

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POST GRADO.
SECRETARIA DE SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN – ORTOPEDIA.

SOBREVIDA DE PACIENTES MEXICANOS CON OSTEOSARCOMA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN, EN UN PERIODO DE 5 AÑOS,
ANÁLISIS DE SOBREVIDA.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ORTOPEDIA.

PRESENTA .

DR. SERGIO ALBERTO TELLO GARCIA

ASESOR DE TESIS.

DR. ERNESTO DELGADO CEDILLO.

MÉXICO DF. 2007.



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.

DR. LUIS GUILLERMO IBARRA.
Director General
Instituto Nacional de Rehabilitación

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
Directora de Enseñanza
Instituto Nacional de Rehabilitación

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LOPEZ
Sub directora de Enseñanza y Educación Continua
Instituto Nacional de Rehabilitación

DR. LUIS GOMEZ VELÁSQUEZ
Jefe de la División Enseñanza Médica
Instituto Nacional de Rehabilitación

DR. JOSÉ MANUEL AGUILERA ZEPEDA
Profesor titular del Curso Ortopedia.
Instituto Nacional de Rehabilitación

DR. ERNESTO DELGADO CEDILLO
Director de Tesis , Servicio de Tumores óseos
Instituto Nacional de Rehabilitación .

DR. SAUL RENAN LEON HERNÁNDEZ .
Asesor metodológico
Instituto Nacional de Rehabilitación

A MIS PADRES
Por su incondicional apoyo.

A MI ESPOSA E HIJOS
Por su paciencia y comprensión .

INDICE.

ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	29
OBJETIVO	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
MATERIAL Y METODOS	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIÓN	39

Título:

Sobrevida de pacientes Mexicanos con Osteosarcoma en el Centro Nacional de Rehabilitación, en un periodo de 5 años, análisis de supervivencia.

Antecedentes.

Definición:

El osteosarcoma se define como un tumor maligno de hueso en el cual las células mesenquimales tienen la habilidad de producir osteoide o hueso inmaduro (10).

Etiología

En los últimos años, el estudio bioquímico y molecular de la célula neoplásica ha mostrado grandes avances. De tal forma, que en la actualidad se considera que los procesos neoplásicos se deben sobre todo a modificaciones en el material genético, que condicionan cambios en los diversos mecanismos que regulan los procesos de división, crecimiento, proliferación, muerte y otras funciones celulares básicas.

Esto favorece en la célula, grandes modificaciones morfológicas, bioquímicas, funcionales y antigénicas. Sin embargo, este proceso no ocurre en forma súbita, sino en forma gradual. Es así como las generaciones sucesivas de una célula previamente transformada, adquieren características irreversibles de malignidad, formando finalmente agregados de células tumorales (1, 2).

Los genes relacionados con el desarrollo neoplásico (oncogenes), están presentes en todas las células y participan en la regulación de las funciones celulares normales. Sin embargo, cambios cuali ó cuantitativos en su función condicionados por mutaciones, amplificaciones, re arreglos cromosómicos o bien formación de productos quiméricos a través de su fusión con otros oncogenes favorecen el desarrollo tumoral.

Actualmente, se ha identificado un número importante de este tipo de genes y sus productos están implicados en el crecimiento y proliferación celulares, sobre todo, durante la embriogénesis. Estos oncogenes incluyen una serie de proteínas con actividad de cinasas, factores de crecimiento y sus receptores, algunos extracelulares y otros transmembranales. Otros más, son proteínas citoplasmáticas que actúan transmitiendo señales al núcleo, además de factores de transcripción y otras proteínas implicadas en la replicación del DNA. La cooperación entre ellos es importante para mantener el estado de malignidad.

Trabajos con modelos matemáticos sugieren que para el desarrollo tumoral se requieren al menos dos eventos celulares, a esto se le conoce como hipótesis de "Knudson". La cual señala que en el caso de los tumores hereditarios (retinoblastoma, nefroblastoma y neuroblastoma) la primera mutación ó evento inicial ocurre en células germinales y la segunda mutación ó "segundo evento" ocurre en células somáticas. Cuando se trata de tumores de presentación no hereditaria, ambas mutaciones ocurren en la misma célula somática. Cumpliéndose de esta manera el postulado de los dos eventos.

Se considera que 90% de los individuos que heredan la primera mutación presentarán la segunda, condicionando así el desarrollo tumoral. El tiempo transcurrido entre ambos eventos, puede ser breve o muy largo.

Otra hipótesis igualmente aceptada es la propuesta por Matsunaga, que señala que la presentación del segundo evento depende de la resistencia del huésped a las neoplasias, misma que esta determinada por factores poligénicos y multifactoriales (8-12).

A pesar de que la mayoría de las neoplasias son de presentación esporádica, existen casos que exhiben cierta tendencia familiar para la presentación de algunos tipos de cáncer. Los genes implicados en este tipo de neoplasias pertenecen principalmente al grupo de genes conocidos como "tumor supresor" (i.e., Rb, P53, WT1, etc.). Sin embargo, es posible que la mutación en estos genes no sea la única condición que desencadena el proceso neoplásico.

Fisiopatología.

Aunque el cáncer ha sido una enfermedad inescrutable durante mucho tiempo la semilla del conocimiento se plantó en 1911 cuando Peyton Rus descubrió que un filtrado libre de células procedente de ciertos sarcomas de pollo podía causar nuevos tumores cuando se inoculaba a animales sanos, sugiriendo así la posible etiología vírica de determinadas neoplasias. Su idea se acogió con general escepticismo, pero su trabajo fue reconocido con el premio Nobel 56 años después. Las técnicas de biología molecular permiten examinar directamente el papel de las alteraciones del DNA y explorar la naturaleza del daño causado. Todo un conjunto de avances ha permitido llegar a afirmar que el cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética (que procede de distintas alteraciones: mutaciones recesivas, dominantes, reacomplamientos de DNA, mutaciones puntuales, etc., que pueden alterar la expresión o la función bioquímica de los genes afectados). Hay que destacar, sin embargo, que el cáncer no es una enfermedad hereditaria en la gran

mayoría de los casos. Las alteraciones genéticas asociadas a tumores son casi siempre de tipo somático, es decir, se adquieren durante la vida del individuo y no por herencia, esto es que el cáncer es una enfermedad genética pero generalmente no hereditaria es decir que el tumor se debe a la expansión clonal de una sola célula progenitora que ha sufrido una lesión genética (así pues los tumores son monoclonales). Esta clonalidad es valorada muy fácilmente en mujeres heterocigotas para los marcadores polimorfos ligados al cromosoma X, como la enzima Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) o por polimorfismos con el cromosoma X.

Oncogenes.

La historia del descubrimiento de los oncogenes está ligada con la de la identificación del agente viral que causa el llamado sarcoma de Rous en las aves. Hace casi 80 años el patólogo Francis Peyton Rous decidió inyectar a docenas de gallinas con el filtrado que obtuvo al tamizar, a través de una malla muy fina, una suspensión de células de un tumor obtenido por autopsia de una gallina de la misma raza. Con este procedimiento logró reproducir el tumor y sospechó que el agente causal debería ser de menor tamaño que las células y que las bacterias, por lo que podría corresponder a un virus, aunque no lo designó así sino como un agente tumoral. Cabe mencionar que el doctor Rous recibió el premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos en 1966. Más recientemente el doctor J. Michael Bishop, galardonado en 1989 también con el Premio Nobel de Medicina, informó que el gen v-src, el cual permite al virus causante del sarcoma de Rous inducir el tumor, también está contenido en las células normales no tan sólo de la gallina sino de algunos vertebrados, incluyendo al ser humano. Logró este descubrimiento gracias al empleo de las nuevas tecnologías de la llamada ingeniería genética, que permitieron, en primer lugar, copiar al gen v-src mediante una enzima que puede generar una versión de ADN a partir de la hebra de ARN del genoma viral (transcriptasa reversa). El siguiente paso consistió en multiplicar el número de copias del gen v-src, marcándolas con un isótopo radioactivo para poder seguir su destino. Finalmente las puso en contacto con el ADN desnaturalizado (separado en sus dos hebras) extraído de los distintos tipos celulares. Esto trajo como resultado la formación de algunas cadenas híbridas (que contenían una hebra de ADN marcado, la copiada del genoma viral, y otra sin marcar, proveniente de la célula donadora), que revelaron zonas de homología y descubrieron la misma secuencia en las células normales. El estudio de la secuencia de nucleótidos del gen src permitió, además, descubrir que, por su organización (presencia de secuencias conocidas como exones e intrones típicas de los genes animales pero no virales), ese gen no pertenecía al virus, sino que debió ser arrastrado por éste después de unirse y desprenderse del material genético de alguna célula hospedera. Más aún, sus homólogos en las células normales resultaron ser genes activos y fue también el grupo del doctor Bishop quien descubrió la proteína codificada por el gen src (llamado c-src porque corresponde a la versión celular de ese gen), a la que denominaron pp60c-src, y que, sorprendentemente, resultó ser una proteína fuertemente unida a la superficie interior de la membrana celular y capaz de fosforilar a las tirosinas.

Incorporación del oncogén src al genoma viral. Hoy se sabe que en las células cancerosas que contienen activo el oncogén c-src: está presente una proteína pp60c-src a la que, curiosamente, le falta, en un sitio peculiar, una

tiroxina, que en su versión normal es fosforilada, como mecanismo para bloquear la propia actividad fosforilante de la proteína pp60c-src. Tal parece ser la explicación por la cual esa proteína está permanentemente funcionando e introduciendo grupos fosfato en otras proteínas, en el caso de las células tumorales.

Genes implicados en el cáncer

Hoy se conocen tres grupos de genes de gran relevancia en el proceso canceroso.

Los oncogenes, cuya expresión o activación anormal o excesiva en la célula pueden conducir a la transformación cancerosa; se originan por diversos mecanismos a partir de genes celulares normales conocidos como proto oncogenes.

El segundo tipo corresponde a los denominados genes supresores del cáncer u oncosupresores o antioncogenes u oncogenes recesivos, cuya expresión normal inhibe el desarrollo del fenotipo canceroso. La inactivación o delección de ambos alelos puede conducir a la célula a la transformación neoplásica, es decir, el tumor sólo se manifiesta cuando ambos alelos están alterados. Un ejemplo es el descrito con el retinoblastoma. Este tumor ha sido clásicamente considerado como el prototipo de cáncer humano que se transmite por herencia autosómica dominante, por fallo de oncogenes supresores o antioncogenes.

El tercer tipo de genes, denominados moduladores, determinan propiedades como la invasividad, la metastatización o la capacidad de generar una respuesta inmune. El fenotipo metastásico es independiente del tumorigénico. En este grupo se incluyen los metastogénes, que potencian o aumentan el fenotipo metastásico, los genes supresores de metástasis, que pueden inhibir la metastatización, y los que modifican la inmunogenicidad de las células tumorales.

En general los proto oncogenes pueden pasar a oncogénicos mediante la transducción retroviral (v-oncs) o por influencias que alteren su comportamientos in situ transformándolos en oncogenes celulares (c-oncs) dando dos interrogantes, la primera acerca de las funciones de los productos de los oncogenes y la segunda como es que proto oncogenes "civilizados" se convierten en "enemigos internos". Productos proteicos de los oncogenes

Estas proteínas se llaman oncoproteínas se diferencia de los productos normales de los oncogenes:

- Las oncoproteínas carecen de algunos elementos reguladores importantes.

- Su producción por las células transformadas no depende de sus factores de crecimiento u otras señales externas.

En condiciones fisiológicas la proliferación celular pasa por los siguientes pasos:

- Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico existente en la membrana celular.
- Activación transitoria y limitada del receptor del factor de y crecimiento que, a su vez, activa a varias proteínas transductoras de señales existentes en la capa interna de la membrana plasmática.
- Transmisión por el citosol de la señal transducida hasta que llega al núcleo transportada por segundos mensajeros,
- Inducción y activación de los factores reguladores de núcleos que inician la transcripción de! DNA,
- Paso de la célula al ciclo celular, por el que progresa hasta que se produce su división.

De acuerdo a esto es posible clasificarlos según el papel que desempeñan

Ejemplos de oncogenes vinculados con el control de la división celular		
Oncogen	Actividad bioquímica	Probable función
erb-B	Tirosina cinasa	Receptor en la superficie celular
fms	Tirosina cinasa	Receptor en la superficie celular
neu	Tirosina cinasa	Receptor en la superficie celular (aún no identificado)
Ros	Tirosina cinasa	Receptor en la superficie celular (aún no identificado) h
sis	Factor de crecimiento FCP	Señal
	(subunidad B)	
Src	Tirosina cinasa	¿Transducción de señales?
Abl	Tirosina cinasa	¿Transducción de señales?
Ras	¿Proteína G?	¿Transducción de señales?
Fos	¿?	¿Efector de la división celular?
Myc	¿?	¿Efector de la división celular?
myb	¿?	¿Efector de la división celular?

GENES SUPRESORES DE TUMORES Y TUMORES ASOCIADOS		
Gen supresor	Síndrome	Tumores asociados
Rb1	Retinoblastoma	Retinoblastoma, osteosarcoma
p53	Li-Fraumeni	Sarcoma, cáncer de mama, gliomas
APC	Poliposis adenomatosa familiar	Adenoma y adenocarcinoma de colon
WT-1	Tumor de Wilms	Nefroblastoma
NF-1	Neurofibromatosis 1	Neurofibromas, sarcomas, gliomas
NF-2	Neurofibromatosis 2	Schwannomas, meningiomas
VHL	von Hippel-Lindau	Cáncer renal, feocromocitoma, hemangioblastoma
BRCA-1	Cáncer mamario	Cáncer de mama
BRCA-2	familiar	
TSC-2	Esclerosis tuberosa	Angiomiolipoma, gliomas, rabdomioma
p16	Melanoma familiar Cáncer pancreático	Melanoma, cáncer de páncreas

Participación de los factores del crecimiento y productos oncogénicos en la proliferación celular

En esta figura se puede observar cómo el factor de crecimiento transformante de tipo beta (FCT- β) al unirse a su receptor, activa la expresión del oncogén c-sis, el cual determina la síntesis del factor de crecimiento plaquetario (FCP). Este factor, a su vez, se une a su receptor e induce la activación de la fosfolipasa C, probablemente a través de una proteína G (¿p-21 codificada por el oncogén ras?). La fosfolipasa rompe al fosfatidil inositol di fosfato (FID) liberando al inositol trifosfato (IF3) y al diacilglicerol (DAG), lo cual conduce a la activación de la proteína cinasa C, a la formación de ácido araquidónico y prostaglandinas. La prostaglandina E se une a un receptor e induce la síntesis del adenosín monofosfato cíclico y la activación del oncogén RRNTC, todo lo cual provoca la síntesis de

proteínas, del ADN y la división celular, junto con la reorganización de las proteínas del citoesqueleto (actina y vinculina), bajo la influencia del incremento del calcio citoplásmico y de la elevación del pH intracelular. Por su parte, el oncogén erb-B determina la síntesis del dominio interno del receptor del factor de crecimiento epidérmico, el cual es regulado por la acción fosforilante de la proteína C inducida Por FCP.

Factores de crecimiento
Existen varios factores de crecimiento polipeptídicos que estimulan la proliferación de las células normales y se sospecha que muchos de ellos intervienen en el origen del tumor. Las mutaciones de los genes que codifican los factores de crecimiento pueden convertirlos en oncogénicos. Así sucede con el protooncogen c-sis, que codifica la cadena β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FDGV.platelet-derived growth factor). Este Oncogen se descubrió primero como Oncogen viral contenido en v-sis. Posteriormente se comprobó que varios tumores humanos, sobre todo astrocitomas y osteosarcomas, producen PDGF. Además, parece que el mismo tumor expresa también receptores para el propio PDGF, sometiéndose a una estimulación autocrina. Aunque se considera que el bucle autocrino es un elemento importante en la patogenia de varias neoplasias, en la mayoría de los casos el gen del factor de crecimiento no esta alterado ni mutado. Por el contrario, lo mas frecuente es que los productos de otros oncogenes, por ejemplo ras (situado a lo largo de la vía de transducción de señales), induzcan una expresión excesiva de los genes de los factores de crecimiento, forzando a las células a secretar grandes cantidades de factores de crecimiento, tales como el factor transformador de crecimiento α (TGF- α), que esta relacionado con el factor de crecimiento epidérmico (EGF, epidermal growth factor) y que induce la proliferación uniéndose al receptor de aquél. En los carcinomas que expresan niveles elevados de receptores del EGF suele detectarse TGF- α . Además de c-sis en varios tumores gastrointestinales y mamarios hay activación de un grupo de oncogenes relacionados entre sí (hst-1 y hst-2) que codifican proteínas homologas a los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF); los melanomas humanos expresan bFGF, un miembro de la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos que sin embargo, no es expresado por los melanocitos normales. Los carcinomas de células pequeñas del pulmón producen péptidos similares a la bombesina que estimulan su proliferación.

Receptores de los factores de crecimiento.

En el siguiente grupo en la cadena de la transducción de la señal intervienen los receptores de los factores de crecimiento; no resulta, pues varios de los oncogenes descubiertos codifiquen algunos de estos receptores. Para comprender la forma en que la mutación afecta a la función de los mismos, debe recordarse que varios receptores de los factores de crecimiento son proteínas transmembrana con un ligando de unión situado fuera de la célula y un dominio intra citoplasmático formado por Tirosina cinasa. En las formas normales de estos receptores, la actividad cinasa sufre una activación transitoria cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápidamente la dimerización del receptor y la fosforilación por la Tirosina de varios sustratos que forman parte de la cascada de la mitosis. Las versiones oncogénicas de estos receptores sufren dimerización y activación persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento

correspondiente. De esta forma, el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis.

En los tumores humanos, la activación de los factores de crecimiento se produce a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran mutaciones, reordenamientos de los genes o su expresión excesiva. El protooncogen *ret*, un receptor de Tirosina cinasa, puede servir como ejemplo de la conversión oncogénica a través de mutaciones y reordenamientos de genes. La proteína *ret* es un receptor para el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial, expresado normalmente por las células neuroendocrinas, como las células C parafoliculares del tiroides, las de la médula suprarrenal y las precursoras de las células paratiroides. En las MEN tipos 2A y 2B y en los carcinomas medulares del tiroides familiares, se encuentran mutaciones puntuales del protooncogen *ret* que se transmiten de forma autosómica dominante. En la MEN 2A, las mutaciones puntuales del dominio extracelular provocan la dimerización y activación constitutivas, mientras que en la MEN 2B, las mutaciones puntuales del dominio catalítico citoplásmico provocan la activación del receptor. En todos estos tumores familiares, las personas afectadas heredan la mutación *ret* en la línea germinal. Por el contrario, los carcinomas papilares esporádicos del tiroides se asocian a reordenamientos somáticos del gen *ret*. En estos tumores, el dominio de la Tirosina cinasa del gen *ret* se yuxtaponen a uno de cuatro genes compañeros distintos. Los genes fusionados codifican proteínas híbridas en las que el dominio de Tirosina cinasa está activado de forma constitutiva, lo que hace que, para la célula, es como si el receptor *ret* estuviese siendo activado continuamente por su ligando correspondiente. Las conversiones oncogénicas por mutaciones y reordenamientos afectan también a otros genes que codifican receptores de factores de crecimiento. En las leucemias mieloides se han detectado mutaciones puntuales que activan a *c-fms*, el gen que codifica al receptor del factor estimulador de estas colonias 1 (CSF-1). En algunas leucemias mielomonocíticas crónicas que contienen la translocación 1(13;9) la totalidad del dominio citoplásmico del receptor de PDGF se fusiona con un segmento del factor de transcripción de la familia ETS, con la consiguiente dimerización permanente del receptor de PDGF.

Mucho más frecuente que las mutaciones de estos protooncogenes es la expresión excesiva de formas normales de receptores de factores de crecimiento. Los que se afectan con mayor frecuencia son tres miembros de la familia de receptores del EGF⁸. En hasta el 80 % de los carcinomas epidermoides del pulmón y, con menos frecuencia, en los carcinomas de la vejiga urinaria, el aparato gastrointestinal y los astrocitomas, se produce una expresión excesiva de la forma normal de *c-erb B1*, el gen del receptor del EGF. En algunos casos, el aumento de la expresión del receptor provoca la amplificación del gen. En la mayoría de los casos restantes, se desconoce la base molecular que justifica el aumento de la expresión del receptor. Por el contrario, el gen *c-erb B2* (también llamado *c-neu*), el segundo miembro de la familia de receptores del EGF se halla amplificado en un alto porcentaje de adenocarcinomas humanos de la mama, el ovario, el pulmón, el estómago y las glándulas salivales. En los cánceres de mama también se observa sobre expresión de un tercer miembro de la familia de receptores del EGF, *c-erb B3*. Podría sospecharse que los tumores que muestran una expresión excesiva de los receptores de factores de crecimiento, por ejemplo de *c-erb B2*, deberían ser muy sensibles a los efectos estimulantes del crecimiento

de una pequeña cantidad de los factores implicados, lo que los haría más agresivos. La observación de que la existencia de concentraciones elevadas de proteína c-erb B2 en las células del cáncer de mama es una señal de mal pronóstico respalda esta hipótesis.

Proteínas de transducción de Señales

Se han encontrado varios ejemplos de oncoproteínas con funciones similares a las de las proteínas citoplásmicas normales que intervienen en la transducción de señales. La mayoría de estas proteínas se encuentran estratégicamente situadas en la parte interna de la membrana plasmática, donde reciben las señales procedentes del exterior de la célula (por ejemplo mediante la activación de los receptores de factores de crecimiento) y las transmiten al núcleo celular. Bioquímicamente, las proteínas de transducción de señales son heterogéneas. El ejemplo mejor conocido y estudiado de una oncoproteína de transducción de señales es la familia ras de las proteínas de unión trifosfato de guanina (GTPasa). El descubrimiento inicial de las proteínas ras se hizo en forma de oncogenes virales. Alrededor del 10 al 20 % de todos los tumores humanos contienen versiones mutadas de proteínas ras⁹. En algunos (por ejemplo carcinomas de colon, páncreas y tiroides), la incidencia de la mutación ras es incluso superior. La mutación del gen ras es la anomalía más frecuente de los oncogenes dominantes, identificada en los tumores humanos. Varios estudios indican que ras desempeña un papel importante en la mitogénesis inducida por los factores de crecimiento. Por ejemplo, el bloqueo de la función de ras mediante microinyección de anticuerpos específicos interrumpe la respuesta proliferativa a EGF, PUCF y CSF-1. Las proteínas ras normales están unidas a la parte citoplásmica de la membrana celular, y oscilan atrás y adelante entre una forma activada de transmisión de señales y un estado inactivo y quiescente. En este último estado, las proteínas ras captan di fosfato de guanosina (GDP); cuando la célula es estimulada por los factores de crecimiento o por otras interacciones entre ligandos y receptores, ras se activa intercambiando GDP por GTP. La activación de ras provoca, a su vez, la excitación de la vía MAP cinasa mediante el reclutamiento de la proteína raf-1 existente en el citosol. Las MAP cinasas activadas tienen como dianas a factores nucleares de transcripción, por lo que estimulan la mitogénesis. En las células normales, el estado activado de transmisión de señales de la proteína ras es transitorio porque su actividad intrínseca GTPasa hidroliza GTP y la convierte en GDP, lo que hace que ras recupere su estado quiescente. El hecho de que el ciclo de la proteína ras sea ordenado depende de dos reacciones: el intercambio de nucleótidos (GDP por GTP) que activa la proteína ras, y la hidrólisis de GTP, que convierte a la forma activa de ras ligada a GTP en una forma inactiva ligada a GDP^{10,11}. Esos dos procesos están regulados enzimáticamente. Durante la activación de ras, la separación de GDP y sus sustitución por GTP está catalizada por una familia de proteínas liberadoras del nucleótido guanina, que proceden de la parte citosólica de los receptores de factor de crecimiento activados por las proteínas de adaptación. De mucha mayor importancia es que las proteínas activadoras de la GTPasa (GAP) determinan una espectacular aceleración de la actividad GTPasa intrínseca de las proteínas ras normales. Estas proteínas, de distribución muy amplia, se unen a ras activo y aumentan su actividad GTPasa más de 1000 veces, provocando una hidrólisis rápida de GTP a GDP, con la consiguiente interrupción de la transmisión de las señales. De esta forma, las GAP actúan como «frenos» que evitan una actividad no controlada de ras. Parece que la respuesta a esta acción de frenado de las GAP se tambalea cuando las mutaciones afectan al gen ras. Las proteínas ras mutantes se unen a las GAP, pero esta unión no va acompañada de la

actividad de la GTPasa. Por tanto, las proteínas mutantes quedan "atrapadas" en su forma excitada, unida a GTP lo que a su vez causa una activación patológica de la vía de señalización de la actividad mitógena. El hecho de que una mutación incapacitante de la neurofibromina (NF-1) una proteína activadora de la GTPasa, se asocie también a las neoplasias subraya la importancia de la activación de la GTPasa en el control del crecimiento normal.

Estudios recientes han revelado que, junto a su función en la transducción de señales de activación iniciadas por factores de crecimiento, ras interviene también en la regulación del ciclo celular. Como se describirá más adelante, el paso de las células de la fase G₀ a la fase S está modulado por una serie de proteínas llamadas ciclinas y cinasas dependientes de la ciclina (CDK). Según parece, ras controla el nivel de CDK a través de mecanismos aún desconocidos.

Para bloquear la actividad de ras alterada, los investigadores han aprovechado el hecho de que, para recibir señales de activación procedentes de los receptores de factores de crecimiento, ras debe permanecer fijado a la parte interna de la membrana celular, cerca del dominio citoplásmico de dichos receptores. Este anclaje se efectúa mediante la unión de un grupo lipídico isoprenilo a la molécula de ras a través de la intervención de la enzima farnesil transferasa. La porción farnesil es la que establece el puente entre ras y la membrana lipídica. Los inhibidores de la farnesil transferasa pueden incapacitar a ras, impidiendo que se sitúe en su ubicación normal. Además de ras, existen otras Tirosina cinasas no asociadas a receptores que intervienen en las vías de transducción de señales, Las formas mutantes de las tirosinas cinasas no asociadas a receptores y que han adquirido potencial de transformación suelen encontrarse como v-oncs en retrovirus de animales (ejemplos: v-abl, v-src, v-fyn, v-fes y muchos otros).

Proteínas nucleares de transcripción.

Las señales de las vías de transducción ingresan al núcleo y entran en contacto con diferentes genes que responden a ellas. La replicación del DNA y la división celular es regulada por una familia de genes cuyos productos se encuentran en el núcleo, donde controlan la transcripción de los genes relacionados con el crecimiento. Los factores de transcripción contienen secuencias específicas de aminoácidos o motivos que les permiten unirse al DNA o dimerizar sus enlaces. Entre estos motivos se encuentran la hélice-asa-hélice, cremallera de leucina, los dedos de cinc y los homeodomios de cinc. Muchas de estas proteínas se unen al DNA en lugares específicos, desde los que pueden activar o inhibir la transcripción de genes adyacentes. En el núcleo se ha localizado un lote completo de oncoproteínas, entre ellas los productos de los oncogenes myc, myh, jim y fos. De ellos, el gen myc es el que con mayor frecuencia está implicado en los tumores humanos, lo que justifica una breve revisión de su función. El protooncogen c-myc se expresa en prácticamente todas las células eucarióticas y pertenece a los genes de respuesta de crecimiento precoz e inmediata, genes que se activan rápidamente cuando las células en reposo reciben la señal que promueve su división. Tras un aumento transitorio del mRNA del c-myc, la expresión vuelve a descender a sus valores iniciales. Los experimentos en los que la inhibición específica de la expresión de c-myc por oligonucleótidos contrasentido evita que la célula pase a la fase S subrayan la importancia

de este gen en la proliferación celular. No se conocen por completo las bases moleculares de la función de c-myc en la replicación celular, pero sí se han dilucidado algunos principios. Tras la traducción, la proteína c-myc pasa rápidamente al núcleo. Bien antes o bien después de su transporte hasta el núcleo, la proteína forma un heterodímero con otra proteína, llamada max. El heterodímero myc-max se une a secuencias específicas del DNA (llamadas zonas E) convirtiéndose en un potente activador. Las mutaciones que alteran la capacidad myc para unirse al DNA o a max abolen su actividad oncogénica. Además de formar un heterodímero con myc, la proteína max puede formar heterodímero sin actividad para la transcripción, además, max, otro miembro de la super familia myc de reguladores de la transcripción, también puede unirse a max para formar un dímero. El heterodímero mad-max actúa como represor de la transcripción. Por tanto, lo que parece deducirse es que el grado de activación de la transcripción por c-myc depende no sólo de los niveles de proteína myc, sino también de la abundancia y disponibilidad de proteínas max y mad. En este complejo, el heterodímero myc-max favorece la proliferación, mientras que mad-max inhibe el crecimiento celular.

Activación de los oncogenes

Se ha mencionado ya que la integración de los virus en el ADN de las células hospederas puede modificar la estructura o función de los protooncogenes, activándolos y convirtiéndolos en oncogenes. En las células que no han sido infectadas por virus y en las que ocurre la activación anormal de los protooncogenes, se ha visto que ésta puede producirse como resultado de tres mecanismos:

- Una mutación puntual, que cambia la secuencia de bases en el gen y que se refleja en un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína oncogénica.
- Una movilización (translocación) del oncogén a otro cromosoma, al que se ubica en vecindad con un gen continuamente activo que lo estimula a manifestarse,
- La multiplicación en el número de copias del oncogén (amplificación).

Se ha visto que la activación de los oncogenes ras y neu, mediante mutaciones puntuales, puede ocurrir en tumores inducidos en animales mediante el empleo de sustancias cancerígenas o por rayos X. Así, por ejemplo, se ha encontrado el oncogén H-ras-1 en carcinomas de células escamosas inducidos en la piel de ratones por la aplicación de dimetilbenz (a) antraceno (DMBA), seguida de la administración de ésteres de forbol, y en cánceres mamarios producidos durante el desarrollo sexual por N-nitroso-N-metilurea (NMU). También se ha visto que el oncogén ras puede activarse en adenomas y carcinomas "espontáneos" en el ratón (cepa B6C3FI empleada en bioensayos de carcinogénesis).

ONCOGENES EN TUMORES INDUCIDOS POR CARCINÓGENOS QUÍMICOS				
Especie animal	Carcinógeno	Tumor	Oncogén	Porcentaje de tumores con el oncogén activado
Rata	NMU	Carcinoma mamario	H-ras 1	86
	DMBA	Carcinoma mamario	H-ras 1	23
	DMN	Carcinoma renal	K-ras 2	40
	ENU	Neuroblastoma	neu	100
	NMU	Schwanomas	neu	70
	NMS	Carcinomas nasales	?	100
Ratón	DMBA	Carcinomas de piel	H-ras 1	90
	Varios	Hepatomas	H-ras 1	100
	Rayos X	Linfomas	K-ras 2	57
	NMU	Linfomas	N-ras 1	85
	3-MCA	Fibrosarcoma	K-ras 2	50
NMU = Nitroso metil urea, DMBA = Demetilbenz (a) antraceno, DMN = Dimetil nitrosamina, ENU = Etil nitroso urea, MMS = Metil metano sulfonato. 3-MCA = 3 - Metil colantreno				

Lo anterior muestra que se puede inducir la activación de oncogenes tanto por la exposición a agentes físicos, químicos y virales, como probablemente por la intervención de factores endógenos que hacen a algunos individuos más propensos a desarrollar "espontáneamente" cáncer. Un gen normal puede convertirse en un gen del cáncer al ser alterado por agentes ambientales o generados dentro de nuestro organismo cuando fallan los mecanismos de protección de los que disponemos. Algunas personas tienen mecanismos de protección ineficientes que las hacen más propensas a padecer cáncer.

Genes tumor supresor				
Localización subcelular	Gen	función	Tumores asociados con mutaciones somáticas	Tumores asociados con mutaciones hereditarias
Superficie celular	Receptor de TGF- β	Inhibición del crecimiento	Carcinoma de colon	Desconocidos
	Cadherina E	Adherencia celular	Carcinomas de estómago y mama	Cáncer gástrico familiar
Bajo la membrana citoplasmática	NF-1	Inhibición de la transducción de la señal ras	Schwanomas y meningiomas	Neurofibroastosis tipo 1 y sarcomas
Citoesqueleto	NF-2	Desconocida	Carcinomas de estómago, colon, páncreas; melanoma	Neurofibromatosis tipo 2; meningiomas y Schwanomas del acústico
Citosol	APC	Inhibición de la transducción de la señal	Retinoblastoma, osteosarcoma, carcinoma de mama, colon, pulmón	Poliposis coli adenomatosa familiar, cáncer de colon
Núcleo	Rb	Regulación del ciclo celular	Casi todos los cánceres humanos	Retinoblastoma, osteosarcoma
	P53	Regulación del ciclo celular y apoptosis en respuesta a la lesión de DNA	Tumor de Wilms	Síndrome de Li-Fraumeni; numerosos carcinomas y sarcomas
	WT-1	Transcripción nuclear	Cáncer de páncreas, estómago	Tumor de Wilms
	p16 (INK4a)	Regulación del ciclo celular por inhibición de las cinasas dependientes de las ciclinas		Melanoma maligno

	BRCA-1	Reparación del DNA		Carcinomas de la mama femenina y del ovario
	BRCA-2	Reparación del DNA		Carcinomas en mama femenina y masculina

Productos proteicos de los genes supresores del cáncer Finalmente las señales positivas y negativas convergen en el núcleo, lugar donde se decide si la célula se divide o no. Por tanto es lógico que en el núcleo se encuentren los genes supresores del cáncer. Tenemos para este proceso:

- Moléculas que regulan la transcripción nuclear y el ciclo celular.
- Gen Rb.
- Gen p53.
- Genes BRCA-1 y BRCA-2.
- Moléculas que regulan la transducción de señales.
- Receptores de la superficie celular.
- Otros genes.

La Telomerasa

Durante cada ciclo de división celular se produce un acortamiento (se pierden unos 50-200 nucleótidos) de los extremos de los cromosomas, llamados telómeros. Ello se debe a la incapacidad de la DNA polimerasa de replicar los extremos de las moléculas de DNA. Hoy se cree que este mecanismo es parte del "reloj" celular que cuenta el número de divisiones y es responsable de la limitación de la vida de las células. Al llegar a un punto crítico de acortamiento de los telómeros las células entran en un proceso de senescencia y pierden la capacidad de dividirse. La telomerasa es un complejo constituido por un RNA y varias proteínas que evita el acortamiento de los telómeros. No es el único mecanismo, pero posiblemente sí el más importante. La telomerasa es muy activa en células fetales, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de los tejidos en adultos. La observación de que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa ha llevado a especular que su reactivación puede ser necesaria para el crecimiento tumoral, y que su inhibición podría suponer un nuevo tipo de terapia contra el cáncer. El mantenimiento de los telómeros juega un papel importante en la inmortalización de las células, como se deduce de la observación de que ratones que carecen de telomerasa muestran un acortamiento de su vida, algunos síntomas de envejecimiento prematuro, una menor capacidad de cicatrización de heridas, y una mayor incidencia de cánceres. Aunque por sí sola no causa transformación de células normales en cancerosas, la reactivación de la telomerasa coopera durante tumorigénesis con mutaciones en oncogenes como ras y genes supresores como p53 y Rb. La eliminación de la telomerasa, y por tanto el acortamiento de los telómeros, causa

inestabilidad cromosómica, errores en la segregación y aparición de anomalías y diversos tipos de mutaciones. En esta situación, la inducción del gen supresor p53 parece ser importante para provocar la muerte celular y evitar así la acumulación de mutaciones y malignización de las células. Si la expresión de p53 se anula por mutación se produce lo que se ha denominado la catástrofe genética, con masiva acumulación de mutaciones. Lo expuesto indica al interés del estudio de la telomerasa y de otros posibles mecanismos de mantenimiento de los telómeros por la posible utilidad de inhibidores o activadores de estos procesos en el tratamiento

El ciclo celular en la carcinogénesis

Como ya se explico anteriormente el crecimiento del tejido depende del balance entre la proliferación renovadora de células y la muerte de éstas. El paso de la información contenida en la célula madre a su descendencia se hace durante el ciclo celular por un proceso que garantiza máxima fidelidad. Este ciclo consta de 4 etapas G_1 , S, G_2 y mitosis, pero sólo en G_1 , bajo la influencia de factores extracelulares (mitogénéticos), una célula prolifera o sale del ciclo hacia el reposo (G_0) (tomando como modelo células estables); una vez superado este punto de restricción, mecanismos intrínsecos conducen a la división. El mantenimiento en el orden de las fases del ciclo es indispensable; si mitosis comenzara cuando la síntesis de ADN no hubiese concluido se generarían alteraciones de imprevisibles resultados. La progresión y el control del ciclo celular son realizados por vías bioquímicas. De forma general, una familia de kinasas (CDK), cuya acción catalítica es dependiente de la unión a proteínas ciclinas, induce la fosforilación de sustratos que a su vez controla la función de una familia de 5 reguladores transcripcionales llamados E2Fs. Los factores E2Fs transactivan genes cuyos productos son importantes en la entrada a la fase S del ciclo celular (dehidrofolato reductasa, timidina, kinasa, timidilato sintetasa, ADN polimerasa alfa, CDC2, que participan directamente en la síntesis del nuevo ADN), pero además, promueven a la propia producción de algunas ciclinas (E,A) y autoinducen al E2F1. Aunque se reconocen varios sustratos de las holoenzimas CDK-ciclinas, la atención se centra sobre la proteína del retinoblastoma (RB) la cual es el producto de un gen supresor que inhibe la proliferación celular manteniendo inactivo a E2F mediante su unión en un complejo (38) (39). La fosforilación de RB, por CDK-6 y CDK-4 unidos a ciclinas D y al complejo CAK (ciclina H más CDK-7), libera a E2F y permite la entrada a la fase S del ciclo celular. El complejo de kinasas es regulado negativamente por la familia de inhibidores INK4, (40) (41). La fosforilación de Rb dependiente de esta vía es inducida por factores de crecimiento que actúan a través de ciclinas D; el cese de la acción de éstos retira a la célula del ciclo. Los pasos que continúan y mantienen la activación son autorregulables e independientes de los estímulos externos y se realizan con la participación del complejo ciclinas E/CDK-2 y ciclinas A y B que fosforilan RB durante más tiempo. Varias proteínas inhiben este segundo paso y la $p27^{KIP1}$ puede ser la más comprometida en la regulación a juzgar por los altos niveles observados en células quiescentes que disminuyen con la activación. Otras transiciones en ciclo como G_2 mitosis son dependientes también de ciclinas y regulables en puntos de control. (42-45).

Una célula que sale del ciclo celular está destinada a madurar o a diferenciarse. La

eliminación fisiológica de una célula es también programada y puede ocurrir, además, bajo circunstancias apropiadas por apoptosis sin afectación de los tejidos vecinos. Dada la importancia de estas vías en proliferación celular, no sorprende que éstas constituyan las dianas en el estudio de la acción de oncogenes y genes supresores involucrados en la carcinogénesis.

Existen 2 rutas mutacionales: La primera es realizada por genes estimuladores con efecto dominante; la segunda es la de inactivar un gen inhibitorio de carácter recesivo, (8) (14) .

Aproximadamente se reconocen 100 proto-oncogenes en el hombre; muchos de ellos codifican elementos como receptores transmembrana, proteínas de secreción, proteínas unidoras de GTP, proteínas quinasas y proteínas reguladoras que controlan la conducta "social" de las células . Un proto-Oncogen puede "activarse" por delaciones o mutaciones puntuales en la secuencia codificante, amplificación génica o reordenamiento cromosómico que incluye la translocación (14). La mutación de un protocongen frecuentemente perpetua la activación de la cascada constitutiva existente entre el receptor hasta el ultimo eslabón de la división celular. La translocación de la ciclina D1 es un factor que puede conducir a la directa del sistema. La amplificación de esta ciclina aparece en el 43% de tumores de cabeza y cuello, 34% de esófago y 13% de mama. En esta última localización, sin embargo, hay un 50% de casos con incremento de la proteína sin correlación directa a la amplificación génica lo que supone mecanismos alternativos. Las mutaciones que dañan los mecanismos reparadores del ADN impiden sus funciones y aumentan el ritmo habitual de mutaciones espontáneas que llevan al cáncer. Se ha observado un aumento de neoplasias en enfermedades con deficiencias en la reparación del ADN como por ejemplo, en la anemia de Fanconi, elementos como la P53 detienen el ciclo celular en ciertas fases y permiten la reparación del ADN hasta que sea viable o en su defecto inducen a la muerte celular .

Se ha pensado que en los fallos que ocurren durante la diferenciación participan cambios genéticos específicos. Los oncogenes c-myc han sido implicados en la progresión celular y se ha observado su disminución durante la diferenciación terminal de una célula. Su expresión constitutiva bloque la maduración de células mieloides que son inducidas a diferenciarse. MYB es una proteína enlazante de ADN que activa promotores de la transcripción en un numero de genes. Dada esta propiedad es posible que conduzca a patrones anormales de expresión génica, a expresión truncada de proteínas o a la producción de proteínas fusionadas .

En resumen, los cambios ocurridos desde la transformación primaria de la célula hasta el establecimiento de un tumor maligno se acompañan de alteraciones moleculares. En nuestra opinión, la extrapolación de modelos experimentales de la carcinogénesis, como fue en sus inicios el modelo en "pasos múltiples", encuentra fundamentación en estos eventos; por ejemplo, la iniciación en algunos tumores incluye la alteración de la vía de transducción de señales en que se afecta el Oncogen ras y que establece una relación entre señales que provienen del medio extracelular con el núcleo. Durante la progresión se observa a la inactivación de la P53.

En la última etapa de conversión maligna, se observa la sobre expresión de la actividad transcripcional del AP-1, amplificación genética, y otros cambios que facilitan la posterior migración e invasión del tumor. Por otra parte las relaciones comprendidas entre las vías del ciclo celular y los factores externos e internos que la modulan han revelado tantas conexiones que se hace difícil delimitar pasos en la formación de los tumores cuando varias vías se afectan a la vez y se descubren constantemente nuevos elementos en el sistema.

Localización y Frecuencia. (Epidemiología)

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo de tipo primario y maligno más común después del mieloma múltiple. Representa aproximadamente 20% de todos los tumores óseos y se presenta sobre todo después de la segunda década de la vida. Se estima, que en USA. Representa el 2% de todas las neoplasias en general, sin embargo, en nuestro país no existen datos de la frecuencia real de esta variedad tumoral., comportamiento clínico, tratamientos disponibles y pronósticos. Es el tumor maligno no hematógeno de hueso más común en los niños.

La literatura médica indica que el OS es la neoplasia maligna de hueso primaria más común, presenta distribución bimodal con una incidencia mayor en la segunda década de la vida y otra menor en la sexta década de la vida.

En uno estudio Suizo de 1958 a 1968 en relación a las variaciones geográficas de la incidencia de tumores óseos primarios malignos; se observó que los tumores mostraban una incidencia significativamente mas alta en el sur de Suiza que en el resto del país y mayor prevalencia en la adolescencia (7, 14,15.). El osteosarcoma y el condrosarcoma mostraron una mayor incidencia entre los varones de las ciudades que en los varones de otros poblados, en contraste el sarcoma de Ewing presentó la misma incidencia entre la población urbana y rural; en relación con el osteosarcoma

El pico de incidencia del Osteosarcoma ocurre en el periodo de máximo crecimiento que es entre los 15 y 19 años de edad y declina esta incidencia gradualmente con los años, la presentación es más común en los varones que en las mujeres. Es raro encontrar este padecimiento en menores de 5 años y mayores de 40 años de edad. algunos autores han sugerido que el Osteosarcoma puede tener origen viral, genético u otras etiologías infecciosas ; otros autores encuentran variaciones geográficas en la incidencia de Osteosarcoma así como también se ha asociado el contacto con pesticidas y la pre

existencia de Enfermedad de Paget a la aparición de Osteosarcoma así como que es mas común en zonas urbanas (7,12,14)

El Osteosarcoma muestra una preferencia por los huesos largos, con una predilección por la metáfisis distal del fémur, proximal de la tibia, y menos frecuente, la proximal de húmero, regiones próximas a las fisis de crecimiento más activo. Los tumores de las dos primeras localizaciones representan el 56% de las lesiones que se localizan alrededor de la rodilla.

La metáfisis proximal de fémur, la metáfisis distal de tibia y la metáfisis o diáfisis de peroné, fueron comprometidas menos frecuentemente. Las diáfisis de otros huesos largos y también de los huesos cortos y planos fueron raramente afectados, siendo entre ellos mas comúnmente el hueso iliaco y los de la cara, incluidos los maxilares. El Osteosarcoma solo ocurre excepcionalmente en localizaciones dístales a las articulaciones del tobillo y de la muñeca, lo que esta de acuerdo con otras series (5,7)

En relación a la frecuencia se llevó a cabo un estudio en Japón por Maeyama en el periodo de 1964 a 1980 donde se estudiaron 27,665 tumores, registrándose por año 1500 tumores, 45% de los cuales fueron malignos. Un tercio de los tumores malignos fueron primarios y dos tercios fueron metastáticos de lesiones primarias. Entre los tumores primarios malignos el osteosarcoma mostró la frecuencia más alta 6.7% del número total de casos y el 43% de los tumores óseos primarios malignos (18)

Casi todos los Osteosarcomas son de alto grado y tienen un pobre pronóstico, con un 10 a 20 % de metástasis al momento de diagnóstico

Cuadro Clínico.

Historia Natural

El osteosarcoma clásico se presenta agresivo , de rápido crecimiento con alto riesgo de metástasis locales y metástasis pulmonares tempranas . Las tasas de sobrevida son buenas cuando las lesiones responden a quimioterapia y a un adecuado manejo quirúrgico . de las lesiones un 90% se presentan como estadio II-B , 5% estadio II – A y un 5 % en un estadio III

Presentación clínica .

El osteosarcoma clásico se presenta como un tumor doloroso , duro como una masa creciente . La fractura patológica es poco común . los niveles séricos de fosfatasa alcalina están elevados .

La presentación clínica del osteosarcoma clásico en un estadio II – B es en fémur distal , como una masa organizada , firme dolorosa de aproximadamente 3 meses de evolución y los síntomas son principalmente nocturnos . La piel alrededor esta libre móvil y no existen nódulos linfáticos anormales palpables en región inguinal .

La presentación clínica varía según los casos y depende sobre todo del tipo de osteosarcoma (histológico), localización anatómica y edad del paciente. El dolor y el desarrollo de tumor en las partes blandas son los datos clínicos más frecuentes, fractura patológica es un signo de malignidad.

En un principio, el dolor puede ser moderado e intermitente, pero se hace progresivamente mas intenso y continuo. En tumores yuxtacorticales, la presencia de una masa indolora, dura y de crecimiento lento es el hallazgo clínico mas frecuente. Aunque la metástasis pulmonar es la complicación más frecuente y significativa en la mayoría de los osteosarcomas de alto grado, es rara en los osteosarcomas de la mandíbula y es una complicación tardía en los osteosarcomas multicéntricos (10)

Niños con tumores primarios de hueso son difíciles de localizar . de acuerdo con un estudio epidemiológico de sobrevida del Instituto Nacional del Cáncer la incidencia anual de tumores malignos al año en los Estados Unidos es de 8.7 por millón en jóvenes menores de 20 años , esto traduce en 650 a 700 casos nuevos de pacientes en este rango de edad con diagnostico de osteosarcoma , cada año con 400 casos positivos a osteosarcoma y 200 a sarcoma de Ewing's . Estas lesiones óseas malignas representan solo el 6% de todos los tumores en niños . El diagnostico temprano y el tratamiento oportuno son necesarios para un adecuado resultado .

Las estrategias para el diagnóstico y tratamiento de niños con osteosarcoma musculoesquelético continúan en evolución . La sobrevida y los resultados funcionales

van mejorando con los avances de diagnóstico por imágenes régimen de quimioterapia , técnicas radio terapéuticas y procedimientos quirúrgicos .

Osteosarcoma y Sarcoma de Ewing's

Son los tumores óseos mas frecuentemente encontrados en niños . El condrosarcoma , aunque rara vez se encuentra como maligno en los niños . Se presenta en pacientes con osteocondromatosis múltiple hereditaria . El dolor es el síntoma presente mas común en el osteosarcoma , en un 85% de los casos . es debido probablemente a las microfracturas a traves de las áreas envueltas del hueso o en los casos severos a compresión de las estructuras adjuntos . el dolor se exagera por la actividad y solo 21% de los pacientes tiene dolor por la noche . Casi el 50% relacionan los síntomas a un trauma menor . Una masa visible se nota en el 40% de los pacientes . Las masas dolorosas se ocultan cuando se encuentran dentro de la pelvis .

Los estudios de laboratorio no son de mucha ayuda en el diagnostico de osteosarcoma aun que la elevación de la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina se han asociado con mal pronóstico .

Estudios de Gabinete.

Las Radiografías con alta calidad con vistas octagonales deben ser obtenidas desde un principio. Cierta tipo de lesiones son características para hacer diagnostico diferencial . Localización de la lesión , tipo de reacción perióstica , matriz , márgenes y cambios en tejidos blandos . ayudan a identificar el tumor y predecir la agresividad del tumor . Radiograficamente los osteosarcomas son líticos , escleróticos o mixtos . A causa de su agresividad natural las lesiones son líticas con reacción perióstica o triángulo de codman . Una mas de tejido blando siempre se encuentra presente . La producción de osteoide inmaduro por osteoblasto inmaduro resulta en la formación de hueso nuevo con márgenes mal definidos . El Sarcoma de Ewing's tiende a envolver diáfisis con destrucción permeativa.

Las radiografías simples muestran destrucción ósea asociados con focos escleróticos del tumor óseo con aumento de volumen y reacción perióstica agresiva (del tipo sol radiante, laminar o con triángulo de Codman) y una masa de partes blandas son muy sugerentes de osteosarcoma.

La tomografía convencional puede ayudar a delimitar la matriz ósea y la destrucción cortical y a detectar una fractura patológica oculta.

La Tomografía Computada (T.C.) y la Resonancia Magnética (RNM) son fundamentales para determinar la extensión intraósea y extraósea del tumor. (10)

La arteriografía suele reservarse para el estudio geográfico del tumor y de su aporte vascular, para la identificación de la zona mas propicia para una biopsia con cirugía abierta.

La gammagrafía ósea con isótopos radioactivos puede ayudar en el diagnóstico de las metástasis intraóseas y las metástasis a distancia en el propio hueso

Estudios moleculares del gen P53 empleando los métodos de polimorfismos conformacionales de cadena sencilla (SSCP) y secuenciación automatizada reportan frecuentemente los siguientes cambios en osteosarcomas; ser241/fen, arg282/trp, arg156/pro. Algunos casos de pacientes con rabdiomiosarcomas presentan delección total de ambos alelos de P53 en células de tumor (18, 20, 22).

La identificación de los cambios moleculares en genes relacionados con el OS (i.e., Rb y P53), puede resultar de gran utilidad en el área clínica, ya que permite identificar adecuadamente el OS y diferenciarlo así de otros tumores óseos histológicamente similares (i.e., tumor de Ewing's), los cuales no se relacionan con cambios moleculares sobre todo en la expresión del gen Rb.

Finalmente, el análisis molecular de estos genes relacionados con OS se traduce en beneficios en el área clínica, ya que permitirá el diagnóstico más temprano y certero de esta entidad.

Del mismo modo el OS es uno de los tumores que con mayor frecuencia presentan mutaciones en el gen P53, el cual se localiza en los brazos cortos del cromosoma 17 (17p13), la mayoría corresponden a mutaciones puntuales que se presentan casi siempre entre los dominios II-V del gen.

Tratamiento.

No existe aún un tratamiento estandarizado para el Osteosarcoma se observa varias rutas terapéuticas en diferentes lugares del mundo. En 1989 Siegel y cols. (25) en un estudio de 22 pacientes formo dos grupos de tratamiento: El primer grupo con resección completa del tumor seguido de quimioterapia adyuvante observándose un 40 % de los pacientes con una sobre vida a más de 75 meses sin presencia de recidiva de tumor. El siguiente grupo sin quimioterapia únicamente con resección completa el 50% mostró una sobre vida sin tumor a mas de 44 meses además se observa la adecuada tolerancia de quimioterapia principalmente en pacientes adultos.

La utilización de quimioterapia ha condicionado un incremento dramático en la tasa de curación de osteosarcoma. La utilización de quimioterapia pre operatoria Por si mismo ha favorecido la conservación de la extremidad afectada en pacientes con osteosarcoma. Así también se ha observado un aumento en la tasa de sobre vivencia cuando se intensifica el manejo con quimioterapia, ya sea por aumento de las dosis de el medicamento o por la combinación de medicamentos de quimioterapia Petrilli y cols. Han observado una remisión completa de el padecimiento hasta en un 86% en un seguimiento

hasta de 26 meses aunque obviamente los datos de toxicidad secundario a altas dosis de quimioterapia se manifiestan a lo largo del seguimiento (17, 19, 20, 21, 23,27)

Teniendo en cuenta la presentación del Osteosarcoma que es en la segunda década de la vida y teniendo en cuenta que en dicha etapa los pacientes se encuentran en un periodo de crecimiento y en la medida en que se mejora la sobre vida y dependiendo del manejo quirúrgico ofrecido a los pacientes tenemos que es de importancia tener en cuenta el desarrollo de órtesis y prótesis que se puedan adaptar a dicho periodo de crecimiento de los pacientes, lo cual tiene como principal objetivo el de ser un auxiliar funcional para el desarrollo de sus actividades de la vida diaria así como también juega un importante papel desde el punto psicológico para los pacientes . (6, 8, 20,26).

Las complicaciones que se han encontrado asociadas a tratamientos que tienden a conservar la extremidad afectada se encuentra la infección, necrosis de tejidos, parálisis nerviosa, no unión, falla mecánica del implante, así como compromiso vascular (22).

Pronóstico.

Las tasas de sobre vida con osteosarcoma y sarcoma de Ewing's han mejorado marcadamente desde 1970, la combinación de quimioterapia y excisión quirúrgica aumento la sobrevida de menos de 20% a mas del 60% en paciente sin enfermedad metastásica . El osteosarcoma no es radiosensible . Ewing's es radio sensible pero el riesgo de malignidad secundaria y alteraciones del crecimiento debido a radiación hace no tan atractivo su tratamiento . La quimioterapia pre operatoria precede a la cirugía . posterior a esto se continua con quimioterapia . La quimioterapia neoadyuvante da un ataque primario en los focos primarios metastásicos , previo a la resección de tumor primario . reduce significativamente la diseminación , la evaluación de la efectividad de quimioterapia basada en la inducción de la necrosis tumoral por la quimioterapia y la posible reducción de resección quirúrgica . si hay regresión del tumor durante tratamiento .

Los agentes quimioterapéuticos mas usados en estados unidos incluye la doxorubicina , cisplatino , metrotexate en altas dosis , ifosfamida .

La combinación de estos agentes varia de estudio a estudio y del protocolo además de causar pH , cardiomiopatía , la doxorubicina ha sido esencial en mejorar la sobrevida .

El grupo de sarcoma escandinavo muestra los beneficios de grandes dosis de metrotexate , ifosfamida esta en investigación por el grupo de oncología pediátrica .

El grupo de sarcoma de Ewing's comparó la efectividad de varios agentes quimioterapéuticos , vincristina, doxorubicina , ciclofosfamida , ifosfamida , y etoposido los cuales están bajo investigación .

La cirugía esta indicada para control local de tumor aun para tumores radiosensibles .

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en el significado pronóstico de la localización anatómica y el tamaño de la lesión, sin embargo no hay evidencia concluyente en este sentido, señalan que es mejor de las lesiones que ocurren en localizaciones distales que en las que ocurren cerca del tronco, y que a menor tamaño mayor sobrevida. Los pacientes con tumores localizados distalmente y de menos de 10 centímetros de tamaño fueron de 88 % de sobrevida a años comparado con 57 % para pacientes con tumores más grandes y localizados más próximamente (5)

En relación con las metástasis pulmonares y el pronóstico de Osteosarcoma se ha observado que aquellos pacientes, en los cuales al momento del diagnóstico se observa la presencia de metástasis pulmonares el mismo es muy pobre; se observó en un estudio realizado por Yonemoto y cols. (28) que la sobre vida en pacientes con metástasis pulmonares mas altas dosis de quimioterapia además de resección de las metástasis mediante toracotomía mejoran en forma importante la sobre vida.

Otro elemento que se ha estudiado en relación con el pronóstico de Osteosarcoma es la expresión de la Glicoproteína P como factor pronóstico en sarcomas óseos es importante destacar dos puntos importantes esta Glicoproteína se expresa intensamente y constante en la membrana celular de los condrosarcomas (100%) en los osteosarcomas se ha expresado positividad en (59,37%). Los pacientes con osteosarcoma localizados de alto grado (II B) y que expresaban Glicoproteína P tenían una menor supervivencia . Uno de los principales problemas de la quimioterapia del cáncer es la multiresistencia a fármacos o fenotipo MDR-1 .La sobre expresión de glicoproteína P , codificada por el gen MDR1 , se establece como un factor principal en la adquisición de esta multiresistencia en un amplio espectro de tipos celulares (11) .

Respecto al tipo histológico en cuanto a condroblástico, fibroblástico, osteoblástico se observó que el de peor pronóstico fue el osteoblástico.

Existe en la literatura referencias contradictorias con respecto a los factores que pueden influir en el pronóstico, incluyendo edad, sexo, localización y tamaño, variedad histológica, graduación del tipo y presteza del tratamiento y otros.

Se informa en la literatura que algunos pacientes con síndrome de Li-Fraumeni (síndrome de cáncer familiar) presentan también OS y se han documentado mutaciones puntuales en el gen P53 en pacientes con osteosarcoma y con historia familiar de diversas neoplasias.

Existen pocos estudios epidemiológicos mundiales, a gran escala del osteosarcoma en la literatura, en México ninguno, y no sabemos el comportamiento de esta neoplasia en nuestro medio.

Justificación.

El osteosarcoma es una lesión relativamente infrecuente, de etiología desconocida, cuadro clínico en un principio inespecífico, tratamiento muy complejo y multidisciplinario, pronóstico muy sobrio y caro. Lo reportado en la literatura no es una evidencia contundente a los diferentes elementos de su manejo. El INR Es el Hospital de referencia en relación a tumores óseos mas importante por parte de la Secretaria de Salud, además el estudio sobre este tipo de enfermedades puede dar luz a otros campos mucho mas amplios del conocimiento creemos es factible realizar en el mismo este trabajo que tiene que ver con la recurrencia de Osteosarcoma su comportamiento clínico y algunos aspectos del tratamiento.

Planteamiento del Problema:**Objetivo.**

Describir algunas de las características epidemiológicas, clínicas, de imagen y laboratorio del OS en el INR en un periodo de 5 años.

Identificar los factores pronósticos y describir la forma en que estos factores pronósticos (la Edad, el origen, el Género la localización anatómica de OS) afectan en el curso de la enfermedad.

Recurrencia del osteosarcoma en pacientes tratados en el INR

Pregunta de Investigación

1.- ¿Cuál es el comportamiento epidemiológico, clínico, del tratamiento y pronóstico e del Osteosarcoma en el Centro nacional de rehabilitación en un periodo de 5 años?

Material y Métodos.

Diseño:

Estudio retrospectivo, Longitudinal, Descriptivo, Observacional.

Definición de la población:

Se incluyeron aquellos individuos con sospecha clínica, de laboratorio y gabinete de Osteosarcoma, en los registros del Servicio de Tumores Óseos del INR en el periodo de 1991 al 2004.

En estos casos se realizo protocolo completo de estudio con estudios especiales de imagen y se confirmo el diagnostico por biopsia Incisional.

Posteriormente todos los pacientes se sometieron a protocolo de tratamiento de osteosarcoma que consiste en quimioterapia neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante.

Se realizo estudio anatomopatológico de espécimen quirúrgico obtenido en el procedimiento quirúrgico terapéutico (resección en bloque, amputación y desarticulación). Se considerará su seguimiento durante hasta la recurrencia de actividad tumoral, local, metastásica o la muerte por complicaciones atribuibles a la neoplasia.

A los casos una vez identificados se recabó de expediente los siguientes tipos de variables: Epidemiológicas, clínicas, de imagen, laboratorio, estudios especiales y de anatomía patológica. Tratamiento, pronostico recurrencia o muerte en el momento que se presenten.

Se captaron en una hoja de registro. Para hacer las comparaciones correspondientes.

Definición de variables

Estadística

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los resultados, y análisis estadístico para determinar el tiempo de sobrevida

Utilizamos un análisis de Supervivencia de Kaplan – Meier las ventajas que se observan en esta forma de medición son en que se pueden describir resultados dicotómicos. La posibilidad de sobre vida se estima a partir de la posibilidad acumulada de sobre vivir en cada intervalo de tiempo y los intervalos de tiempo pueden ser tan pequeños como sea necesario (9).

RESULTADOS:

Se revisaron los registros del servicio y del hospital en el periodo de 2000 al 2004, (5 años), fue necesario eliminar los años 2000, 2001 por falta de estos. Se localizaron 36 casos con diagnóstico inicial de osteosarcoma, establecido por estudio clínico y radiográfico simple, a los cuales se les estudio de acuerdo al protocolo de estudio del servicio (anexo 1). Se distribuyeron de acuerdo a la tabla 1. Con rango de edad entre 7 años y 63 años, 24 hombres y 12 mujeres.

TABLA 1 PACIENTES PORTADORES DE OSTEOSARCOMA EN EL I.N.R. EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004 POR FRECUENCIA

Año	Total de pacientes	Numero de casos de Sospecha clínica de osteosarcoma	Porcentaje
2000	0	0	0
2001	0	0	0
2002	276	12	4.34%
2003	218	13	5.96%
2004	365	11	3.01%
Total	859	36	4.1%

En 34 pacientes de los 36 se estableció el diagnóstico de osteosarcoma posterior a la realización de protocolo completo, que consiste en historia clínica completa, radiografías simples del segmento afectado, en dos planos, gamagrafía ósea con mibi, tomografía y /o resonancia magnética y biopsia Incisional de la lesión. En este proceso se descartaron 2 casos, uno con diagnóstico de sarcoma sinovial y uno con Mieloma Múltiple Tabla II.

TABLA II.- PACIENTES CON DIAGNOSTICO ESTABLECIDO POR BIOPSIA DE OSTEOSARCOMA EN EL I.N.R. POR AÑO EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004

Año	Total de pacientes	Numero de casos de Sospecha clínica de osteosarcoma	Diagnostico confirmado de osteosarcoma por biopsia	Porcentaje
2000	0	0	0	0
2001	0	0	0	0
2002	276	12	12	4.34%
2003	218	13	12	5.50%
2004	365	11	10	3.01%
total	859	36	34	3.95%

Con este diagnóstico se inicio quimioterapia en 30 pacientes, los 4 restantes se trataron desde el principio con cirugía radical (desarticulación) por el gran volumen tumoral tabla III.

TABLA III.- PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE OSTEOSARCOMA EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004 DONDE SE APLICO QUIMITERAPIA NEOADYUVANTE.

QUIMITERAPIA NEOADYUVANTE	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	30	88.23%
NO	4	11.76%
TOTAL	34	100%

Los agentes que se utilizaron para la quimioterapia neoadyuvante fueron cisplatino, doxorubicina y metrotexate, en 3 ciclos en promedio, posteriormente se realizo cirugía en diferentes modalidades (resección en bloque mas reconstrucción o cirugía radical) Tabla IV.

TABLA IV- PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE OSTEOSARCOMA EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004 POR EL TIPO DE CIRUGIA DEFINTIVA.

TIPO DE CIRUGIA	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
AMPUTACIONES	12	35.29%
DESARTICULACIONES	11	32.35%
CONSERVADORA	11	32.35%
TOTAL	34	100%

TABLA IV- PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE OSTEOSARCOMA EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004 POR EL TIPO DE CIRUGIA DEFINTIVA.

TIPO DE CIRUGIA	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
RADICAL	23	67.64%
CONSERVADORA	11	32.35%
TOTAL	34	100%

Respecto al diagnóstico definitivo establecido por estudio histopatológico de la pieza quirúrgica completa se distribuyeron de la siguiente forma: 26 pacientes se diagnosticó osteosarcoma, 1 displasia fibrosa, 1 tumor neuroectodérmico primitivo, 1 histiocitoma fibroso maligno, 1 tumor de células gigantes, 1 sarcoma sinovial, 1 sarcoma de Ewing, 1 linfoma óseo.

TABLA V DIAGNOSTICO REPORTADOS EN EL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LA PIEZA QURURGICA EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004.

Diagnóstico definitivo	Numero de pacientes	PORCENTAJE
Osteosarcoma	26	76.47%
Sarcoma de Ewing	1	2.94%
Tumor Neuroectodermico primitivo	1	2.94%
Histiocitoma Fibroso Maligno	1	2.94%
Sarcoma Sinovial	1	2.94%
Rabdomiosarcoma Alveolar	1	2.94%
Linfoma Óseo	1	2.94%
Tumor de Células Gigantes.	1	2.94%
Displasia Fibrosa	1	2.94%
TOTAL	34	100%

TABLA V DIAGNOSTICO REPORTADOS EN EL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LA PIEZA QURURGICA OSTEOSARCOMA VS OTRO EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004.

Diagnóstico definitivo	Numero de pacientes	PORCENTAJE
Osteosarcoma	26	76.47%
Otro diagnóstico	8	23.52%
TOTAL	34	100%

TABLA VI DIAGNOSTICOS REPORTADOS EN EL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LA PIEZA QURURGICA, LESIONES MALIGNAS OSEAS VS LESIONES BENIGNAS EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004.

Diagnóstico definitivo	Numero de pacientes	PORCENTAJE
Lesiones Malignas	32	94.12%
Lesiones Benignas	2	5.88%
TOTAL	34	100%

Por región anatómica su lugar de presentación fue el fémur 18, 7 Tibia, 4 Húmero, 1 calcáneo, 2 pie, 1 cubito, 1 peroné. (El paciente que presentó mieloma múltiple fue detectado en fémur).

TABLA VII LOCALIZACION ANATOMICA DEL OSTEOSARCOMA EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004.

Región Anatómica	Numero de pacientes	PORCENTAJE
Fémur distal	19	55.88%
Tibia Proximal	7	20.50%
Humero proximal	4	11.76%
Calcáneo	1	2.94%
Dedo del pie	1	2.94%
Cubito	1	2.94%
Peroné	1	2.94%
TOTAL	34	100%

De los 34 pacientes 14 tuvieron el tumor de lado derecho y 20 de lado izquierdo. En relación a presencia de Metástasis: todos los pacientes al ingreso no presentaron metástasis, 12 de 24 presentaron metástasis, y 12 no las presentaron en 2 pacientes no se encuentra consignado en el expediente la presencia o no de las mismas.

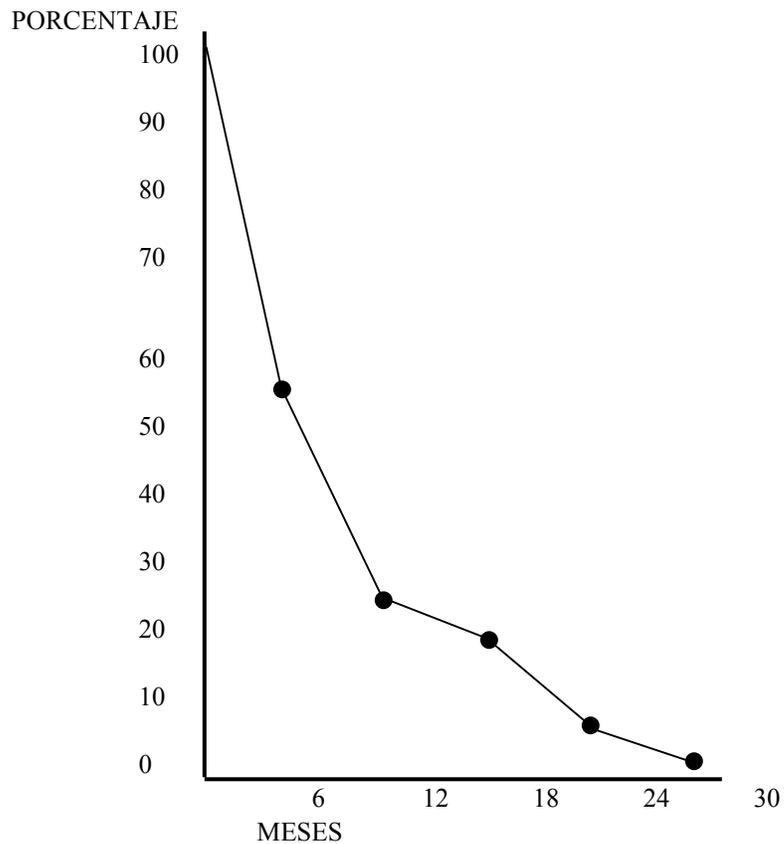
TABLA VIII METASTASIS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE OSTEOSARCOMA EN EL I.N.R., EN EL PERIDO DE 2002 AL 2004.

TIEMPO DE DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
A los 6 meses	10	29.41%
A los 12 meses	7	20.58%
A los 18 meses	1	2.94%
A los 24 meses	3	8.83%
A los 30 meses	1	2.94%
TOTAL	22	64.7%

Tiempo en meses	Numero pacientes	Relación finados /Total de pacientes	Proporció n		Porcentaje
6 meses	22	10/22	0.454	0.545	0.545
12 meses	12	7/12	0.583	0.416	0.226
18 meses	5	1/15	0.200	0.800	0.181
24 meses	4	3/14	0.75	0.250	0.045
30 meses	1	1/1	0.0.	0.000	0.000

GRAFICO 1.

METASTASIS EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN 2000 – 2003 .



Se observó que en relación a la presencia de metástasis los pacientes presentaron la presencia de las mismas principalmente en el primer año de haber sido captados en el estudio.

Respecto al comportamiento biológico 31 fue de tipo agresivo, 3 de tipo benigno y en 2 casos no se encuentra identificado.

DISCUSION:

En relación a nuestro estudio podemos decir que a pesar de el avance en las diferentes áreas de la medicina aun no se tiene todo dicho en relación a la etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, ya que aun con todos los avances obtenidos en las diferentes áreas no podemos decir que le hemos ganado la carrera a tumores como el Osteosarcoma.

En etiología del mismo se ha observado en recientes años el auge que tiene la teoría de los oncogenes como factores desencadenantes junto a factores de tipo ambiental o químico que condicionan la expresión de los mismos desarrollando una amplia gama de tumores. con esto es importante recalcar la importancia de cierta asociación de factores para desencadenar la expresión del tumor como puede ser la región geográfica donde radica el individuo , edad , así como exposición del paciente a determinados factores químicos o ambientales que condicionan la modificación de las cadenas de DNA y esto a su vez la expresión de tumor .

La incidencia de tumores óseos comparada con otros tumores es mucho menor en relación a otros tumores como cervico uterino, mama Etc. Esto mismo da como resultado que no tengamos una detección oportuna del mismo y obvio un inicio de tratamiento el cual sea rápido y que una vez aplicado sea posible mejorar la sobrevida del paciente así también ser con el tratamiento lo mas conservador posible . Aunque hablando de osteosarcoma el manejo quirúrgico no siempre va a ser así. Pero si dar al paciente la oportunidad de utilizar determinado tipo de órtesis que repercute en una mejor calidad de vida. Es por esto que el dar a conocer resultados de investigaciones en relación a tumores óseos y sobre todo aquellos que tienen alta agresividad así como altamente mutilantes es importante para que los médicos de primer nivel y aun los de segundo nivel de atención estén capacitados para su diagnóstico así como para la orientación de los pacientes para su inicio de protocolo de estudio y tratamiento así como su envío a centros especializados para su atención y continuar su tratamiento.

Es de importancia tener en cuenta que en la actualidad cada vez es mas frecuente tener reportes de diagnostico oportuno de pacientes con osteosarcoma ; pero por desgracia aun se sabe de casos de osteosarcoma en estadio avanzado en los que las opciones terapéuticas generalmente son radicales y además paliativas implicando esto altos costos en atención a pacientes que no tienen expectativas amplias de vida .

Se ha observado hasta este momento un avance en las opciones terapéuticas y lo mas importante en los resultados obtenidos con estas opciones , en años previos hablando de la década de los 70' s y 80 ' s en que el manejo básicamente consistía en cirugía en algunos casos y en algunos hospitales cirugía además de quimioterapia adyuvante observándose tasas de sobre vida de 20 a 30 % llegando casi a finales de los 80 ' s tasas de sobrevida mas de 50 %. En las siguientes décadas observándose diferentes combinaciones en las opciones terapéuticas como es la quimioterapia neo adyuvante , quimioterapia neo adyuvante mas cirugía y en algunos otros quimioterapia neo adyuvante mas cirugía y posteriormente continuando con quimioterapia adyuvante . se ha descrito además procedimientos tales como la infusión intra arterial . Obvio llegando todo esto en

combinación con un diagnóstico oportuno a un incremento en la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma. Por todo esto se vuelve a insistir en la importancia del diagnóstico y los métodos diagnósticos del padecimiento como base importante para el tratamiento y mejorar la sobrevida de los pacientes así como la calidad de vida de los mismos.

CONCLUSIONES:

En un estudio realizado por Larsson et al el cual observó en un estudio realizado en Suecia en 1974 que era común encontrar pacientes con osteosarcoma principalmente en localidades del sur del país, así como notable la alta frecuencia en el sexo masculino sobre el sexo femenino además de coincidir su incidencia del padecimiento en zonas urbanas sobre las rurales. (14)

En el presente estudio se observa en relación a esto la concordancia que existe en relación al sexo en que observamos mayor frecuencia en pacientes del sexo masculino sobre aquellos del sexo femenino 24 hombres y 12 mujeres, en relación a la localización geográfica se observa una ligera tendencia a aparecer en estados del centro y sur del país aunque esto no lo consideramos significativo por haber otros centros en el norte del país a los que pueden llegar los pacientes sin nosotros tener información al respecto.

Los pacientes captados observamos el predominio del padecimiento en la segunda década de la vida.

Maeyama et al en un estudio publicado en 1984 observa que el osteosarcoma ocupa dentro de los tumores primarios de hueso el 43% en relación a la localización por segmentos del cuerpo observa que la localización mas frecuente es el fémur en 35% tibia 14% húmero 7.4% en nuestro estudio coincide en relación a esta estadística ya que 18 pacientes esto es el 50% de la muestra tubo osteosarcoma en fémur, 7 pacientes esto es el 19.4% en tibia y en humero 4 pacientes que corresponde a un 11,1 % de los pacientes de la muestra.(18).

En nuestra serie todos los tumores se diagnosticaron en estadio IIB además de portar grandes volúmenes tumorales, el tiempo desde la aparición de los síntomas a que el paciente acude a consulta fue en todos de mas de 6 meses esto lo consideramos muy tardío tardando en general mas de 6 meses.

Ya que se sospecho el diagnóstico de neoplasia maligna el tiempo de estudio en nuestra serie y la confirmación diagnostica se dio en 2 semanas.

El tratamiento conservador vs. Tratamiento radical no modifico la sobrevida de los pacientes. Aparentemente la quimioterapia mejoro la calidad de vida de los pacientes a diferencia de los que no se aplico.

El retraso de las sesiones de quimioterapia se debió a condiciones económicas atribuibles a los pacientes ya que dejaron de acudir en un buen porcentaje de ellos.

Dado lo raro del padecimiento en la ortopedia general, el costo y los recursos de infraestructura que se requieren para el tratamiento de este padecimiento sugerimos ante la sospecha del médico envié a centros de alta especialidad como el nuestro

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Bacci G. Ferrari S. Et al
Predictive factors for Local Recurrence in Osteosarcoma
Acta Orthop. Scand. 1998; 69 (3) ; 230-236.

- 2.-Bauer H. Kreicbergs A. Et al .
Prognostication Including DNA analysis in Osteosarcoma
Acta Orthop. Scand .1989; 60(3) : 353-360 .

- 3.-Bentzen S.
Pronostic Factor Studies in Oncology : Osteosarcoma as a Clinical example.
Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys .
2001 .Vol.49. No.2. 513-518 .

- 4.-Broström . ; Harris M . Et al
The Effect of Biopsy On Survival Of patients With Osteosarcoma
J.B.J.S. 1979 Vol 61-B, No. 2 , May . 209-212 .

- 5.-Broström Lars.; Strander H.;
Survival in Osteosarcoma in Relation to Tumor Size an Location
Clin. Orthop. & Rel. Research
1982 . vol 167. 250-253 .

- 6.-Carter S. ; Grimer R.; et al
A Review of 13 – Years experience of Osteosarcoma
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 270 .; Sept. 1991. 45-51

- 7.-Dahlin d.
Patology of Osteosarcoma .
Clin.Orthop.& Rel. Research
No. 111.; Sept. 1975 23 – 32

- 8.-Dubousset J. ; Missenard G. Et al
Management of Osteogenic Sarcoma in Children and Adolescents
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 270 .; Sept. 1991. 52-59

- 9.-Fletcher R.; Fletcher S.; et al.
Epidemiología Clínica .; España : Williams & Williams.1998. 115-140.
- 10.-Greenspan .
Tumores de Huesos y Articulaciones
Marvan Libros . Madrid España; 2002 . 59-122 .
- 11.-Hernández P.; Aneiros J.; Et al
Expresión Inmunohistoquímica de glicoproteína P como factor pronóstico
En sarcomas óseos .
Revista de Ortopedia y Traumatología
Vol. 44 (1) . 2000. 41-48
- 12.-Katzman S. ; Johnston J.
Epidemiology of Primary Osteogenic Sarcoma in the San
Francisco Bay Area of California .
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 263 .; Feb. 1991 . 227-232 .
- 13.-Klein M.J. Kenan S. Et al .
Osteosarcoma .Clinical and Patological Considerations .
Orthop.clin. of North America
Vol. 20.; No. 3.; July 1998 . 327-345 .
- 14.-Larsson S.; Lorentzon R.;
The geographic Variatioon of the Incidence of
Malignant Primary Bone Tumors in Sweden
J.B.J.S.
Vol. 56-A. ; No.3. ; Apr. 1974. 592-600 .
- 15.-Larsson S.; Lorentzon R.;
The Incidence Of Malignant Primary Bone Tumours
In Relation to Age , Sex and Site
J.B.J.B.
Vol.56-B .; No. 3 .; Agust 1974 .; 534-540 .
- 16.-Lasser D. ; Phil M.; et al
Stage II B Osteogenic Sarcoma
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 270 .; Sept. 1991. 29-39

- 17.-Link M.; Goorin A. ;Et al .
The Effect of Adjuvant Chemotherapy On Relapse-Free Survival
In Patients With Osteosarcoma Of The Extremity
The New England Journal Of Medicine
Vol. 314. No . 25 .; Jun 19.; 1996 ; 1600-1606 .
- 18.-Maeyama I.
Bone Tumors in Japan.
Clin. Orthop.& Rel.Research
No. 184 .; Apr. 1984 .;65 – 70
- 19.-Meskens M.; Burssens A. Et al
Osteogenic Sarcoma in Children A Retrospective
Study of 58 cases
Acta Orthopaedica Belgica . Vol.59.-1-.1993 64 – 68 .
- 20.-Ogihara Y. Sudo A. Et al
Current Management , Local Management , and Survival Statistics of High –
Gradde Osteosarcoma .
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 270 .; Sept. 1991. 72-78 .
- 21.-Petrilli S. Penna V. Et al
II B Osteosarcoma
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 270 .; Sept. 1991. 60-66 .
- 22.-Quill G .; Gitelis S. ; Et al
Complications Associated With Limb Salvage for
Extremity Sarcomas and Their Management
Clin. Orthop.& Rel. Research
No. 260 .; Nov. 1990 .; 242-250 .
- 23.-Rytting M. ; Pearson P.; et al
Osteosarcoma in Preadolescent Patients
Clin. Orthop.& Rel. Research
No. 373 .April 2000.; 39-50 .
- 24.-Sandberg A.; Bridge J.
Updates on the cytogenetics and molecular genetic of bone and soft tissue
tumors : osteosarcoma and related tumors .
Cancer Genetics and Cytogenetics.; 145 . 2003 . 1-30 .

- 25.-Siegel R.; Ryan L. Et al
Osteosarcoma in Adults
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 240 . March 1989 .261-269 .
- 26.-Veth R.
II B Osteosarcoma
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 270 .; Sept. 1991. 67- 71 .
- 27.-Winkler K.; Bieling p.; Et al
Local Control and Survival from the Cooperative Osteosarcoma
Study Group Studies of the German Society of Pediatric
Oncology and the Vienna Bone Tumor Registry.
Clin. Orthop. & Rel. Research
No. 270 .; Sept. 1991. 79-86 .
- 28.-Yonemoto T. Tatzaki S. Et al
Prognosis of Osteosarcoma UIT Pulmonary Metastases at initial
Presentation Is Not Dismal
Clin. Orthop. & Rel research
No. 349 .;April 1998.;194-199 .