

TESIS SIN PAGINACION

11237
9-B
2 eje.



MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
HOSPITAL DE PEDIATRIA

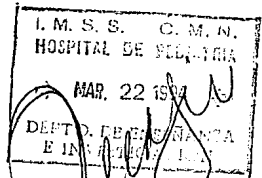
"EVOLUCION Y TRATAMIENTO DE NIÑOS CON SARCOMA OSTEOGENICO
ESTUDIO PRELIMINAR"

TUTOR
DR. HUGO RIVERA MARQUEZ

ASESOR METODOLOGICO
DRA. HORTENSIA REYES MORALES

TESISTA
DR. JOSE MARTIN ARROYO VARGAS

MARZO 1992



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



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.

A MIS PADRES:

Por al amor que me prodigaron

A MIS SUEGROS:

Por su apoyo firme y desinteresado

A MARILYN MI ESPOSA

Motivo de amor, fortaleza y entusiasmo por vivir y mejorar en todos los aspectos de la vida.

A PEDRO ANTONIO MI HIJO:

Por ser fuente inagotable de alegría y ánimo por esforzarme a mejorar cada momento.

GRACIAS

O B J E T I V O S:

- 1.- CONOCER LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON SARCOMA OSTEOGENICO, TRATADOS EN NUESTRO HOSPITAL.
- 2.- EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ONCOLOGICO ESTABLECIDO.
- 3.-CONOCER LOS EFECTOS TOXICOS MAS FRECUENTES QUE SE PRESENTAN EN NUESTROS PACIENTES CONDICIONADOS POR LA QUIMIOTERAPIA.

A N T E C E D E N T E S:

El sarcoma osteogénico es un tumor primario de hueso, derivado del mesenquima primitivo formador de hueso se caracteriza por la producción de tejido osteoide o hueso inmaduro y la proliferación maligna de la célula fusiforme del estroma. (1)

Ocupa el sexto lugar en frecuencia de las neoplasias en los niños de los Estados Unidos de Norteamérica y es la tercera causa más frecuente de neoplasias en adolescentes y adultos jóvenes después de las Leucemias y los Linfomas. (1)

La mitad de los tumores primarios de hueso en edad pediátrica son malignos y de estos el sarcoma osteogénico ocupa el 60%, en las dos primeras décadas de la vida. (1)

En nuestro Hospital el sarcoma osteogénico es la neoplasia primaria de hueso que más frecuentemente atendemos, y ocupa el 13.3% de los pacientes tratados en el Servicio de Oncología Pediátrica durante 1990.

El osteosarcoma afecta más frecuentemente la porción metafisiaria de los huesos de más rápido crecimiento en la niñez y adolescencia, fémur distal, tibia proximal, y húmero proximal.

(1)

Se han definido por Dahlin (4), tres variedades de sarcoma osteogénico en base a la diferenciación predominante de las células tumorales; el 50% de los casos se presenta con abundante producción de osteoide y se ha denominado como osteoblástico, en cerca del 25% de los casos la diferenciación predominante es hacia cartilago, por lo que se conoce como condroblástico, y finalmente cuando la imagen semeja fibrosarcoma y tiene mínima cantidad de osteoide se denomina fibroblástico.

(1)

Existe otra variedad poco frecuente (cerca del 3% de todos los osteosarcomas (1) la variedad telangiectásica, cuya imagen histológica es de espacios dilatados ocupados con sangre y tejido necrótico con tumor viable confinado a la periferia de la lesión.

(4)

Bentzen (5) mediante un análisis de regresión, ha postulado índices pronósticos en función de la variedad histológica y sitio primario de la enfermedad.

Los divide en tres grupos diferentes:

A) Buen pronóstico. Localización distal en extremidades tiempo de evolución al diagnóstico menor de 6 meses, edad de 25 años, variedad fibroblástico, con una sobrevida estimada de 79% a los 10 años. (5)

B) Pobre pronóstico. Localización central o fémur proximal, diagnóstico retrasado, edad 60 años, variedad Osteoblástico, sobrevida estimada de 8% a los 10 años. (5)

C) Caso típico. Localización en extremidades, diagnóstico oportuno o corto retraso, edad menor de 25 años, variedad osteoblástico sobrevida estimada de 29% a los 10 años (5).

En estudios más recientes con nuevas modalidades de tratamiento se han agregado otros factores pronósticos, como son: sexo masculino, necrosis tumoral mínima inducida por quimioterapia preoperatoria y variedad osteoblástico, y estos son factores predictivos de recurrencia (6),(7).

Los factores predictivos de muerte fueron: sexo masculino y gran tamaño tumoral (diámetro mayor de 15 cms, tiene 3.4 veces más riesgo de muerte). (6)

El sarcoma osteogénico es una neoplásia relativamente resistente a los agentes quimioterapéuticos, y sólo 3 medicamentos han demostrado efectividad: ADRIAMICINA, CISPLATINO y altas dosis de METHOTREXATE; IFOSFAMIDA es un medicamento efectivo que se ha agregado en el manejo de esta neoplásia y los resultados actuales son valorables por el corto tiempo de su aparición en el uso clínico. (8)

Otra variedad de tratamiento oncológico es la radioterapia, este se ve limitado dado que las dosis de radiación de 6000 cGy o menores se han asociado sólo con control transitorio del tumor.

Se ha demostrado que son necesarias dosis de 8000 cGy o mayores para el control de la enfermedad local.

Sin embargo, estas dosis producen daño importante a los tejidos circundantes a la lesión lo que limita su utilización clínica.

(1)

La cirugía sigue siendo la primera opción terapéutica para el manejo del tumor primario localizado en extremidades, observando como requisito indispensable la remoción del tumor macroscópico y microscópicamente, para garantizar un manejo adecuado.

La amputación o desarticulación es la técnica quirúrgica tradicional que permite la remoción de toda la lesión, con márgenes claros, lo que proporciona un apropiado y durable control de la enfermedad en la mayoría de los casos. (1)

En la actualidad con el uso de técnicas diagnósticas más avanzadas para el diagnóstico como son Tomografía Computada (TAC) y la imagen de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que permiten una mejor definición de la lesión y de la extensión regional del tumor ha dado la oportunidad de mejorar la selección de pacientes para tratamiento quirúrgico de preservación de la extremidad. (10), (11).

Siendo necesario garantizar un margen de seguridad de tejido sano de aproximadamente 6 a 7 cms por arriba de la lesión tumoral detectada por TAC o RMN, de la extensión medular del tumor, con lo cual se mejoran los resultados de la cirugía ablactiva. (12) Esta técnica y la amputación o desarticulación de la extremidad son tratamientos iniciales en los tumores no metastásicos.

En la actualidad el uso de quimioterapia intraarterial con Cisplatino preoperatorio ha mejorado los resultados de la cirugía de preservación de la extremidad. (13) y aún más agregando tratamiento sistémico preoperatorio seguido de quimioterapia postoperatoria con ADRIAMICINA y CISPLATINO, han mejorado la sobrevida de los pacientes tratados con cirugía de preservación de la extremidad. (14).

En el momento actual no contamos con los medios suficientes para intentar tales modalidades de tratamiento, por lo que será necesario esperar futuras evaluaciones de los grupos internacionales, para poder garantizar tal medida como el tratamiento de elección para el sarcoma osteogénico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Es una de las neoplasias malignas más agresivas donde la sobrevida a cinco años se reporta del 35% (15) al 66% (16) según las diferentes series, es necesario conocer nuestra propia experiencia y evaluar la respuesta clínica al tratamiento establecido, en nuestro hospital.

JUSTIFICACION:

Por lo anteriormente señalado, conociendo nuestra propia experiencia y los resultados obtenidos podremos realizar ajustes a las modalidades terapéuticas que utilizamos y proponer nuevas modalidades que redunden en una mayor y mejor calidad de vida a los pacientes con este tipo de enfermedades.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaran todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de sarcoma osteogénico que son atendidos en nuestro Hospital desde el mes de julio de 1989 hasta el momento actual.

DISEÑO:

Tipo de estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, abierto.

Los pacientes serán estratificados en grupo etario y por la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Criterio de inclusión.- Todos los pacientes con diagnóstico establecido por estudio histopatológico de Sarcoma Osteogénico, sin importar la variedad histológica de que se trate.

Criterio de exclusión.- Pacientes que hubieran recibido tratamiento en otra unidad médica, con diferente modalidad de tratamiento.

RESULTADOS:

Se revisaron 23 expedientes clínicos, de pacientes captados con diagnóstico histopatológico de Sarcoma Osteogénico, se incluyen para el análisis final a 17 pacientes quienes completaron tratamiento.

De los 23 expedientes revisados se pierde una paciente durante su traslado al Hospital Magdalena de las Salinas se ignora su estado clínico, ya que no regreso al hospital. Otro paciente rechazó todo tipo de tratamiento.

De los pacientes estudiados 13 corresponden al sexo masculino (56.5%) y 10 al sexo femenino (43.4%).

Las edades fluctuaron desde 5 hasta 15 años con una media de 11.1 años.

En relación al diagnóstico existió antecedente de traumatismo directo, ya sea por caída sobre su cuerpo o trauma directo con objetos, siendo la intensidad de traumatismo de moderada a severa y estuvo presente en 11 pacientes (47.8%).

En 18 (78.2%) los signos y síntomas principales fueron:

Aumento de volumen y dolor, en 1 paciente se agrego incapacidad funcional (4.3%) y otro curso con ataque al estado general (4.3%), en 5 (21.7%) no se logró conocer antecedentes.

El tiempo de evolución previa al diagnóstico de certeza fluctuó desde 7 días hasta 10 meses con un tiempo medio de 3.24 meses.

TABLA 1.

TABLA 1
Paciente

	Sexo		Edad años	Tiempo de evolu- ción previa al Dx. meses
	M	F		
1 RRF		1	11	6
2 ZER		1	11	8
3 GAJ		1	13	6
4 GCA		1	12	1.5
5 STA		1	8	2
6 MGA		1	12	2
7 MAK		1	6	2
8 SJJ		1	5	4
9 PHM		1	14	3
10 PPE		1	12	10
11 MHR	1		15	4
12 LDE	1		11	2
13 VGA	1		14	0.25
14 VCF	1		14	2
15 AMD	1		13	2
16 FLL	1		14	4
17 GPF	1		15	3
18 RMC	1		14	5
19 GLI	1		6	1
20 HBC	1		7	5
21 RJL	1		12	2
22 GCHJ	1		10	2
23 CSG	1		7	1.5
Total	13	10	256	79.25

De acuerdo al sitio primario de la enfermedad:

Sitio afectado	No pacientes	%
Fémur derecho tercio distal	7	
Fémur izquierdo tercio distal	3	
Fémur sin especificar localización	3	
Total	13	56.5
Tibia izquierda tercio proximal	2	
Tibia izquierda tercio distal	1	
Tibia derecha tercio distal	1	
Total	4	17.3
Húmero derecho tercio proximal	2	
Húmero izquierdo	1	
Total	3	13
Radio derecho tercio distal	1	
Arcos costales 4o y 5o	1	
Columna vertebral T9-T10	1	
Total	3	13
	23	100

Los datos anteriores nos muestran que el sitio afectado con mayor frecuencia es la articulación de la rodilla en 52.17%

El hueso más afectado es el fémur.

En todos los pacientes se realizó diagnóstico de certeza mediante biopsia y estudio histopatológico.

La frecuencia por variedad histológica reportada fue:

Variedad histológica	No
Condrolástico	5
Osteoblástico y condrolástico	3
Osteoblástico	2
Telangiectásico	1
Condrolástico y fibroblástico	1
Condrolástico y osteoblástico	1
No clasificada	9
total	22

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

T R A T A M I E N T O :

Una vez establecido el diagnóstico de certeza mediante biopsia y estudio histopatológico, se ofreció tratamiento quirúrgico a saber; Desarticulación, amputación o tumorectomía, aunado a tratamiento sistémico con quimioterapia, básicamente 2 drogas fueron empleadas CDDP (Cis-diaminodicloroplatino) y ADR (Adriamicina) por falta de esta última se empleo EPI (Epirubicina).

El tiempo y número de cursos quimioterápicos fue de acuerdo a respuesta clínica y limitado por el daño renal condicionado por CDDP, siendo necesario el cambio de quimioterapia sistémica con MTX (Methotrexate) y rescate con Leucovorin. O bien por BCD (Bleomicina, Ciclofosfamida, Actinomicina D) TABLA 2

Los datos revelan que se realizó procedimiento quirúrgico en todos los casos a excepción del paciente No 12 que rechazó dicho manejo y solicitó alta voluntaria, considerandose como abandono.

La modalidad de tratamiento quirúrgico fue:

Desarticulación	11
Amputación	4
Tumorectomía	2
Total	17

Los datos de la tabla 2 muestran también que la mayoría de los pacientes desarrollaron nefrotoxicidad por CDDP, 11 pacientes 64.70%, la TABLA 3 muestra los datos:

TOXICIDAD RENAL POR CDDP (Cis-diaminodicloroplatino)

Paciente No	Ciclos No	Dosis total mg/m ² s.c.	Toxicidad renal	
			SI	NO
1	9	1 105	X	
2	4	518	X	
3	4	575	X	
4	6	816	X	
5	3	350		X
6	8	826		X
7	8	923	X	
8	5	1 038	X	
9	9	1 038	X	
10	5	608		X
11	2	240		X
13	4	461		X
14	7	654	X	
15	8	857	X	
16	9	1 252		X
17	4	502	X	
18	14	1 643	X	

Los pacientes que cursaron con lesión renal recibieron dosis mínima y máxima de 502-1643 mg/m² s.c. con dosis media de 879.15 mg/m² s.c. y con número de cursos media de 7.

Los pacientes que no tuvieron lesión renal recibieron dosis mínima y máxima de 240-1252 mg/m² s.c. con dosis media de 622.88 mg/m² s.c. y con número de cursos media de 5.

Se consideró lesión renal cuando la cifra de creatinina se elevó un 50% a la cifra original al inicio de tratamiento, acompañada de disminución en la cifra de depuración de creatinina corregida

en orina de 24 hrs a menos de 60 ml/min/1.73 m² s.c..

Un paciente cursó con ototoxicidad, paciente número 18 que recibió 14 ciclos de QT con CDDP con dosis total de 1 643 mg/m² s.c., siendo en esta serie el único caso documentado. no fue posible realizarlo en todos los pacientes por falta de recursos. Finalmente tenemos que de los 17 pacientes que completaron tratamiento y pudieron ser incluidos en al análisis final al momento de concluir el estudio, 8 pacientes 47% se encuentran sin actividad tumoral. 7 pacientes 41.17% se consideraron fuera de todo tratamiento oncológico y 2 pacientes fallecieron 11.76%.

CONCLUSIONES

La tabla 4 curva de recurrencia de Kaplan-Meier, nos muestra que existe una probabilidad de 87.5% de fallecer dentro de los primeros 12 meses de tratamiento y con un 30.55% de no tener recurrencia en el intervalo subsecuente.

En relación a la toxicidad renal por CDDP el valor de $p=0.162$ entre los 2 grupos no tiene significancia estadística, sin embargo la muestra es pequeña y deberá diseñarse un estudio que analice esta variable.

A pesar de las limitaciones por el tipo de estudio y el tamaño de la muestra, podemos consignar que el 11.6% de los pacientes fallecieron en el intervalo de menos de 6 meses y al año 52.94% se encontraron fuera de tratamiento oncológico y con alto riesgo de fallecer en breve tiempo. El hecho de que en nuestra muestra el 47.05% de los pacientes sobreviva hasta el término del estudio, alienta a continuar con mayores esfuerzos para lograr una mayor sobrevida y mejor calidad de vida.

A pesar de las limitaciones de este trabajo proponemos, dado que los resultados así lo demuestran que un tratamiento útil para un mejor control de la enfermedad sería:

Ofrecer tratamiento sistémico preoperatorio por 3 cursos con CDDP y ADR o en su defecto EPI, tratamiento quirúrgico radical, continuar con quimioterapia sistémica con CDDP y ADR-EPI, hasta completar 6 ciclos completos, ya que la media de nuestro estudio mostró que en esta dosis acumulada 600 mg/m² s.c. no provoca aún alteraciones a la función renal, y caso contrario ofrecer tratamiento alternativo con BCD que en nuestro estudio mostró el más alto índice de éxito 62.5%.

A reserva de realizar mas estudios con diseño más sólido que demuestren cual es la alternativa más apropiada, para lograr mayor número de exitos en nuestros pacientes.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Link Michael P., Eilber Frederick, Osteosarcoma in Pizzo Philip A Poplack David G. Principles an practice of Pediatric Oncology 1989: 689-711.
2. Young J. Miller R. Incidence of malignat tumors in U.S. children. J. Pediatrics 1975; 86: 254-258.
3. Price C. Primary bone-forming tumours an their relationship to skeletal growth. J. Bone Joint Surg (Br) 1958;40:574-593.
4. Dahlin D. Unni K. Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. Am J Surg Pathol 1977;1:61-72.
5. Bentzen SM. Polsen HS Kaaes S et al. Prognostic factors in osteosarcomas a regression analysis. Cancer 1988;62:194-202.
6. Petrili A. Gentil F. Epelman S. et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma Cancer 1991;68:733-737.
7. Quintana J. Beresi V. Del Pozo H. y cols. Intra-arterial cisplatin given prior to surgery in osteosarcoma: grade of necrosis and size of tumor as major prognostic factors. Am J Ped Hematol Oncol 1991;13(3): 269-273.
8. Antman K. Elias A. Dana Farber Cancer Institute estudies in advanced sarcoma. Seminars Oncology 1990;17 (Suppl 2):7-15.
9. American Cancer Society 1989. Cancer stadistic.
10. Simon MA. Current concepts review: limb salvage for osteosarcoma. J Bone Joint Surg (Am) 1988;70:307-310.
11. Oonagh M. Redmond MS. Stack J. et al. osteosarcoma: use of MR imaging and MR espectroscopy in clinical decision making. Radiology 1989;172:811-815.
12. Makley J. Ertel I. Fryer C. et al. The relationship of various aspects of surgical management to outcome in childhood nonmetastatic osteosarcoma: A report from the children cancer study group. J of Pediatric Surgery 1988;23(2):146-151.
13. Kempf R. Lowell E. Irwin M et al. limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcoma. Cancer 1991;68:738-743.
- 14 Stine KC. Hockenberry MJ. Harrelson J. Miner D. Falleta JM. Systemic doxorubicin and intraarterial cisplatin preoperative chenotherapy plus postoperative adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma. Cancer 1989;63:848-853.

15. Edmonson JH. Green SJ. Ivins JC. et al. A controlled pilot study of high dose methotrexate as post surgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. J Clin Oncol 1984;2:152-156.

16. Link M. Allen M. Goorin MD. et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med 1986;314:1600-1606.

Tabla No 2

No. TRATAMIENTO QUIRURGICO.	QUIMIOTERAPIA.	CICLOS.	DOSES TOTAL	COMPLICACIONES.	CAMBIO DE QUIMIOTERAPIA.	ESTADO CLINICO.
			mg/m ² s.c.			
1	DESARTICULACION CADERA DERECHA	CCDP EPI	9 9	1 105 665	TOXICIDAD RENAL	BCD SIN AT
2	AMPUTACION SUPRACONDILEA	CCDP EPI	4 4	518 173	TOXICIDAD RENAL HEPATOTOXICIDAD	MTX SIN AT
3	DESARTICULACION MP IZQUIERDO	CCDP EPI	4 4	575 266	TOXICIDAD RENAL	BCD SIN AT
4	DESARTICULACION MP DERECHO	CCDP EPI	6 6	816 337	TOXICIDAD RENAL	BCD FTO
5	AMPUTACION SUPRACONDILEA MP IZQ.	CCDP EPI	3 2	350 137	PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	BCD DEFUNCION
6	DESARTICULACION MP IZQUIERDO	CCDP EPI	8 8	826 444	PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	MTX LEUCOVORIN FTO
7	TUMORECTOMIA 4a y 5a ESPACIOS INTERCOSTALES	CCDP EPI	8 8	924 458	TOXICIDAD RENAL	BCD SIN AT
8	DESARTICULACION	CCDP ADR	5 5	1 038	TOXICIDAD RENAL	MTX LEUCOVORIN FTO
9	DESARTICULACION MP IZQUIERDO	CCDP EPI	9 8	1 038 523	TOXICIDAD RENAL	BCD SIN AT
10	AMPUTACION ESCAFULO- TORACICA DERECHA	CCDP EPI	5 5	608 328	PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	MTX LEUCOVORIN - BCD FTO
11	TUMORECTOMIA LAMINECTOMIA T9-T10	CCDP EPI	2 2	240 200	PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	MTX LEUCOVORIN DEFUNCION
12	RECHAZO TUDO TRATAMIENTO QUIRURGICO	CCDP EPI	2 2	230 123	NINGUNA	- ALTA VOLUNTARIA
13	AMPUTACION SUPRACONDILEA	CCDP EPI	4 4	461 184	PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	- FTO
14	DESARTICULACION MP DERECHO	CCDP EPI	7 7	654 219	TOXICIDAD RENAL	MTX LEUCOVORIN SIN AT
15	DESARTICULACION MP IZQUIERDO	CCDP ADR	8 8	857 371	TOXICIDAD RENAL	BCD FTO
16	DESARTICULACION MP DERECHO	CCDP ADR	9 8	1 252 450	NINGUNA	- SIN AT
17	DESARTICULACION MP IZQUIERDO	CCDP ADR-EPI	4 2-1	502 157	TOXICIDAD RENAL	BCD SIN AT
18	DESARTICULACION MP IZ- QUIERDO/TUMORECTOMIA PUL	CCDP ADR	14 10	1 644 528	TOXICIDAD RENAL GOTOCICIDAD HEPATOTOXICIDAD	MTX LEUCOVORIN BCD FTO

TABLA 4 Curva de recurrencia tumoral (Kaplan-Meier) del grupo total de pacientes con sarcoma osteogénico

(1)	(2)	(3)	(4)	Pi	Si
0	0	-	-	1.000	1.000
1	0 - 6	3	14	0.7857	0.7857
2	6 -12	5	9	0.4444	0.3492
3	12 -18	1	8	0.8750	0.3055
4	18 -24	0	8	-	-
5	24 -30	0	8	-	-
6	30 -36	0	8	-	-
7	36 -42	0	8	-	-
8	42 -48	0	8	-	-
9	54 -60	0	8	-	-

(1) Número de intervalo

(2) Intervalo entre recurrencia en meses.

(3) Número de recurrencias al final de intervalo

(4) Número de pacientes sin recurrencia en forma previa e inmediata al termino del intervalo

Pi Probabilidad de no tener recurrencia al finalizar el intervalo

Si Valor de la curva de de no recurrencia subsecuente al intervalo.

16

GRAFICA DE KAPLAN-MEIER RECURRENCIA TUMORAL PACIENTES SARCOMA OSTEOGENICO

