adyuvante para pacientes con Sarcoma Osteoendocrítico, no todos los pacientes sobreviven al tumor o a su tratamiento, la mayoría de nuestros pacientes en quienes se desarrollan metástasis, fallecen como consecuencia de éstas a pesar de tratamiento quirúrgico o quimioterápico agresivo.
- 8.- Se debe promover un mayor conocimiento sobre esta patología para realizar un diagnóstico y tratamiento más oportuno.
- 9.- Se deben dar tratamientos nuevos para tratar de modificar la sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad, ya que los actuales parecen ser insuficientes.
- 10.- No hubo diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de sobrevida entre los pacientes con metástasis y sin ellas al momento del diagnóstico.

RESUMEN

En un estudio retrospectivo de 50 pacientes con Sarcoma Osteo genico, tratados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, de 1986 a 1990, se encontró una mayor prevalencia en el sexo femenino, con predominio en el intervalo de edad de 10 a 14 años, con una frecuencia de presentación predominantemente en fémur. Se encontró que la variedad histológica más frecuente y más agresiva es la Osteoblasti- ca.

La probabilidad de supervivencia total a 5 años, estimada por el método no paramétrico de "Kaplan y Meier", fue del 50% a los 12 meses, descendiendo a un 30% a los 60 meses y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue de 30% a los 12 meses y de 21% a los 60 meses.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de supervivencia ($p > 0.05$) entre los pacientes con metástasis y sin ellas al momento del diagnóstico.

DISTRIBUCION POR SEXO EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO

SEXO	NUMERO DE PACIENTES	%
MASCULINO	23	46
FEMENINO	27	54
TOTAL	50	100

RELACION M:F = 0,85:1

CMDRD /

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO

EDAD	NUMERO DE PACIENTES	%
0 - 4	1	2
5 - 9	15	30
10 - 14	33	66
15 - 19	1	2
TOTAL	50	100

$\bar{X} = 11 \pm 2.05$ años
RANGO = 4 - 15 años

CUADRO 2

**LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMARIO EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO**

LOCALIZACION	NUMERO DE PACIENTES	%
FEMUR	38	76
TIBIA	7	14
NUMERO	1	2
CUBITO	1	2
PARRILLA COSTAL	1	2
CUERPOS VERTEBRALES	1	2
ORBITA	1	2
TOTAL	50	100

CUADRO 3

PRESENCIA DE METASTASIS AL DIAGNOSTICO EN 50
 PACIENTES CON SARCOMA OSTEOGENICO

	NUMERO DE PACIENTES	%
CON METASTASIS	8	16
SIN METASTASIS	41	82
QUIROSA	1	2
TOTAL	50	100

VARIEDAD HISTOLOGICA EN 50 PACIENTES CON
SARCOMA OSTEOGENICO

	DEF. %	FTO %	CF %	VIG %	ALTA VOL. %	ABAND. %	TOT %
CONDROBLASTICO	-	1 20	1 20	2 40	-	1 20	5 100
OSTEOBLASTICO	2 20	3 30	2 20	2 20	-	1 10	10 100
TELANGIECTASICO	-	1 100	-	-	-	-	1 100
MIXTO	1 33.3	1 33.3	-	1 33.3	-	-	3 100
NO CLASIFICADO	4 12.9	13 41.3	4 12.4	5 16.1	2 6.45	3 9.68	31 100
TOTAL	7	19	7	10	2	5	50

MIXTO: OSTEOBLASTICO + CONDROBLASTICO (1)
OSTEOBLASTICO + ANGIOBLASTICO (1)
CLASICO + CONDROBLASTICO (1)

ESTADO ACTUAL DE 50 PACIENTES CON
SARCOMA OSTEOGENICO

	NUMERO DE PACIENTES	%
F.T.O.	18	36
VIGILANCIA	10	20
DEFUNCION	7	14
Q.T.	7	14
ABANDONO	6	12
ALTA VOLUNTARIA	2	4
TOTAL	50	100

CUADRO 6

TREATMENT 1
CDDP + ANTRACICLICO

No. DIA	0 7 21 28
CDDP (120 mg/m ² sc)	↓		↓	
ANTRACICLICO ADR (50mg/m ² sc) EPI (60mg/m ² sc)		X		X

*** CDDP : (Cis-Diamine-Dichloroplatinum (Cis-platino))
 EPI : Epirubicina
 ADR : Adriamicina

TREATAMIENTO II
MTX ND

NO. DIA	0	21
MEDICAMENTO		
MTX		
8 - 16 gr./m ² dc	X	X

"" MTX : AMEPTOPTERINA = METHOTREXATE
ND : MEGADOSIS

CUADRO 8

TACTAMENTO III
BLEO + CFA + AND

NO. DIA	0	1	14	15
MEDICAMENTO						
BLEORUCINA (12 mg/m ² sc)	X	X		X	X
CICLOFOSFAMIDA (600 mg/m ² sc)	X	X		X	X
ACTINORUCINA D (15 mcg/Kg.)	X	X		X	X

"" BLEO = BLEORUCINA
CFA = CICLOFOSFAMIDA
AND = ACTINORUCINA D

REACCIONES DE TOXICIDAD EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO

MEDICAMENTO	TOXICIDAD	NUMERO DE PACIENTES	%
<i>CCDP (Cis platino)</i>			
	NEFROTOXICIDAD	14	28
	OTOTOXICIDAD	3	6
	REACCIONES ALER GICAS	2	4
<i>METHOTREXATE</i>			
	HEPATOTOXICIDAD	4	8
	DEPRESION SEVERA MEDULA OSEA	2	4
SIN REACCIONES		26	52
TOTAL		51	102

** Hubo pacientes que presentaron una o más (2)
reacciones de toxicidad.

DISTRIBUCION POR SEXO EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO

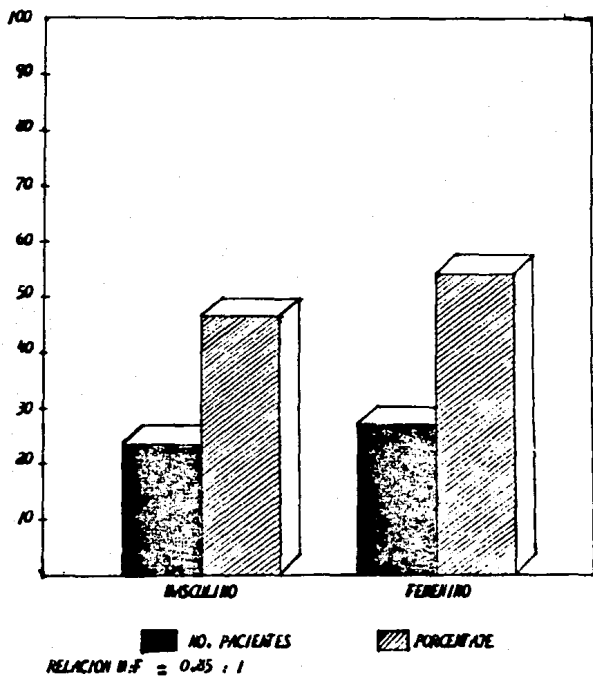
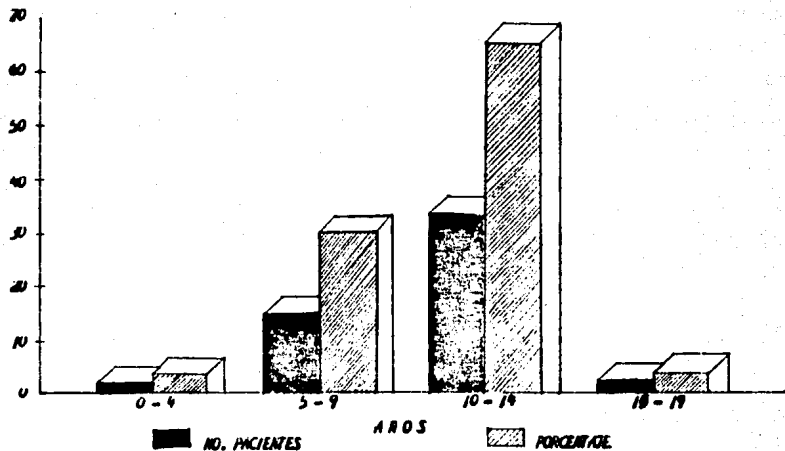


FIGURA 1

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO



$\bar{X} = 11 \pm 2.08$ años
RANGO = 4 - 15 años

-FIGURA 4

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMARIO EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO

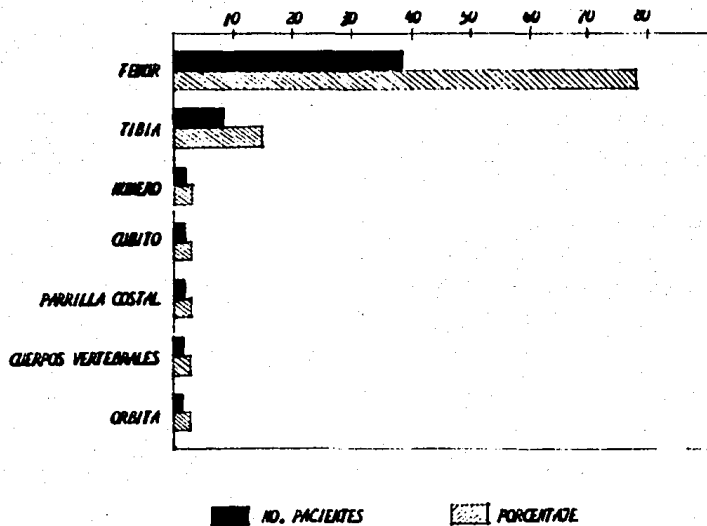
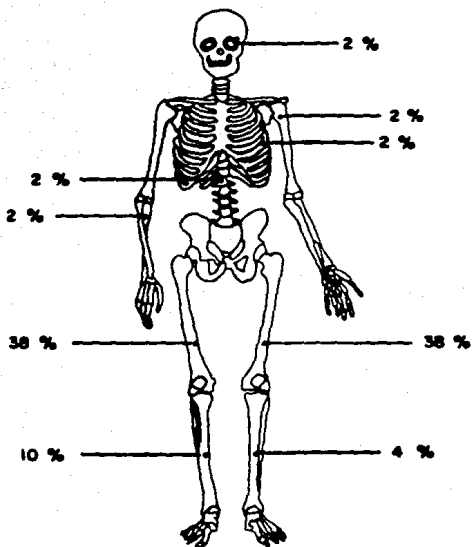


FIGURA 3



LOCALIZACION DEL TUMOR
 PRIMARIO
 EN 50 PACIENTES CON SARCOMA OSTEDGENICO

Fig. 3 A

PRESENCIA DE METASTASIS AL DIAGNOSTICO EN 50
PACIENTES CON SARCOMA OSTEOGENICO

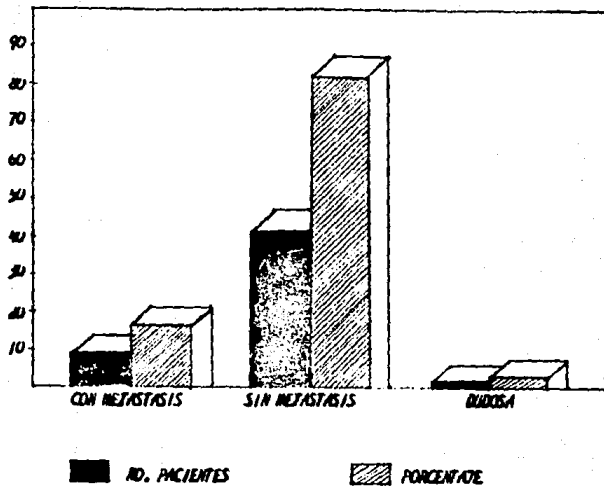
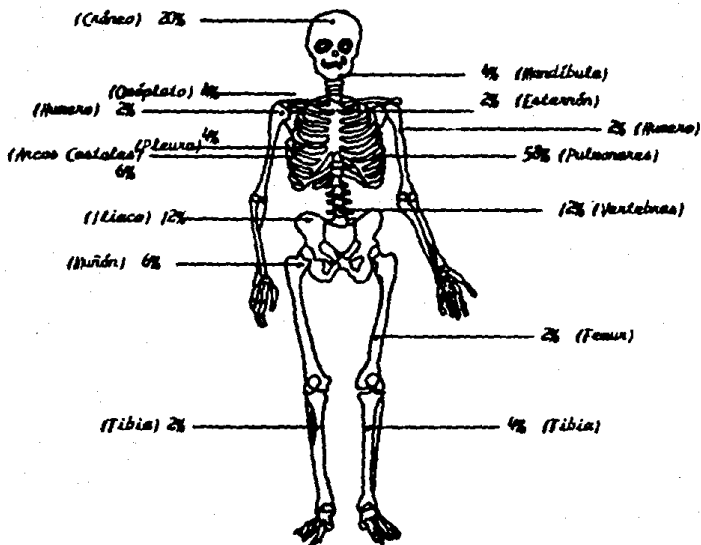


FIGURA 4

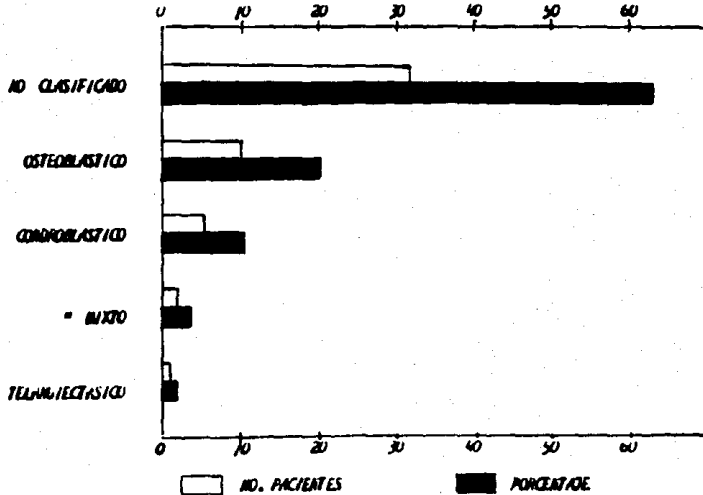
FIG. 4 A



LOCALIZACION DE LAS METASTASIS EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO

^{***} Algunos pacientes presentaron
dos o más sitios de metástasis.

VARIEDAD HISTOLOGICA EN 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO



MIXTO: OSTEOBLASTICO - CONDROBLASTICO (1)
 OSTEOBLASTICO - ANGIOBLASTICO (1)
 CLASICO - CONDROBLASTICO (1)

FIGURA 5

ESTADO ACTUAL DE 50 PACIENTES
CON SARCOMA OSTEOGENICO

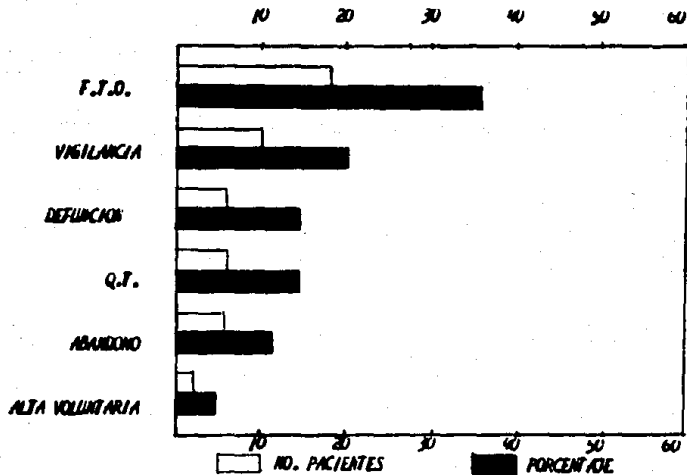
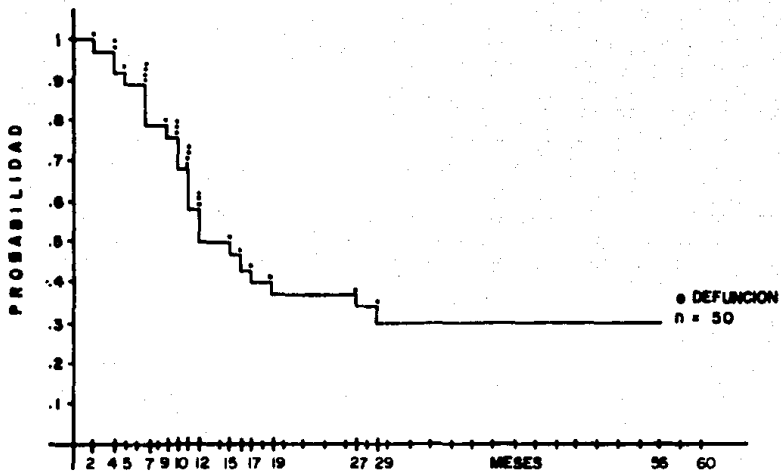
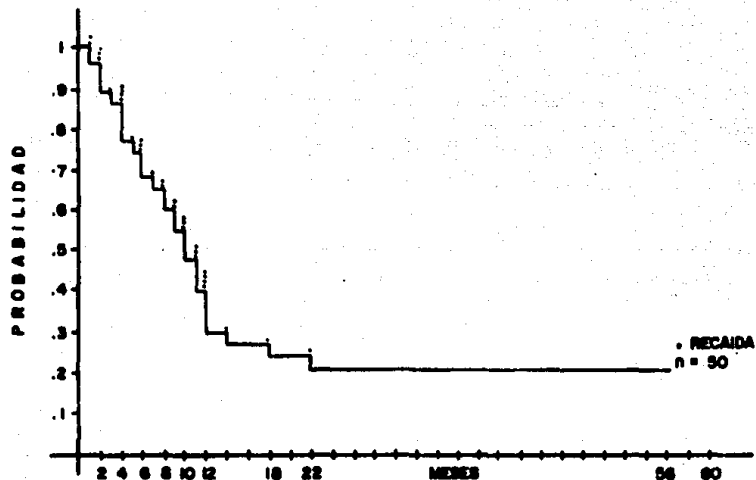


FIGURA 6



SOBREVIDA TOTAL A 60 MESES EN 50
PACIENTES CON SARCOMA OSTEOGENICO

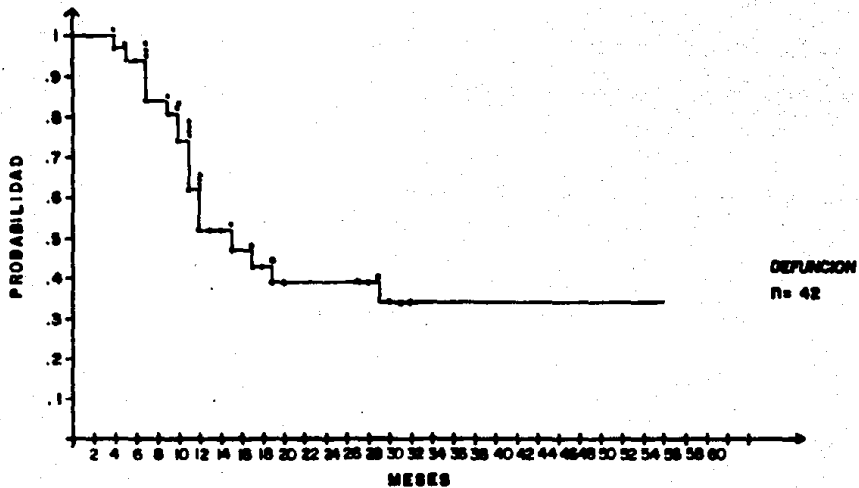
GRAFICA I



**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 60 MESES EN 50
PACIENTES CON SARCOMA OSTEOGENICO**

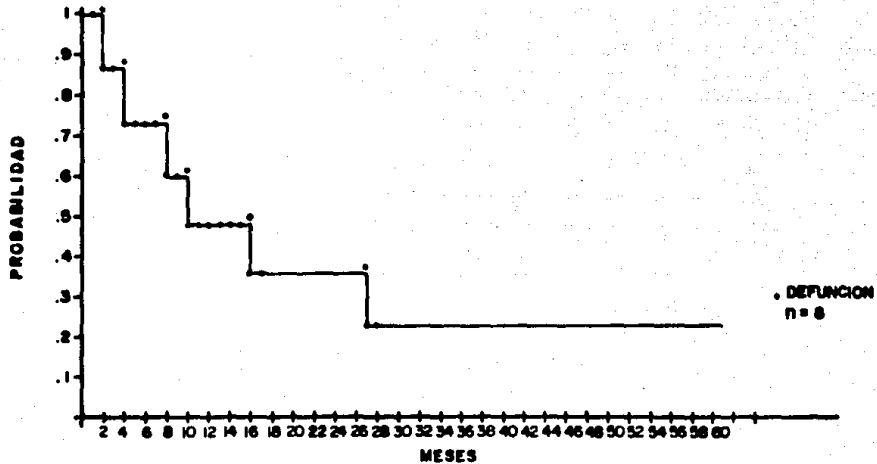
GRAFICA 2

GRAFICA 3



SOBREVIDA TOTAL A 60 MESES EN 42
PACIENTES CON SARCOMA OSTEOGENICO SIN METASTASIS

GRAFICA 4



SOBREVIDA TOTAL A 60 MESES EN 8
PACIENTES CON SARCOMA OSTEOGENICO CON METASTASIS

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bode U; Levin SA: The biology and management of Osteosarcoma. En Levin A: Cancer in the young. New York, Masson Publishing USA INC. 1982; 575-98.
- 2.- Jaffe N: Advances in the management of malignant bone tumors in children and adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 801-809.
- 3.- Tachdjian MO: Problemas Ortopédicas en la Infancia. En Rudolph MA; Hoffman EJ: *Pediatrics*. Ed. Labor S.A. Barcelona. 1985; 1925-1946.
- 4.- Huth JF; Eilber FR: Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity, strategies for treatment of metastases. *Arch Surg* 1989; 124: 122-6.
- 5.- Meyer HW; Schell JM; Kumar M et al: Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma. An analysis of prognostic indicators of survival. *Cancer* - 1987; 59: 374-379.
- 6.- Sutow WW; Herson J; Pérez C: Survival after metastasis in osteosarcomas. *C.I. Monogr* 1981; 56: 227-231.
- 7.- Beattie E: Surgical treatment of pulmonary metastases. *Cancer* 1984; 54: 2729 - 2731.
- 8.- Pratt CB; Champion JE; Fleming ID et al: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. *Cancer* 1990; 65: 439-445.
- 9.- Souhami RL: Chemotherapy for osteosarcoma. *Br. J. Cancer* 1989; 59: 147-148.
- 10.- Gill M; Mc Carthy M; Murrella T; Silcocks P: Chemotherapy for the primary treatment of osteosarcoma: population effectiveness over 20 años. *Lancet* 1988; 1 (8587): 689-92.
- 11.- Jaffe N; Finci E; Trajnyis D; Bishop Y: Adjuvant methotrexate and citrovorum factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 994-997.
- 12.- Jaffe N; Paed U; Farber S; Trajnyis D et al: Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer* 1973; 31: 1307-1313.
- 13.- Edmonson JH; Green SJ; Ivers JC et al: A controlled pilot study of high dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 152-156.
- 14.- Jaffe N; Resa R; Farave Y et al: Control of primary osteosarcoma with chemotherapy. *Cancer* 1985; 56: 461-466.

- 15.- Jaffe N; Krupp J; Churny PV et al. Osteosarcoma; Intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diamine-dichloroplatinum II (CIP). *Cancer* 1983;51:402-407.
- 16.- Jaffe N; Robertson R; Conyin A et al. Superiority of intra-arterial (IA) cisdiaminedichloroplatinum II (CIP) over high dose methotrexate with citrovorum factor "rescue" (MTX-CF) in the treatment of primary osteosarcoma. *Proc. A.A.C.R.*;25:170. 1984.
- 17.- Rosen G; Tan CH; Sannaratchai A; Beattie EJ; Hurovitz R; Murphy III. The role for multiple drug chemotherapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1975;35:930-945.
- 18.- Ettinger LJ; Douglas HO; Higby DJ et al. Adjuvant adriamycin and cis-diaminedichloroplatinum (cis-platinum) in primary osteosarcoma. *Cancer* 1981 47:248-254.
- 19.- Steina KC; Hochmanberry KJ; Hanelson J; Miran D; Falletta JM. Systemic doxorubicin and intraarterial cisplatin preoperative chemotherapy plus postoperative adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma. *Cancer* 1989;63:848-853.
- 20.- Havre S; Solheim O. The prognosis in osteosarcoma; Norwegian National Data. *Cancer* 1981;48:1719-1723.
- 21.- Mahley JT; Krailo M; Eitel J; et al. The relationship of various aspects of surgical management to outcome in childhood nonmetastatic osteosarcoma; a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr Surg* 1988 23:146-151.
- 22.- Bentzen SM; Poulsen HS; Kaas S; et al. Prognostic factors in osteosarcomas. a regression analysis. *Cancer* 1988;62:194-202.
- 23.- Kaplan EL; Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457.
- 24.- French Bone Tumor Study Group. Age and dose of chemotherapy as Major Prognostic factors in a trial of adjuvant therapy of osteosarcoma combining two alternating drug combinations and early prophylactic lung irradiation. *Cancer* 1988;61:1304-1311.