

112415

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA
ONCOLOGIA PEDIATRICA

**SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIATRICOS CON OSTEOSARCOMA
EN RELACION A LA RESPUESTA DE NECROSIS TUMORAL.**

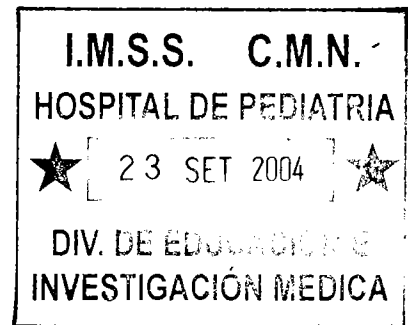
TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGIA PEDIATRICA.

PRESENTA:

Dra. Luisa Ysabel Collado Polanco
Residente 2do año de Oncología Pediátrica

Tutor:
Dr. Hugo Rivera Márquez
Jefe de servicio Oncología pediátrica

México, D.F. Septiembre 2004



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en su sitio web o impreso el
contenido de este trabajo académico.

NOMBRE: LUISA YSABEL
Collado Polanco
FECHA: 27-09-04
FIRMA: [Signature]



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 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.

REVISION

TUTOR

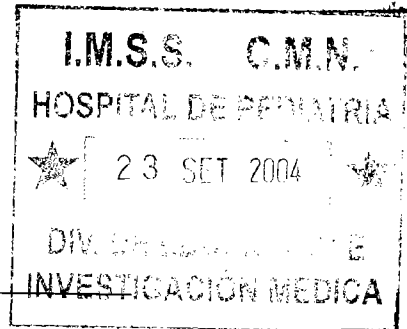


Dr. Hugo Rivera Márquez
Jefe del servicio Oncología pediátrica HPCMNSXXI

EDUCACION MEDICA



Dra. Georgina López Fuentes
Jefe de Educación Médica e Investigación HPCMNSXXI



SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OSTEOSARCOMA EN RELACION A LA RESPUESTA DE NECROSIS TUMORAL

Antecedentes

El osteosarcoma es el tumor óseo primario, más frecuente en pediatría. En México en el período de 1994-1998 fue la quinta causa de cáncer, en menores de 15 años, derechohabientes del Instituto Mexicano de Seguro Social. Mientras que hace 30 años la sobrevida de los pacientes con Osteosarcoma era sólo de 20%, hoy en día, gracias a los avances de la quimioterapia y técnicas quirúrgicas, esta sobrevida ha aumentado a 50% y hasta 70% en los no metastásicos al momento del diagnóstico.

Por lo que se desea revisar la experiencia en este hospital, de pacientes con Osteosarcoma, durante los últimos 8 años, la quimioterapia neoadyuvante, la respuesta tumoral y la sobrevida de estos pacientes. Esto nos ayudará a determinar la mejor opción de tratamiento y optimizar éste, para tratar de mejorar la sobrevida de nuevos pacientes que lleguen a esta unidad.

Objetivo:

Valorar la sobrevida de los pacientes con osteosarcoma, y su relación con la necrosis tumoral como respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en pacientes pediátricos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tipo de estudio:

Es observacional, retrospectivo, transversal en donde se obtuvieron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con Osteosarcoma, desde el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2003, y que fueron manejados en esta unidad.

Resultados:

Se registraron 43 pacientes, de los cuales 22 fueron hombres y 21 mujeres. La localización del tumor primario fue el tercio distal del fémur, luego tibia y húmero, coincidiendo con lo reportado en la literatura internacional. Por igual el tipo histológico más frecuente presentado fue el osteoblástico, y el grado de necrosis tumoral más frecuente fue el grado II con 49%.

La sobrevida global a 5 años fue 55%, los que presentaron necrosis tumoral grado I tuvieron una sobrevida de 0%, el grado de necrosis tumoral II, una sobrevida de 62%, y los grados de necrosis tumoral III y IV 100% de sobrevida.

Conclusión:

La quimioterapia neoadyuvante nos permite modificar la respuesta biológica de los pacientes con osteosarcoma y que estos a su vez sean candidatos a la preservación de la extremidad afectada, sin que afecte su sobrevida. Ya que la modalidad de tratamiento quirúrgico más frecuente fue la resección en bloque y colocación de endoprótesis en 40%.

ANTECEDENTES

El cáncer en niños ocupa la segunda causa de muerte en menores de 15 años, después de los accidentes. En México, en el período de 1994-1998 la incidencia de tumores óseos en la población derechohabiente menor de 15 años del distrito federal ocupó el quinto lugar. ⁽¹⁾ El osteosarcoma es el tumor óseo primario, más frecuente en pediatría, derivan del mesenquima primitivo y se caracteriza por formación de tejido osteoide o hueso inmaduro. ⁽²⁻⁵⁾

Con un pico de presentación en la segunda década de la vida, tiene predilección por la metáfisis de los huesos largos, y de estos es más frecuente en tercio distal del fémur, proximal de la tibia y proximal del húmero, en 70%. ^(2,4,5) La etiología es desconocida, pero se relaciona a diferentes factores, como antecedentes de traumatismos, pero se ha visto que el trauma es lo que hace que el paciente visite al facultativo y sea un hallazgo fortuito la lesión ósea. ⁽²⁻⁶⁾ La radiación ionizante también se ha relacionado como factor etiológico hasta en 3% de los casos. Y otras causas como uso de radioisótopos en la Espondilitis anquilosante, uso de agentes alquilantes, la enfermedad de Paget hasta en 2% y otras lesiones benignas como causas predisponentes. ⁽²⁻⁶⁾

Su relación con la alteración cromosómica 13q14, gen del RB1 en los pacientes con Retinoblastoma hereditario es bien sabida, ellos tienen más probabilidad de desarrollarlo como segunda neoplasia en 30-40%. En 25% se ha identificado mutaciones del p53 (delecciones, pérdida de heterocigocidad o falla en la expresión) y amplificación del gen MDM2

(12q13-14), en 20% de Osteosarcoma recurrente o metastático y además el síndrome de Li-Fraumeni o cáncer familiar, los pacientes con alteraciones genéticas en los cromosomas 1, 2, 6, 12 y 17 tienen peor pronóstico. ⁽⁶⁻⁹⁾

La OMS ha clasificado el osteosarcoma en: ⁽⁶⁾

1. *Osteosarcoma Convencional*, que incluye:

- ◆ Osteoblástico
- ◆ Condrolástico
- ◆ Fibroblástico

2. *Osteosarcoma Telangiectásico*

3. *Osteosarcoma de células pequeñas*

4. *Osteosarcoma Bajo grado (poco frecuente en pediatría)*

5. *Osteosarcoma secundario*

6. *Osteosarcoma Parosteal (poco frecuente en pediatría)*

7. *Osteosarcoma Periosteal (poco frecuente en pediatría)*

8. *Osteosarcoma superficial de alto grado*

De 15-20% tienen metástasis macroscópicas al momento del diagnóstico, y muchas veces se presentan con fracturas. ^(10,11) Las imágenes radiográficas nos ayuda a corroborar el diagnóstico de osteosarcoma, por la destrucción ósea, producción osteoide, y triángulo de Codman. ⁽¹²⁻¹⁵⁾

Enneking, estadifica el Osteosarcoma en: ^(2-3,14)

I. Bajo Grado

II. Alto grado

III. Metástasis a distancia

A. Intracompartamental

B. Extracompartamental

Hasta los años 70 la amputación y/o desarticulación era el manejo establecido para los pacientes con osteosarcoma, con sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 20%. A partir de esta época, existen los primeros reportes en la literatura de uso de quimioterapia. De las primeras drogas utilizadas fue el metotrexate a dosis altas y rescates de ácido folínico, aumentando la sobrevida de los pacientes hasta 42%. Posteriormente se comenzaron a emplear otras drogas como cisplatino, doxorubicina aumentando la respuesta tumoral y por ende la sobrevida libre de enfermedad. ⁽²⁰⁻³¹⁾ Hoy día las diferentes combinaciones de cisplatino, doxorubicina y metotrexate es la base de la quimioterapia de los pacientes con osteosarcoma, aumentando la sobrevida a 50-75%. ^(22,26-29) Se ha establecido que la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es un importante factor pronóstico, facilitando también la preservación de la extremidad afectada. ⁽²⁹⁻³¹⁾

Meyers et al, ⁽³²⁾ publicaron la experiencia en el Memorial Sloan-Kettering, concluyeron que la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con Osteosarcoma, se correlaciona con la respuesta de necrosis tumoral a la quimioterapia neoadyuvante, con una sobrevida de 78% a 5 años. En otro estudio del Pediatric Oncology Group, se realizó un estudio prospectivo de 1986 a 1993, en pacientes con osteosarcoma no metastático al diagnóstico. Se utilizó metotrexate a dosis altas, rescates de ácido folínico, doxorubicina, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida y actinomicina D, en 106 pacientes. La muestra se dividió en dos grupos, uno con cirugía inmediata y otro con quimioterapia neoadyuvante, se concluyó que la sobrevida libre de enfermedad no se modificó con el uso de la quimioterapia neoadyuvante. ⁽²⁵⁾

Rosen G. et al⁽³³⁾ demostraron en otro estudio, que la respuesta de necrosis tumoral a la quimioterapia neoadyuvante tiene valor pronóstico en la sobrevida del paciente y da alternativa de selección de la quimioterapia adyuvante. La respuesta de necrosis tumoral a la quimioterapia neoadyuvante fue clasificada por Rosen⁽²⁷⁾ y luego modificada por Huvos. Se clasifica en 4 grados de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, midiendo el porcentaje de necrosis tumoral, viabilidad tumoral, y orienta a la selección de quimioterapia adyuvante a seguir posteriormente.

Grado I: Sin efecto a quimioterapia o necrosis menor al 10%.

Grado II: Áreas de necrosis de 10-50%, y el resto de tumor viable.

Grado III: Necrosis de 50-90%, con algunos focos de viabilidad aislados.

Grado IV: Necrosis mayor al 90%

En esta unidad el principal esquema de quimioterapia neoadyuvante para los pacientes con osteosarcoma es cisplatino y epirrubicina, por lo que deseamos analizar la experiencia en los últimos 8 años, en relación a la respuesta de necrosis tumoral y sobrevida de nuestros pacientes. En estudio realizado por Japanese Oncology Group,⁽³⁰⁾ se concluyó que el cisplatino como agente único de quimioterapia neoadyuvante tiene excelente efecto local, buena respuesta, y por ende mejor sobrevida.

El Children's Cancer Group,⁽²⁶⁾ publicó así mismo un estudio donde concluyeron que la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con Osteosarcoma, está directamente relacionada a la respuesta de necrosis tumoral a la quimioterapia neoadyuvante.

JUSTIFICACION.

El osteosarcoma es el tumor óseo primario, más frecuente en pediatría. En México en el período de 1994-1998 fue la quinta causa de cáncer, en menores de 15 años, derechohabientes del Instituto Mexicano de Seguro Social.

Mientras que hace 30 años la sobrevida de los pacientes con Osteosarcoma era sólo de 20%, hoy en día, gracias a los avances de la quimioterapia, estudios de imágenes y técnicas quirúrgicas, esta sobrevida ha aumentado a 50% y hasta 70% en los no metastásicos al momento del diagnóstico. Por lo que se desea revisar la experiencia en este hospital, de pacientes con Osteosarcoma, durante los últimos 8 años, la quimioterapia neoadyuvante, la respuesta tumoral y la sobrevida de estos pacientes. Esto nos ayudará a determinar la mejor opción de tratamiento y optimizar éste, para tratar de mejorar la sobrevida de nuevos pacientes que lleguen a esta unidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la sobrevida del paciente pediátrico con osteosarcoma en relación a la necrosis tumoral?

¿La respuesta de necrosis tumoral, va en relación con la quimioterapia neoadyuvante utilizada en los pacientes con Osteosarcoma?

HIPOTESIS

1. La sobrevida del paciente con Osteosarcoma es mejor cuando presenta mayor porcentaje de necrosis tumoral.
2. La sobrevida de los niños con osteosarcoma, va en relación directa con la buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

OBJETIVO GENERAL

Valorar la sobrevida de los pacientes con osteosarcoma, y su relación con la necrosis tumoral como respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en pacientes pediátricos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Determinar la sobrevida de los pacientes con Osteosarcoma y su relación a la necrosis tumoral.
2. Evaluar la necrosis tumoral secundaria a la aplicación de quimioterapia neoadyuvante.

MATERIAL Y METODOS

Lugar de realización:

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, es un centro hospitalario de tercer nivel que atiende pacientes derechohabientes de la zona sur del DF así como de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro.

Tipo de estudio:

Es observacional, retrospectivo, transversal en donde se obtuvieron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes con Osteosarcoma, desde el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2003.

Tamaño de la muestra:

Se estudiarán a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de Osteosarcoma, realizado por biopsia con aguja fina o cielo abierto y confirmado por el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y que cumplan con los criterios de inclusión, desde el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2003.

Población de estudio:

Se realizará una revisión de los archivos del servicio de Oncología de todos los pacientes menores de 16 años y 11 meses con diagnóstico de Osteosarcoma desde el 1 de enero 1995 al 31 de diciembre del 2003, confirmados y tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se llenará la hoja de recolección de datos de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados de osteosarcoma, luego que se confirma el diagnóstico por el departamento de anatomía patológica, se le realiza los estudios de extensión de la enfermedad, como laboratorios, radiografías, tomografías y gammagrafías, fueron manejados con quimioterapia neoadyuvante con dos drogas: Cisplatino a $120\text{mg}/\text{m}^2$ y Epirubicina a $90\text{mg}/\text{m}^2$, se administra un ciclo cada dos semanas alternando con Cisplatino, hasta completar 4 cursos completos. Posteriormente se realizan nuevamente estudios de extensión para valorar la respuesta a la neoadyuvancia y decidir manejo quirúrgico. El porcentaje de necrosis tumoral post-quimioterapia neoadyuvante será tomado del reporte histopatológico obtenido de especímenes de desarticulación, amputación o resección en bloque. La evaluación histopatológica se realizó de acuerdo a los estándares de muestreo para las neoplasias malignas. (Un corte por cada centímetro cúbico de neoplasia)

Análisis Estadístico:

Los resultados serán analizados mediante el uso de estadística descriptiva. Para el caso de variables universales, se utilizará media y desviación estándar, en registro de frecuencias se utilizará el dato y su expresión porcentual. Para estimar la sobrevida se utilizará el análisis de Kaplan Meier.

Criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 17 años diagnosticados con Osteosarcoma, por biopsia de aguja fina o cielo abierto y confirmados por el servicio de patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes tratados en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, por osteosarcoma.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo disponible en archivo del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no tengan reporte histopatológico confirmado por patología.
- Pacientes que abandonaron tratamiento.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variables Dependientes:

Respuesta Rosen

Definición conceptual: Grados de necrosis tumoral y viabilidad tumoral post quimioterapia neoadyuvante.

Definición operativa: Extensión de necrosis tumoral y viabilidad tumoral postquimioterapia neoadyuvante.

Variable cualitativa

Escala de medición: ordinal

Grados	Definición
I	Sin efecto a la quimioterapia neoadyuvante, o necrosis menor al 10%.
II	Áreas de necrosis de 10-50% y el resto del tumor viable.
III	Necrosis de 50-90%, con algunos focos de viabilidad aislados.
IV	Necrosis tumoral mayor al 90%.

Sobrevida

Definición conceptual: acción y efecto de sobrevivir, seguir viviendo después de un determinado suceso o plazo

Definición operativa: periodo de tiempo en meses, que inicia a partir del diagnóstico hasta la fecha de la última valoración clínica

Variable cuantitativa

Escala de medición: de intervalo (1, 2 y 5 años)

Variables Independientes

Quimioterapia Neoadyuvante

Definición conceptual: Esquema de agentes o drogas antineoplásicas que se administra antes del manejo quirúrgico.

Definición operativa: Número de ciclos de aplicación de antineoplásico antes del procedimiento quirúrgico.

Variable cuantitativa

Escala de medición: de intervalo

Variables de Confusión

Histología de la enfermedad

Definición conceptual: estructura microscópica de los tejidos orgánicos normales o patológicos

Definición operacional: clasificación de acuerdo a los hallazgos celulares de la muestra de tejido obtenida.

Variable cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: Convencional, Telangiectásico, células pequeñas, bajo grado, Parosteal, Periosteal, secundarios, superficial de alto grado.

Sitio primario

Definición conceptual: Lugar de origen primario del osteosarcoma.

Definición operativa: Localización del tumor al inicio de la enfermedad

Variable cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: Fémur, tibia, húmero, otros huesos.

Estadificación

Definición conceptual: Clasificación de Enneking internacionalmente reconocida para estatificar el Osteosarcoma.

Definición operativa: Estadificación de Osteosarcoma de acuerdo a clasificación de Enneking en base a su comportamiento local y/o metástasis.

Variable cuantitativa

Escala de medición: intervalo

Estadificación	
I	Bajo Grado
II	Alto Grado
III	Metástasis a distancia
Estos pueden ser A ó B, si es intra o extracompartamental	

Variables Universales

Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento en el que se consideran 4 estadios o períodos: infancia, adolescencia, madurez y senectud.

Definición operativa: Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta la fecha de inclusión al estudio.

Variable: cuantitativa.

Escala de medición: intervalo

Grupo de Edad
3 – 5 años
6 – 8 años
9 – 11 años
12 – 14 años
14 -17 años

Sexo

Definición conceptual y operativa: condición orgánica que distingue el hombre de la mujer

Variable cualitativa

Unidad de medición: masculino/femenino.

Escala de medición: nominal

Aspectos Éticos

El presente trabajo no tiene implicaciones éticas relacionadas con los pacientes, ya que sólo se utilizarán los expedientes clínicos. Se mantendrá el anonimato y el manejo de los datos será confidencial y sólo para fines del presente trabajo.

Factibilidad

El estudio es factible, ya que el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con servicios de Oncología, Ortopedia y Anatomía Patológica, con todos los medios necesarios para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con osteosarcoma.

Cronograma de actividades

Actividad	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
<i>Presentación Proyecto</i>	X				
<i>Recolección datos</i>		X			
<i>Interpretación y Análisis</i>			X	X	
<i>Presentación tesis</i>					X

RESULTADOS

Se tienen registrados 43 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que reúnen todos los criterios de inclusión desde 1995 al 2003, en pacientes menores de 17 años, con expediente clínico completo, con diagnóstico histopatológico confirmado y tratados en forma integral en esta unidad.

De los 43 pacientes, 22 fueron hombres y 21 mujeres. (Ver tabla y gráfico 1)

Con una edad mínima de presentación de 3 años y una máxima de 16 años, para una media de 10.36 años. (Ver tabla y gráfico 3)

Las localizaciones más frecuentes del tumor primario es el tercio distal del fémur con 56%, tercio proximal de la tibia 26 % y húmero 9%, resultados similares a lo reportado en la literatura internacional. En menor frecuencia se presentó peroné 5%, maxilar y costal en 2% respectivamente. (Ver tabla y gráfico 4)

Se reportó un 63% como alto grado de malignidad, y un 13% con metástasis en pulmón al diagnóstico, muy cercano a lo informado en la literatura internacional que confirma de 15 a 20% de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico. (Ver tabla y gráfico 5)

La modalidad quirúrgica utilizada más frecuente fue la resección en bloque con colocación de endoprótesis en 39.5%, seguido de amputación y/o desarticulación en 30%. (Ver tabla y gráfico 7)

El porcentaje de necrosis tumoral más frecuente fue grado II en 49%, grado I en 21%, grado III en 19% y grado IV en 12%. (Ver tabla y gráfico 2) Por lo que se cambió esquema de quimioterapia posterior al manejo quirúrgico a ciclofosfamida y etopósido. De acuerdo a la histología el tipo más frecuente fue el osteoblástico al igual que la literatura en 60.5%, seguido de la variedad

condroblástico, telangiectásico, anaplásico y por último fibroblástico en 7% de los pacientes. (Ver tabla y gráfico 6)

De los 43 pacientes, 10 fallecieron, de estos 4 pacientes fue secundario a toxicidad por la quimioterapia, dos de ellos con actividad tumoral y en neoadyuvancia y los otros dos sin actividad tumoral demostrable. 5 de los pacientes fallecieron por progresión tumoral, y un paciente falleció en el postoperatorio inmediato secundario a tromboembolismo pulmonar.

Hasta la fecha continúan en vigilancia y sin actividad tumoral 15 pacientes, de los cuales 3 pacientes presentaron necrosis tumoral grado IV, 5 pacientes presentaron necrosis grado III y II, y solo dos pacientes presentaron necrosis grado I.

Los pacientes con necrosis tumoral grado IV continuaron con el mismo esquema de quimioterapia a base de cisplatino y epirrubicina, excepto en casos de toxicidad renal o cardíaca que ameritó el cambio de esquema a ciclofosfamida en dosis altas y etopósido. Los pacientes que resultaron con necrosis grado I, II y III, se cambió esquema de quimioterapia al momento de obtener el reporte postquirúrgico de patología por ciclofosfamida en dosis altas y etopósido. Y los que presentaron progresión tumoral independientemente del sitio, se cambió el esquema por etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIP).

La sobrevida global de la enfermedad a 5 años fue de 55%, y la sobrevida libre de enfermedad de 100%. Respecto al grado de necrosis tumoral, la sobrevida de los pacientes con respuesta de Rosen I fue de 0%, con respuesta de necrosis tumoral grado II fue de 62%, y con necrosis tumoral grado III y grado IV la sobrevida fue de un 100%.

**TABLA Y GRAFICO 1
DISTRIBUCION POR SEXO**

<i>SEXO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJES</i>
MASCULINO	22	51.2%
FEMENINO	21	48.8%
TOTAL	43	100.0

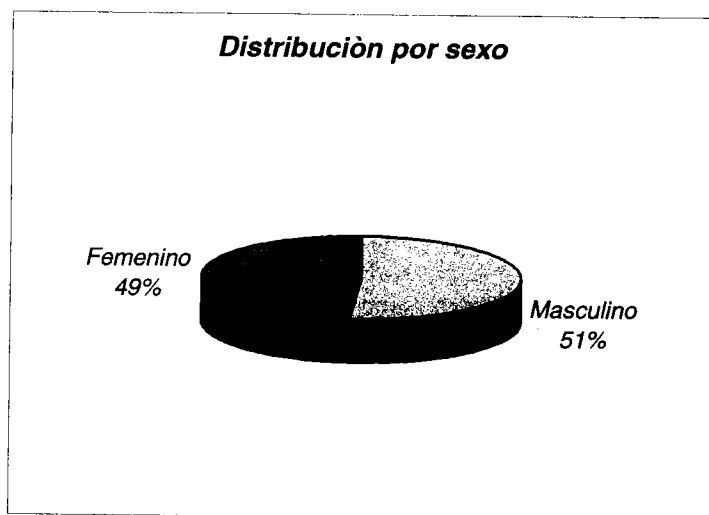
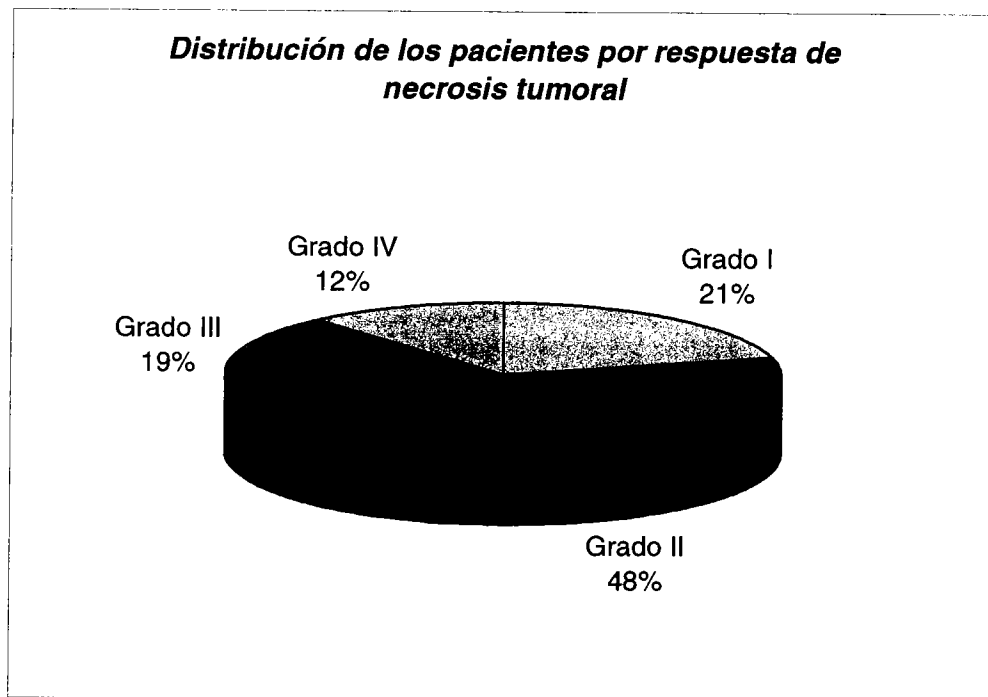


TABLA Y GRAFICO 2
DISTRIBUCION POR RESPUESTA DE NECROSIS TUMORAL

<i>NECROSIS</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJES</i>
GRADO I	9	20.9%
GRADO II	21	48.8%
GRADO III	8	18.6%
GRADO IV	5	11.6%
TOTAL	43	100.0



**TABLA Y GRAFICO 3
DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD**

<i>EDAD</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJES</i>
3 - 5 AÑOS	2	4.7%
6 - 8 AÑOS	9	20.9%
9 - 11 AÑOS	16	37.2%
12 - 14 AÑOS	9	20.9%
15 - 17 AÑOS	7	16.3%
TOTAL	43	100.0

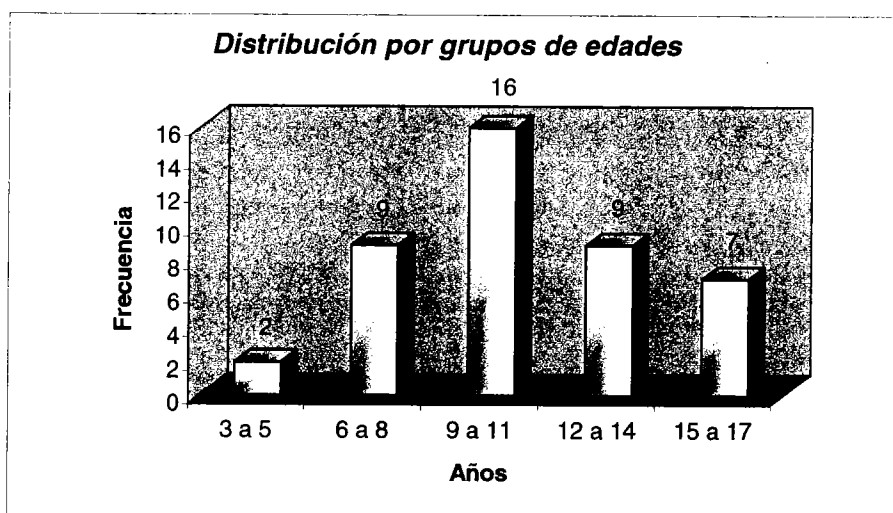
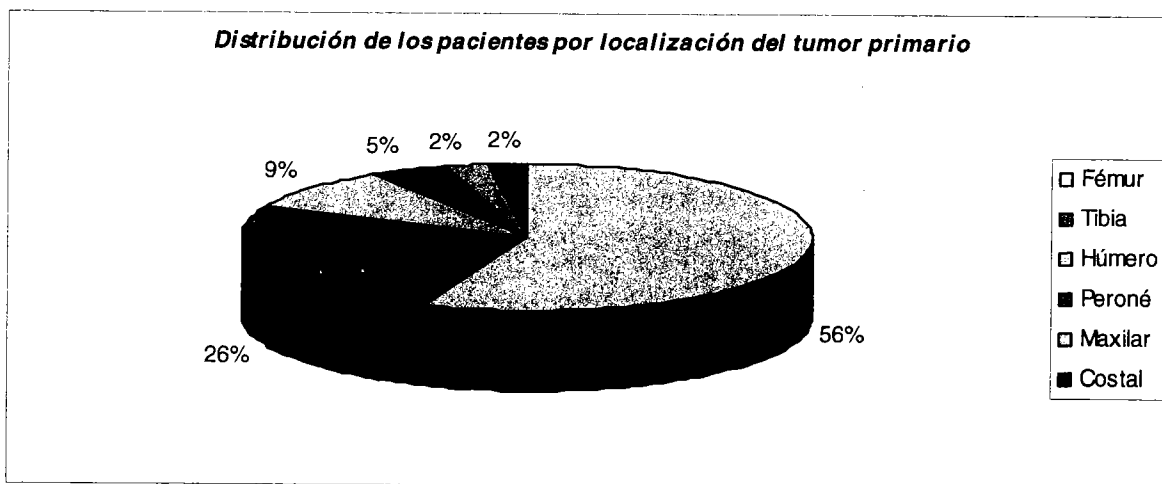


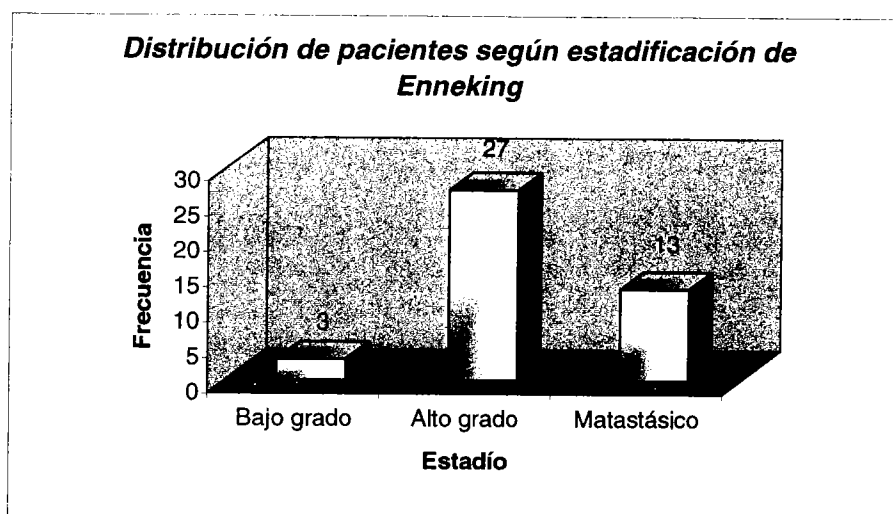
TABLA Y GRAFICO 4
DISTRIBUCION POR LOCALIZACION DEL TUMOR

<i>LOCALIZACIÓN TUMOR</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJES</i>
FEMUR	24	55.8%
TIBIA	11	25.6%
HUMERO	4	9.3%
PERONE	2	4.7%
COSTAL	1	2.3%
MAXILAR	1	2.3%
TOTAL	43	100.0



**TABLA Y GRAFICO 5
ESTADIFICACION SEGÚN ENNEKING**

<i>ESTADIFICACION</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJES</i>
BAJO GRADO	3	7.0%
ALTO GRADO	27	62.8%
METASTASICO	13	30.2%
TOTAL	43	100.0



**TABLA Y GRAFICO 6
DISTRIBUCION POR GRUPOS HISTOLOGICOS**

<i>TIPO HISTOLOGICO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJES</i>
OSTEOBLASTICO	26	60.5%
FIBROBLASTICO	3	7.0%
CONDROBLASTICO	6	14.0%
TELANGIECTASICO	4	9.3%
ANAPLASICO	4	9.3%
TOTAL	43	100.0

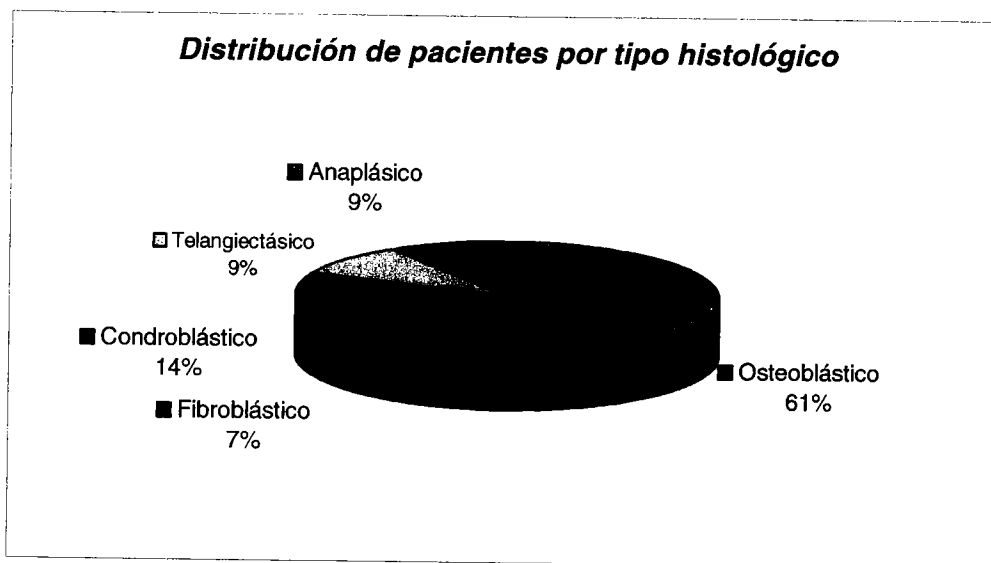
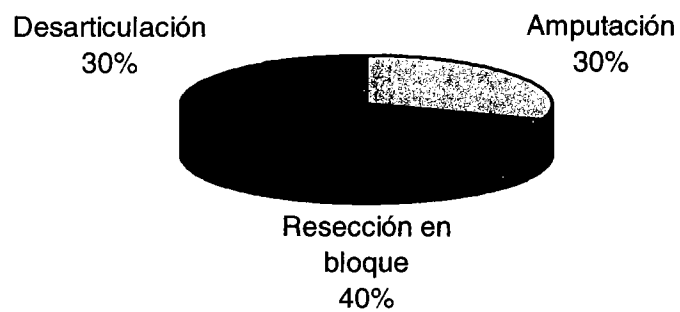


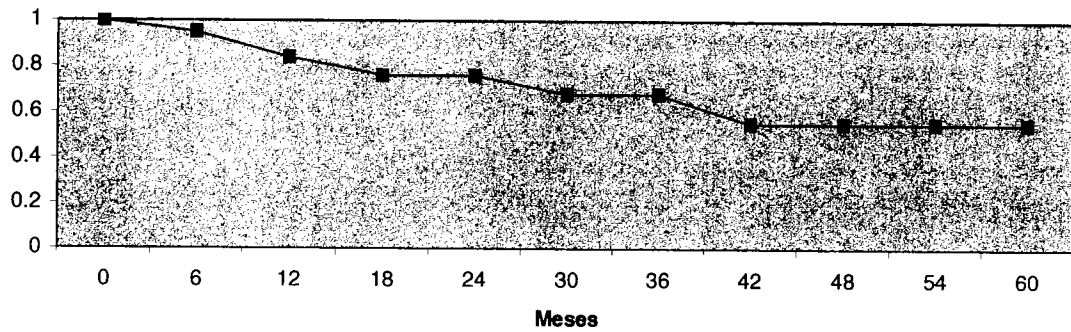
TABLA Y GRAFICO 7
DISTRIBUCION POR MODALIDAD QUIRURGICA

CIRUGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJES
AMPUTACION	13	30.2%
RESECCION EN BLOQUE	17	39.5%
DESARTICULACION	13	30.2%
TOTAL	43	100.0

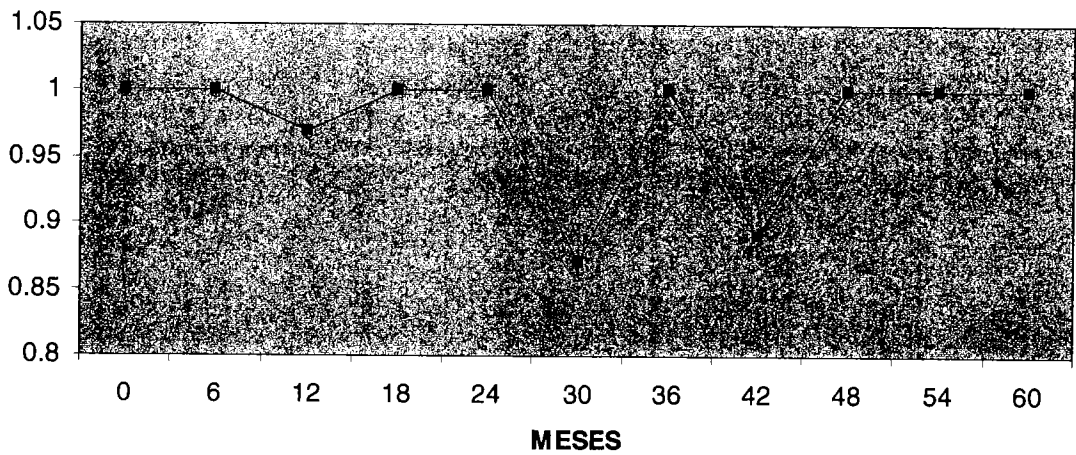
**MODALIDAD DE TRATAMIENTO QUIRURGICO EN LOS
PACIENTES CON OSTEOSARCOMA**

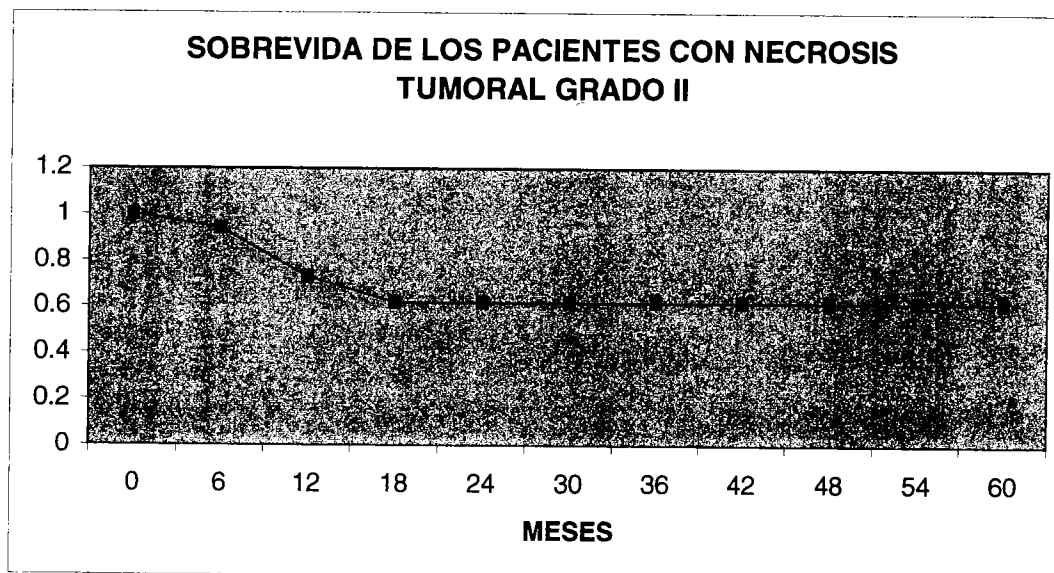
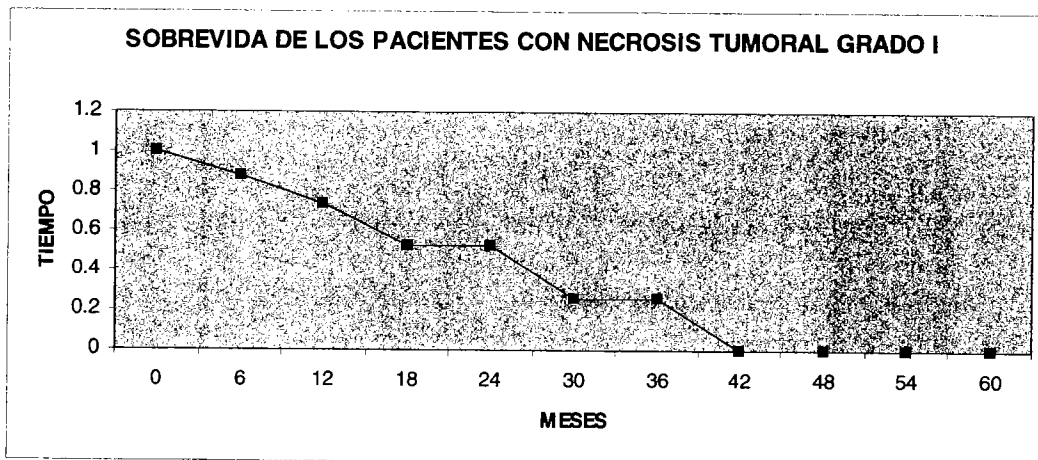


**SOBREVIDA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON OSTEOSARCOMA
EN 5 AÑOS**

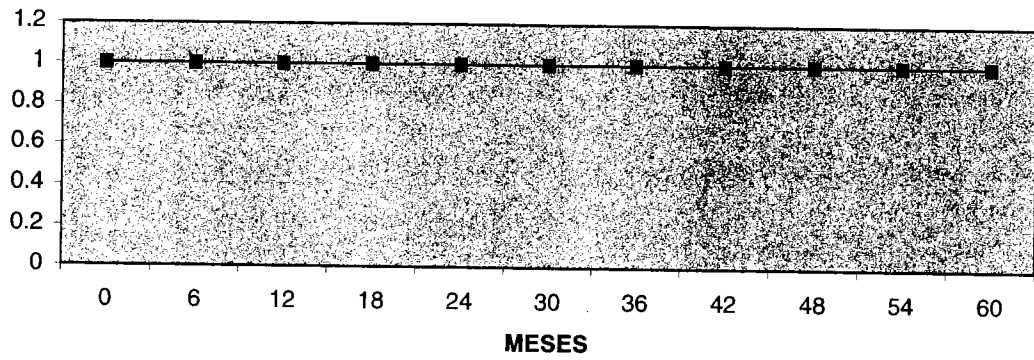


SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS

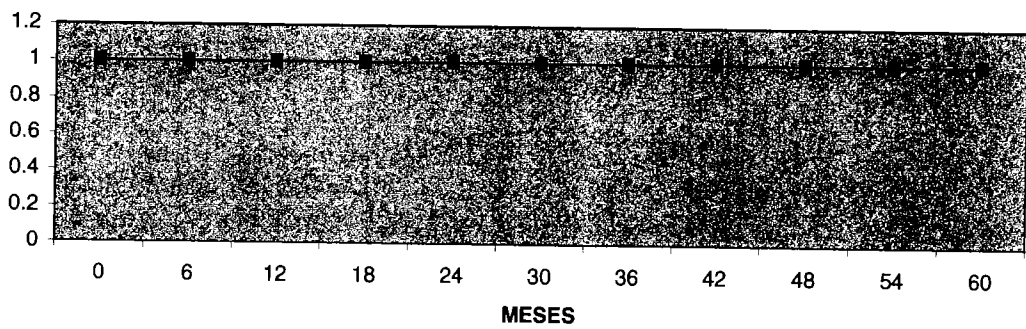




**SOBREVIDA DE PACIENTES CON RESPUESTA DE NECROSIS
TUMORAL GRADO III**



**SOBREVIDA DE PACIENTES CON RESPUESTA DE NECROSIS
TUMORAL GRADO IV**



DISCUSION

El osteosarcoma es el tumor óseo primario, más frecuente en pediatría, derivan del mesenquima primitivo y se caracteriza por formación de tejido osteoide o hueso inmaduro. La incidencia de tumores óseos en los derechohabientes menores de 15 años en el distrito federal, en el período de 1994-1998 ocupó el quinto lugar. ⁽¹⁾

El presente trabajo incluyó 43 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma en un período de 8 años, que recibieron quimioterapia neoadyuvante en esta unidad y que contaron con expediente clínico completo. El grupo de edad que predominó en el estudio fue de 9 a 11 años, a diferencia de lo reportado en la literatura internacional, que refiere la edad de presentación en la segunda década de la vida. ^(2, 5 y 6) Así mismo, la localización del tumor más frecuente fue tercio distal de fémur, proximal de tibia y húmero. Dos casos poco frecuentes, uno en maxilar y uno costal. ^(2, 8 y 9)

Al momento del diagnóstico presentaron metástasis pulmonares un 30.2% de los pacientes, los diferentes estudios internacionales reportan 15 a 20% de pacientes metastásicos al diagnóstico, lo que nos indica el diagnóstico tardío en nuestro medio. ^(11, 12, 13, 14)

Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de cisplatino y epirrubicina. El número de ciclos administrados de neoadyuvancia, varió dependiendo de la modalidad quirúrgica, pacientes que iban a ser sometidos a resección con colocación de endoprótesis, en promedio fueron de 6 a 7 ciclos. Pacientes que se le realizaron amputación o desarticulación recibieron un total de 4 cursos completos de neoadyuvancia. La modalidad

quirúrgica más frecuente utilizada fue la resección en bloque con colocación de endoprótesis en 40% de los casos, porcentaje muy significativo y sobre todo en los últimos años, donde el manejo multidisciplinario de los pacientes con osteosarcoma es lograr la preservación de la extremidad afectada. (14, 16, 18, 19)

El grado de necrosis tumoral más frecuente fue el grado II, que justificó la modificación de la quimioterapia, sin embargo la probabilidad de sobrevida es mayor del 50%, como lo demuestra la curva de sobrevida, lo que determina que un gran número de pacientes con necrosis tumoral grado II es rescatable modificando el manejo quimioterapéutico. La sobrevida de los pacientes con necrosis tumoral grado III y grado IV fue de 100%, lo que demuestra que en mayor grado de necrosis tumoral, mayor sobrevida de los pacientes, igual como lo expresa la literatura internacional. (27, 28, 31, 33)

En conclusión este trabajo es útil porque nos demuestra que la quimioterapia neoadyuvante:

1. Nos permite modificar la respuesta biológica de los pacientes con osteosarcoma.
2. Permite también que los pacientes diagnosticados de osteosarcoma, puedan ser candidatos a la preservación de la extremidad afectada, sin que afecte su sobrevida.

Se demuestra también que los pacientes presentan una toxicidad a la quimioterapia tolerable, ya que el número de pacientes que fallecieron por una toxicidad aguda fue atribuible en solo dos casos.

REFERENCIAS

- 1) Fajardo GA. Epidemiología descriptiva del cáncer en el niño. Ediciones Cuellar. Press 3;5-90: 002
- 2) Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Osteosarcoma; 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins 35; 1051-89: 2002
- 3) Cotran RS., Kumar VM. Robbins. Patología Structural y Funtional. 6ta. Edición. Mc Graw Hill; Osteosarcoma 24; 856-94: 2002
- 4) Jaffe NM. Osteosarcoma. Pediatrics 12(11); 333-43: 1991
- 5) Tunn PU, Schmidt-Peter PD, Pomraenke DM, Hohenberger PD. Osteosarcoma in Children. Clinical Orthopaedics 421(1); 212-17: 2004
- 6) Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, Pritchard DJ, Nesbit ME, Provisor AJ. Epidemiology of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Childhood. A Study of 305 Cases by the Children's Cancer Group. Cancer 83(7); 1440-48: 1998
- 7) Miller SL, Hoffer FA. Malignant and Benign Bone Tumors. Radiologic Clinics of North America 39(4); 314-21: 2001
- 8) Wittig JC, Bickels JM, Priebat DN, Jelinek JC, Shmookler BD, Osteosarcoma: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment. American Family Physician 65(6); 1-13: 2002
- 9) Rodríguez-Galindo CM, Rao BN, Shah ND. Outcome after Local Recurrence of Osteosarcoma. The St. Jude Children's Research Hospital Experience (1970-2000) Cancer 42(1); 36-40: 2004
- 10) Pratt CB, Meyer WH, Luo XP. Second Malignant Neoplasms Ocurring in Survivors of Osteosarcoma. Cancer 80(5); 960-65: 1997
- 11) Meyers PA, Heller GH, Healey JH, Huvos AV, Applewhite AC, Sun MA. Osteogenic Sarcoma With Clinically Detectable Metastasis At Initial Presentation. Journal of Clinical Oncology 11(3); 449-53: 1993
- 12) Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, Jones-Wallace DJ, Rao BN. Metastases Detected at the Time of Diagnosis of Primary Pediatric Extremity Osteosarcoma At Diagnosis. Cancer 86(8); 1602-08: 1999
- 13) Marchese VG, Ogle SC, Womer RB, Dormans JM, Ginsberg JP. An Examination of Outcome Measures to Assess Functional Mobility in Childhood Survivors of Osteosarcoma. Pediatric Blood Cancer 42(1); 41-5: 2004
- 14) Hosalkar HS, Dormans JP. Limb Sparing Surgery for Pediatric Musculoskeletal Tumors. Pediatric Blood Cancer 42(1); 295-310: 2004

- 15) Chi SN, Conklin LS, Qin JP, Meyers PA, Huvos AG, Healey JH. The Patterns of Relapse in Osteosarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. *Pediatric Blood Cancer* 42(1); 46-51: 2004
- 16) Veth RJ, Hoesel RV, Pruszczynsky MJ, Hoogenhout JP, Schreuder BT, Wobbles TO. Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology. *The Lancet Oncology* 4(6); 38-43: 2003
- 17) Uchida AM, Myoui AS, Araki NJ, Yoshikawa HM, Shinto YH, Ueda TK. Neoadjuvant Chemotherapy for Pediatric Osteosarcoma Patients. *Cancer* 79(2); 410-17: 1997
- 18) Hudson MB, Jaffe MR, Jaffe NM, Ayala AL, Raymond KA, Carrasco HO. Pediatric Osteosarcoma: Therapeutic Strategies, Results, and Prognostic Factors Derived From a 10-Year Experience. *Journal of clinical Oncology* 8(12); 1988-97: 1990
- 19) Szendroi MM, Pápai ZS, Koós RM, Illés TD. Limb-Saving Surgery, Survival, and Prognostic Factors for Osteosarcoma: The Hungarian Experience. *Journal of Surgical Oncology* 73(10); 963-68: 2000
- 20) Rosen GA, Caparros BF, Huvos AG, Kosloff CA, Nirenberg AL, Cacavio AP, et al. Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: Selection of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Based on the Response of the Primary Tumor to Preoperative Chemotherapy. *Cancer* 49(6); 1221-30: 1982
- 21) Nagarajan RJ, Weigel BJ, Thompson RC, Paréntesis JS. Osteosarcoma in the First Decade of Life. *Journal Clinic Oncologic* 15(1); 76-84: 2003
- 22) Rao BN, Rodriguez-Galindo CJ. Local Control in Childhood Extremity Sarcomas: Salvaging Limbs and Sparing Function. *Medicine Pediatric Oncology* 41(11); 584-87: 2003
- 23) Bacci GM, Forni CR, Ferrari SM, Longhi AM, Bertoni FO, Mercuri MM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma of the Extremity. *Journal Pediatric Hematology Oncology* 25(11); 845-53: 2003
- 24) Zalupski MM, Rankin CD, Ryan JR, Lucas DR, Muler JL, Lanier KS, et al. Adjuvant Therapy of Osteosarcoma-A Phase II trial : Southwest Oncology Group study 9139. *Cancer* 100(2); 818-25: 2004
- 25) Goorin AM, Schwartzenuber DJ, Devidas MG, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical Chemotherapy Compared with Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Non Metastatic Osteosarcoma : Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *Journal Clinical Oncology* 21(4); 1574-80: 2003

- 26) Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Huvos AG, et al. Treatment of Non Metastatic Osteosarcoma of the Extremity with Preoperative and Postoperative Chemotherapy: A report from the Children's Cancer Group. *Journal Clinical Oncology* 15(1); 76-84: 1997
- 27) Rosen GA. Preoperative (Neoadjuvant) Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: A Ten Year Experience. *Orthopedics* 8(5); 659-664: 1985
- 28) Shinozaki TV, Watanabe HG, Yanagawa TS, Shiracura KC, Tagagishi KM. Pirarubicin-Based Versus Doxorubicin-Based Osteosarcoma Chemotherapy. *Ann Pharmacotherapy* 36(6); 996-99: 2002
- 29) Berend KR, Pietrobon RM, Moore JO, Dibernardo LH, Harrelson JM, Scul SP. Adjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma May Not Increase Survival After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgical Resection. *Journal Surgical Oncology* 78(3); 162-170: 2001
- 30) Abe SA, Nishimoto AS, Isu KY, Ishii TG. Japanese Musculoskeletal Oncology Group. Preoperative Cisplatin for Initial Treatment of Limb Osteosarcoma Local Effect and Impact on Prognosis. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 50(4); 320-24: 2002
- 31) Abeloff MD. Osteosarcoma. *Clinical Oncology: Abeloff 2d Edition* Churchill Livingstone. 2170-2197: 2000
- 32) Meyers PA, Gorlick RH, Heller GC, Casper EL, Lane JG, Huvos AG, et al. Intensification of Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: Results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *Journal Clinical Oncology* 16(7); 2452-8: 1998
- 33) Rosen GA, Caparros BC, Huvos AG, Kosloff CV, Nirenberg AC, Cacavio AC, et al. Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: Selection of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Based on The Response of the Primary Tumor to Preoperative Chemotherapy. *Cancer* 49(6); 1221-30: 1982

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- ❖ Nombre.....Afilación.
- ❖ Sexo. Edad.....
- ❖ Fecha de diagnóstico.....
- ❖ Tiempo de Sobrevida.....

- ❖ Extensión de Necrosis tumoral
() Grado I.....() Grado II.....() Grado III.....() Grado IV.....

- ❖ Quimioterapia Neoadyuvante:.....
Número de ciclos administrados.....
Drogas usadas.....

- ❖ Localización tumor primario

- ❖ Estadificación de Enneking
Bajo Grado Alto GradoMetastásis a distancia.....

- ❖ Tipo histológico:
Osteoblástico.....Condrolástico.....Fibroblástico.....
Telangiectásico.....Otra variedad.....

- ❖ Modalidad de tratamiento quirúrgico
Amputación.....Desarticulación.....Resección en bloque.....
Cambio de esquema de quimioterapia.....

- ❖ Comentarios.....
.....
.....
.....

Elaboró.....

Fecha.....