



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“FACTORES QUIRURGICOS DE  
OSTEOSARCOMA IMPLICADOS EN  
RECURRENCIA LOCAL “**

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

***DR. JUAN CARLOS VILLANO CASTILLEJOS***

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“FACTORES QUIRURGICOS DE  
OSTEOSARCOMA IMPLICADOS EN  
RECURRENCIA LOCAL “**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRIA

PRESENTA:

***DR. JUAN CARLOS VILLANO CASTILLEJOS***

**DRA. ELBA VAZQUEZ PIZANA**

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,

INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

**DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS**

DIRECTOR GENERAL DEL HIES

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA**

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE ONCOLOGÍA PEDIATRIA

**DR HOMERO RENDON GARCIA**

DIRECTOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2013

## INDICE

1. Índice.....	3
2. Introducción.....	4
3. Resumen .....	6
4. Planteamiento del problema.....	8
5. Pregunta de investigación .....	9
6.- Marco Teórico.....	10
7. Objetivos de la investigación.....	30
8.-Hipotesis.....	31
9.- Justificación.....	32
10. Material y Métodos.....	33
11. Variables.....	35
12. Resultados.....	38
13. Discusión.....	42
14. Conclusiones.....	45
15. Bibliografía .....	46

## INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es la neoplasia maligna de hueso más común registrada en los adolescentes. Se presenta con mayor frecuencia en las metáfisis de los huesos largos principalmente sobre la articulación de la rodilla y la parte superior de la extremidad. Debido a la naturaleza rápida agresiva de la enfermedad, el tratamiento estándar para el osteosarcoma fue la amputación de extremidades afectadas. Sin embargo, durante las 3 décadas, el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma ha cambiado radicalmente.

La cirugía es un componente fundamental de todo algoritmo en el tratamiento del Osteosarcoma. Jaffe y col. mostró que sólo el 10% de los pacientes se curaron exclusivamente con quimioterapia, concluyendo que el conjunto quimioterapia-cirugía tiene una tasa entre el 50-65% de éxito en las formas actuales de tratamiento.

Históricamente en los 70s, los pacientes con osteosarcoma de alto grado eran tratados con amputación. Capanacci y Laus propuso determinados niveles de amputación para el osteosarcoma, haciendo hincapié en el peligro de los márgenes quirúrgicos conservadores. Incluso, con un abordaje radical quirúrgico fue cercana al 80% en 5 años. Los procedimientos de salvamento de extremidad pueden dividirse en dos grupos: artrodesis y artoplastia. La artrodesis se obtienen generalmente usando aloinjertos óseos vascularizados, autoinjertos o ambos. Una artrodesis proporciona una reconstrucción estable, y duradero y resistente al estrés físico y la actividad. Además una vez que se cuera, rara vez requiere procedimientos quirúrgicos aceptables.

Los márgenes quirúrgicos se definen como intralesional, marginal, amplio y radical. Controversia se han mencionado acerca de lo que constituye un adecuado margen quirúrgico en osteosarcoma de alto grado, para lograr un control exitoso del tumor primario en caso el 95% de los casos. En casos de márgenes no óptimos se recomienda que la reconstrucción de salvamento de extremidades sea considerada, Sin embargo las inconsistencias en las definiciones y la presentación de datos es difícil.

Los recientes avances en medicina molecular, la construcción de nuevos biomateriales y endoprotesis y el uso generalizado de técnicas más precisas para el diagnóstico han modificado el pronóstico y el enfoque terapéutico. En países en desarrollo, la elección de una amputación mas salvamento de la extremidad es sencillo. Cirugía mas salvamento requiere de un alto nivel de infraestructura, como un experimentado equipo de cirujanos y oncólogos, prótesis de alta calidad.

## **RESUMEN.**

**TITULO:** “FACTORES QUIRURGICOS DE OSTEOSARCOMA IMPLICADOS EN RECURRENCIA LOCAL”

**ANTECEDENTES:** El osteosarcoma es la neoplasia maligna de hueso más común. Predomina en adolescentes masculinos y sobre la articulación de la rodilla. La cirugía es un componente fundamental con una tasa de éxito entre el 50-65% en las formas actuales de tratamiento. Resección marginal e intralesional se asocian a recidiva local. Por ello la relevancia de los márgenes quirúrgicos en la incidencia de recurrencia tumoral y supervivencia global.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo de Enero 2000 a Diciembre 2012. Medidas de tendencia central, dispersión, porcentajes, prueba de Chi<sup>2</sup> para valora su significancia estadística, y análisis bivariado por razón de momios de los factores de riesgo.

**RESULTADOS:** Durante el período se identificaron 15 pacientes. Los adolescentes masculinos reportaron la mayor frecuencia con 13 casos 87%, promedio de edad de  $14 \pm 3.80$  años  $p= 0.069$ . Los factores de riesgo, 11 casos 74% se localizaron en fémur, biopsia a cielo abierto en 100%, fractura patológica 2 casos 13.3%, cirugía en bloque 6 casos 40%. Os clásico fue el tipo histológico más frecuente. Grado de necrosis 11 casos como malos respondedores 73%. La razón de momios para evaluar la posibilidad de recurrencia local de OS, riesgo de 0.07 (IC: 0.00-1.14)  $P= 0.046$  para recurrencia según el tipo de resección siendo cirugía radical o amplia vs cirugía lesional o marginal.

**CONCLUSIÓN.** La recurrencia local de la enfermedad avanzada se ve favorecida por la presencia de márgenes positivos independiente de los criterios pronósticos.

**PALABRAS CLAVE:** Osteosarcoma, recurrencia local

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La resección quirúrgica completa del tumor primario es uno de los requisitos previos para la supervivencia global a largo plazo en osteosarcoma y el desarrollo de recidiva local se asocia a un mal pronóstico.

Todos los estudios disponibles se han concentrado en la comparación de los márgenes insuficientes (intralesional, marginal o contaminados) y adecuados (amplio o radical). Los análisis sugieren que los márgenes inadecuados y que son el factor más importante en la recurrencia local en la gran mayoría de los pacientes con osteosarcoma. Además también se ha evaluado que la quimioterapia neoadyuvante y posteriormente el grado de necrosis se ha correlacionado con la recidiva local.

Hasta el momento no se han evaluado los factores de riesgo en la recurrencia local de osteosarcoma atendido en el servicio de oncología de este hospital, dada esta situación con fines de conocer los factores de riesgo de recurrencia local que afecten en la supervivencia global.

Este estudio estriba en la capacidad de mostrar la experiencia en el manejo quirúrgico de los pacientes pediátricos con osteosarcoma que atendemos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, información que esperamos nos permita en adelante desarrollar una estrategia viable para disminuir la incidencia y determinar los factores de riesgo implicados en la recurrencia local de osteosarcoma.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los factores de riesgo quirúrgicos de osteosarcoma implicados en recurrencia local?

## **MARCO TEÓRICO.**

Los sarcomas son tumores malignos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo así como del sistema nervioso periférico. Las características comunes de todos los sarcomas son que inciden preferentemente en edades juveniles o infantiles y que afectan a cualquier estructura orgánica, siendo las extremidades y el retroperitoneo los lugares más frecuentes. En el esqueleto pueden aparecer sarcomas derivados de todas las estirpes celulares. Así pueden encontrarse tumores de células redondas, como los linfomas óseos y el sarcoma de Ewing, o de los restos notocnrales, como el condroma. Sin embargo la inmensa mayoría de los tumores primarios del esqueleto dependen de las tres variedades de células fusiformes que conforman la mayor parte de su volumen: de la matriz fibrosa derivan los fibrosarcomas, del cartílago los condrosarcomas, y del hueso los osteosarcomas.

El osteosarcoma, son sarcomas del esqueleto, y su características esencial es que no se ubican en el hueso, sino que se desarrollan a partir de las células progenitoras encargadas de generar hueso normal. La referencia histológica de este origen, de la que depende el diagnóstico de certeza del osteosarcoma es la aparición de tejido óseo formado de novo (osteoide) en el propio seno del tumor. Este puede adoptar la forma de hueso, más o menos desorganizado, en distintas fases de madurez, o más frecuentemente, de osteoide. Incluso, es posible que estas células progenitoras se localicen fuera del esqueleto, llamado osteosarcoma extraesquelético.

La gran mayoría de los osteosarcoma son esporádicos, y solo un porcentaje ínfimo cuenta con factores predisponentes, como la radiación, la enfermedad

de Paget, o trastornos hereditarios. Son poco comunes en los adultos y mucho más frecuentes en edades más tempranas. Así, su curva de incidencia refleja un pico entre los 11-20 años, y otro mucho menor entre los 60 y 80 años. Este pico coincide exactamente con el de la aceleración del crecimiento, hasta el punto de que la precocidad del desarrollo en las niñas se refleja fielmente en un adelantamiento de la incidencia del osteosarcoma.

Los osteosarcomas en la infancia están íntimamente ligados al crecimiento y probablemente relacionados con errores mitóticos en los genes implicados en el control del crecimiento, quizá en las células progenitoras causantes del alargamiento y maduración óseos. De esta forma, los tumores de los niños se concentran en zonas paraarticulares de los huesos largos, mientras que en el adulto, sin relación alguna con el crecimiento, aparecen con más frecuencia en el esqueleto axial.

Las zonas metafisiarias de los huesos largos son las más afectadas. Por otro lado, mientras que los osteosarcoma del niño son casi siempre de la variedad clásica, los del adulto pueden ser atípicos, como paraosteales, mandibulares o extraesqueléticos.

### **Clínica.**

Los síntomas del osteosarcoma suele ser insidiosa y la norma es que el diagnóstico definitivo venga precedido por una larga historia de consultas y tentativas terapéuticas fallidas. El dolor es la más común de las quejas iniciales, a veces en relación con algún traumatismo reciente. La ausencia de signos específicos precoces, el bajo índice de sospecha tumoral en los grupos de edad juveniles y la altísima frecuencia de síndromes doloroso benignos

semejantes en las consultas, se alían para que el osteosarcoma se camufleje durante semanas o meses tras diagnósticos como dolores de crecimiento, tendinitis, sobrecarga muscular.

Los valores de laboratorio pueden ser normales, con la excepción de elevación de la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica (DHL), o velocidad de sedimentación globular. Sólo los valores más extremos de DHL se relacionan a mal pronóstico. En el registro de la Clínica Mayo muestra un 70% de metástasis y el mismo porcentaje de mortalidad. La fractura patológica y la recaída local fueron dos circunstancias que marcaron un mal pronóstico. Todos los enfermos con recaída local y todos los fracturados en lo que no se recurrió a la amputación inmediata acabaron con desarrollar metástasis y murieron. Los datos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, el 66% de todos los diagnosticados falleció. No obstante los que han recibido poliquimioterapia con metotrexate a dosis altas, presentaban cifras de recaída y supervivencia más optimistas.

### **Diagnóstico.**

El diagnóstico de un osteosarcoma se apoya en el protocolo basado en pruebas de imagen y de laboratorio que dan la orientación diagnóstica y se confirma con la biopsia y el estudio anatomopatológico de la tumoración. Tras la sintomatología clínica que sugiera la existencia de una tumoración ósea pondremos en marcha el estudio de imagen (TAC o IRM). La TAC es una técnica rápida y fácil mientras que la IRM requiere de absoluta inmovilización durante un largo periodo de tiempo y, en el caso de los niños, requiere de colaboración, a veces anestesiárselos. En general, la técnica de elección es la

IRM, puesto que informa mejor la extensión global del tumor, la infiltración de estructuras vecinas, el paquete vasculo-nervioso, datos de interés para la posterior planificación del tratamiento quirúrgico y además, cuantifica el tamaño tumoral, un dato pronóstico importante <sup>(27)</sup>. La gammagrafía ósea con Tc99 ofrece la fijación del radioisótopo en el tumor primario e informa de la afectación de otros huesos. También sirve para detectar recidivas locales o metastásicas.

La opción de la PET se está imponiendo de forma progresiva, dada la gran rentabilidad de esta técnica para informar de las lesiones primarias y también para detectar lesiones múltiples en otros huesos, en ocasiones no evaluados por otros estudios, y para las metástasis pulmonares. La práctica de PET al inicio de la enfermedad sirve de base en el control evolutivo posterior, siendo una técnica que puede detectar focos pulmonares no evaluables por otras exploraciones <sup>(28-29)</sup>

Después de los estudios de imagen es necesario obtener una biopsia de la lesión. La variante más común es la osteoblástica constituida por células malignas en forma de huso, productoras de material osteoide. Las formas condroblástica y fibroblástica suponen una cuarta parte de cada una de ellas, la variante telangectásica se caracteriza histológicamente por la presencia de espacios ocupados por células sanguíneas y tumorales con poca cantidad de estroma y se asocia, con frecuencia, a fracturas patológicas por la gran fragilidad del tejido. La variante de células pequeña y redondas de celularidad similar al sarcoma de Ewing requiere, en ocasiones, estudios específicos de inmunohistoquímica o marcadores genéticos para su diagnóstico.

Los osteosarcoma yuxtacorticales se originan en la superficie interna del hueso, distinguiéndose tres subgrupos: paraosteal, periostal y de alto grado. El paraosteal es el masa frecuente, con estroma fibroblástico y focos de cartílago. El periostal crece en la superficie de la diáfisis, generalmente la tibia o el fémur. La superficie de alto grado aparece generalmente en adultos y precisa de tratamiento agresivo como los intramedulares.

### **Biopsia en el Osteosarcoma.**

Previamente al platearse una biopsia debe disponerse de todo el estudio iconográfico de la lesión. La técnica de biopsia ideal en el osteosarcoma es la punción con trepano fino ósea bajo control radioscópico. Teniendo en cuenta las localizaciones habituales de esta neoplasia, metáfisis del fémur distal o tibia proximal y metáfisis del húmero, esta técnica se puede efectuar en la mayoría de los casos, siendo excepcional la necesidad de practicar una biopsia abierta. Cuando exista una masa de partes blandas, será suficiente una biopsia tipo trucut, aunque lo ideal es que la biopsia incluya una muestra de dicha masa junto al hueso.

Las condiciones que una biopsia abierta provoca para la cirugía ulterior son muy importantes al tener que escindir la cicatriz de esta junto con la resección completa del tumor. En caso de que fuera necesaria, la biopsia abierta debe ser practicada por el mismo equipo quirúrgico que tratará el osteosarcoma. Por otra parte, hay que evitar las biopsias agresivas para prevenir fracturas patológicas secundarias.

La mala praxis de una biopsia abierta con una ventana amplia con osteotomo, provocando una fractura patológica puede terminar en una amputación o

diseminación local que imposibilite la cirugía de salvamento de la extremidad. La biopsia debe ser considerada como un acto quirúrgico en estrictas condiciones de esterilidad y la infección del trayecto de la biopsia puede condicionar todo el curso ulterior.

Aunque se ha comentado que la incisión de una biopsia ha de ser practicada por el equipo especializado, deben recordarse que los principios para practicar las incisiones, siguiendo el trayecto de la cirugía que se va a programar, que serán longitudinales respecto al eje de la extremidad, evitando las incisiones transversas. Asimismo, se debe evitar la disección por planos, asegurar la hemostasia para evitar la diseminación local del hematoma con células tumorales y evitar la colocación de drenajes tipo penrose que al abocar al exterior a través de la herida de la biopsia ocasionará una vía de crecimiento exófito de la tumoración. Por último, el cierre será estricto por planos y suturado con material no absorbible.<sup>(30)</sup>

### **Tratamiento quimioterapéutico.**

El osteosarcoma es el paradigma oncológico de la enfermedad micrometastásica, aquella que debemos considerar diseminada en cualquier estadio, y que, en consecuencia, necesita siempre un tratamiento sistémico. La hipótesis de la micrometastásis guió la incorporación de la quimioterapia al tratamiento multidisciplinario del osteosarcoma.

Muchos años después de que el empleo de quimioterapia fuese prácticamente cotidiana, las técnicas de inmunomagnética demostraron que la existencia de micrometástasis en la sangre y la medula ósea era un hecho que determinaba el destino de los pacientes<sup>(31)</sup>. Hasta el advenimiento de la quimioterapia eficaz

se usaron multitud de estrategias quirúrgicas, pero nunca se conseguía obtener una mortalidad inferior del 80%.

El tratamiento de quimioterapia es capaz de curar el osteosarcoma diseminado, cuando el volumen tumoral todavía es microscópico <sup>(32-33)</sup> si bien el empleo de quimioterapia complementaria a la cirugía en todos los pacientes diagnosticados de osteosarcoma, pediátricos o adultos, es un hecho universalmente aceptado desde hace muchos años, se sigue debatiendo la composición ideal del tratamiento y el mejor momento para aplicarlo. La controversia es mayor en el ámbito de los adultos.

Los mejores resultado en niños se obtuvieron al añadir dosis altas de metotrexate a regímenes basado en cisplatino y adriamicina. Pronto se empezó a aplicar esta clase de regímenes antes de la cirugía. Al principio, esta estrategia era práctica. Dictada por la necesidad de controlar el crecimiento del tumor mientras se construía la endoprotesis metálica <sup>(34)</sup> pero pronto se vio que la reducción del volumen tumoral era útil para realizar cirugías conservadoras menos mutilantes.

Además de permitir y mejorar el control local, la quimioterapia preoperatoria permite conocer la sensibilidad al tratamiento en cada paciente, merced al grado de necrosis observado en la pieza. Una de las direcciones más sugerentes ha sido la de intentar ajustar el tratamiento de cada pacientes sobre la base de su respuesta al tratamiento neodyuvante.

El grado de necrosis es un factor pronóstico de primer orden. Se pudo comprobar como aquellos pacientes con una respuesta patológica completa o casi completa, aunque pobremente correlacionada con la respuesta clínica o

radiográfica, mostraban una supervivencia a los 5 años superior al 80% mientras que aquellos sin cambios histológicos o, incluso con grados notables pero inferiores al 90% fallecían a lo largo de ese período en una proporción superior al 60-70%. Se pensó que los pacientes que no respondían al tratamiento podrían mejorar su pronóstico si eran tratados tras la cirugía mediante agentes activos con un mecanismo de acción tan distinto que evitara las resistencias cruzadas.

Por otro lado, los grupos corporativos no han podido reproducido los resultados iniciales obtenidos en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, pues la estrategia de quimioterapia sin resistencia cruzada sobre la base de necrosis, si bien permite alargar el periodo libre de enfermedad, y estratificar mucho mejor el pronóstico de los pacientes, no es capaz de salvar más vidas a largo plazo.

La alta respuesta observada en pacientes metastásicos mediante el empleo de Ifosfamida/ etopósido <sup>(35)</sup> ha abierto la esperanza de mejorar el pronóstico de los pacientes que no responden mediante la modulación de tratamiento.

### **Tratamiento quirúrgico**

Sin tratamiento quirúrgico no existe posibilidad de curación del osteosarcoma. Aunque la enfermedad diseminada metastásica es la causa de fallecimiento y la quimioterapia ha conseguido un cambio radical en las supervivencias, el tratamiento quimioterapéutico aislado no puede mantenerse por sí solo pues es incapaz de erradicar el tumor primario. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico del

osteosarcoma convencional queda intercalado entre la quimioterapia preoperatoria y la quimioterapia postoperatorio.

La finalidad de la secuencia terapéutica pretende controlar la enfermedad microscópica no detectable inicialmente, reducir el volumen, necrosar el tumor primario y posibilitar la guía de tratamiento quimioterapéutico postoperatorio a tener la tasa de necrosis evaluada en las piezas de resección o amputación.

La cirugía, siguiendo los protocolos similares en niños y adultos, se realiza sobre la semana 15 del inicio de la quimioterapia. Ello representa una ventaja importante para el cirujano oncológico con tal de planificar adecuadamente el tipo de intervención y reconstrucción que se va a realizar.

Un inconveniente de la quimioterapia preoperatoria es el riesgo de que se produzca una fractura patológica en los osteosarcoma líticos, como ocurre en el osteosarcoma telangectasico, que deber ser prevenida con la descarga en los tumores de la extremidad inferior.

El principal inconveniente de la quimioterapia postoperatoria es el riesgo de infección de las reconstrucciones, especialmente de la tibia, lo que condiciona que frecuentemente se demore su inicio hasta las 3-4 semanas después de la intervención, si el estado local de la herida quirúrgica lo aconseja.

La situación clínica y los estudios por imagen en pacientes no diseminados es la base para decidir si se realiza una cirugía de salvamento de la extremidad o una amputación. En esta decisión es imprescindible la coordinación con los servicios de anatomía patológica y radiodiagnóstico.

El salvamento de extremidad es posible cuando se puede hacer la resección con un margen de 5 cm, a nivel medular, si la resección del tumor extraóseo-partes blandas permite una funcionalidad aceptable y cuando el paquete vasculo-nervioso de la extremidad, después de resecar el tumor, asegura la viabilidad de este. En la porción articular, el margen puede ajustarse más por efecto de barrera del cartílago articular <sup>(36)</sup>. En casos seleccionados se resecan segmentos vasculares con bypass reparativo aunque han de ser valorados individualmente, tanto antes como durante la cirugía.

Las reconstrucciones en cirugía ortopédica oncológica son posibles con los homoinjertos estructurales masivos, las megaprótesis “a medida” y las megaprótesis modulares. La utilización de sistemas compuestos de megaprótesis y homoinjerto tiene la preferencia en pacientes jóvenes, en tanto que reservamos las artroplastias modulares en pacientes de edad media y avanzada o cuando no se puede precisar los límites de la resección permitiendo a un sistema modular adaptarse a las circunstancias y hallazgos intraoperatorios <sup>(37,38)</sup>

Los homoinjertos osteoarticulares en el área de la rodilla y en las articulaciones de carga se abandonaron por sus complicaciones, y también los utilizados en la reconstrucción del húmero proximal por la elevada tasa de fracturas del injerto. Por localizaciones las modalidades de reconstrucción en osteosarcoma son en el fémur distal la artroplastia “a medida” compuesta por homoinjerto estructural en pacientes jóvenes y artroplastias modulares en pacientes de edad media o de difícil evaluación preoperatoria de los niveles de resección. En el fémur distal indicamos las artroplastias de anclaje diafisiario con homoinjerto para

insertar la musculatura pelvitrocanterea en los pacientes jóvenes y las artroplastias modulares en edades medias.

En la tibia proximal están indicadas las megaprótesis “a medida” con homoinjerto masivo estructural para la reparación ósea del aparato extensor y en el humero proximal se aconseja la artroplastia “ a medida” con homoinjerto estructural que incluya la capsula y el manguito rotador del donante.

### **Amputación de una extremidad de Osteosarcoma**

La cirugía es un componente fundamental durante el tratamiento para el osteosarcoma. Jaffe et al mostró que sólo el 10% de los pacientes con osteosarcoma (3 de 31 pacientes), se curaron solo recibiendo exclusivamente quimioterapia. Llegaron a la conclusión de que el conjunto (quimioterapia y cirugía) la tasa de curación esperada de 50% a 65% con estrategias convencionales; la adopción de las formas actuales de la quimioterapia como tratamientos exclusivos para el osteosarcoma era injustificada. Friedman y Carter declararon que el tipo no influía en la supervivencia, pero afectaba la incidencia de recurrencia en los pacientes con osteosarcoma. La tasa de supervivencia global con sólo cirugía fue de 5% a 23% a los 5 años. Procedimientos para salvamento de extremidad con nuevos megaprótesis y el uso de materiales de aloinjerto en pacientes jóvenes, no han escatimado las limitaciones funcionales relacionadas con la amputación.<sup>(39)</sup> Sin embargo, como el 80% de la población mundial vive en los países en desarrollo de acuerdo con la Mundial de la Salud Organización, la amplia disponibilidad de estas técnica es limitada.<sup>(40,41)</sup>

La madurez esquelética también ha sido propuesta como un determinante potencial adicional de secuelas psicosociales debido a su importancia en la determinación de la extensión y el tipo de procedimiento quirúrgico (por ejemplo, la amputación, rotoplastia, expansión de la prótesis).

En los países en desarrollo, la elección de una amputación vs salvamento es algo sencillo. Cirugía de salvamento requiere una infraestructura de alto nivel, con un experimentado equipo multidisciplinario de cirujanos y oncólogos, prótesis de alta calidad, banco de tejidos para injertos, banco de sangre y la transfusión de productos sanguíneos protocolos y las instalaciones de cuidados intensivos del estado de la técnica. En países en vías de desarrollo se ha descrito más en complejidad en los procedimientos de salvamento de extremidad <sup>(22)</sup>

Un amputación por arriba de la rodilla se puede realizar a través del fémur distal (supracondílea), el fémur medio (diáfisis), o simplemente por debajo del trocánter menor. El nivel ideal para una amputación de la rodilla proporcionará un tiempo suficiente para actuar como un brazo de palanca para la locomoción al tiempo que permite una adecuada unión de la rodilla con la prótesis articulada. Típicamente, un segmento de hueso 15 cm por encima de la meseta tibial o 25 cm por debajo del trocánter mayor ha sido descrito como óptima. <sup>(43)</sup> El tronco más corto se recomienda en el literatura sea disponible de 15 cm al nivel de la osteotomía del fémur.

En casos seleccionados, las amputaciones por debajo de la rodilla se prefieren a las amputaciones por arriba rodilla.

En comparación con los individuos sanos, los pacientes con osteosarcoma sometidos a amputaciones de la rodilla, el 43% caminará más lento y con un gasto de 52% a 124% más kJ por minuto <sup>(27)</sup>. Pérdida de articulación de la rodilla y los pacientes con poca o ninguna actividad física, podría perder la capacidad de caminar de nuevo. Contribuir a este problema es la abducción del fémur. Las alineaciones anatómicas y mecánicas normales de los miembros inferiores han sido bien definidas.<sup>44-46</sup> En la marcha en bipedestación, el eje mecánico de la extremidad inferior se ejecuta desde el centro <sup>(30)</sup>. La aducción del fémur permite que los estabilizadores de la cadera (glúteo medio y minimus) y abductores (glúteo medio y el tensor de la fascia lata) permitan funcionar normalmente y reducir el movimiento lateral del cuerpo, resultando en una marcha de eficiencia energética. Los pacientes con una amputación por arriba de la rodilla, tienen una alteración evidente de la mecánica y alineación anatómica; el fémur residual ya no está alineado con la tibia, dejando el eje del femoral en abducción.

Esta abducción del fémur es un resultado de la oposición mecanismo abductor y explica el aumento en el gasto metabólico y el desequilibrio funcional de los pacientes sometidos a amputación por arriba de la rodilla.

La preservación del mecanismo extensor y la función de la articulación de la rodilla son ventajas claras de la amputación por debajo de la rodilla. El nivel de amputación es inversamente proporcional para el grado de la vida funcional independiente después de la cirugía.<sup>(47)</sup> Idealmente, 12 a 18 cm de tibia se requiere para colocar una prótesis óptima, pero aún muy pocas amputaciones por debajo de la rodilla conservan el tubérculo tibial que preservará la extensión de rodilla por el músculo cuádriceps. En comparación con la amputación por

arriba de la rodilla, la flexión de la cadera y las contracturas son frecuentes en las amputaciones por debajo de la rodilla, además tiene una contractura relativamente común de la flexión de la rodilla. En pacientes con amputaciones por debajo de la rodilla, además tiene un aumento del gasto energético y la marcha más lenta en comparación con individuos normales. Sin embargo, estos cambios no son significantes en pacientes con amputaciones por arriba de la rodilla<sup>(48)</sup>

Antes de iniciar la discusión sobre las técnicas de salvamento de extremidad, es necesaria una breve descripción de un procedimiento clásico. Rotoplastia de Van Nes, un procedimiento descrito en 1950 para el tratamiento de la deficiencia focal femoral proximal, es ocasionalmente indicado para el tratamiento de reconstrucciones fallidas en tumores femorales distales.<sup>(49)</sup>

La rotoplastia de Van Nes es una alternativa para individuos con esqueleto inmaduro en el que el objetivo es preservar la función. Cuando se indica un amputación por arriba de la rodilla, una "extremidad más funcional" que actuará como una amputación por debajo de la rodilla. Durante la rotoplastia, el fémur proximal se reseca. La tibia es entonces rotada al eje externo del paquete neurovascular, y finalmente una artrodesis de la parte proximal del fémur y la meseta tibial se realiza.

El resultado es una extremidad con la aparición, dimensiones y el potencial funcional de un amputación por debajo de la rodilla. Al lograr este propósito, el tobillo se gira 180 ° para que se puede servir como la nueva "articulación de la rodilla" y al pie adjunto, ya que apunta en la dirección "equivocada", actúa como tocón para el montaje de una prótesis Lindner et al estudiaron 136

pacientes con un osteosarcoma de alto grado tratados con salvamento de la extremidad <sup>(51)</sup>, rotoplastia de Van Nes, o la amputación <sup>(52)</sup>. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 43 meses. Los autores llegaron a la conclusión de que el resultado funcional de la rotoplastia de Van Nes era superior a la de la amputación o salvamento de la extremidad. De los 32 reconstrucciones, 20 fueron seguidos por una complicación mayor, y 6 de la prótesis se eliminaron. Veinte de los 39 aloinjertos se asociaron con una complicación importante, y 6 tuvieron que ser eliminado, principalmente debido a una fractura o infección.

De los 21 pacientes con rotoplastia de Van Nes, 10 tenían complicaciones importantes, pero ninguno requirió una amputación. La resultados funcionales son adecuados, y no ha habido resultados psicológicos adversos medibles.

### **Procedimientos de rescate del miembro para el Osteosarcoma**

Antes de mediados de 1970, los pacientes con osteosarcoma de alto grado fueron tratados con cirugía solamente, que era por lo general una amputación. Las limitaciones en modalidades de imagen y los avances incipientes en medicina molecular y farmacología hacen que sea difícil evaluar el tamaño real de los tumores y el grado de extensión. Capanacci y Laus propusieron niveles predeterminados de la amputación, haciendo hincapié en el peligro de los márgenes quirúrgicos conservadores. Incluso con este abordaje quirúrgico radical, la mortalidad de los pacientes antes de la advenimiento de la quimioterapia, imagenología y las técnicas quirúrgicas fue de cerca del 80% a los 5 años<sup>(53)</sup>

Varios estudios recientes han demostrado que la preservación del miembro son preferibles a amputaciones radicales en los países industrializados. Simon et al publicó el primer estudio basado en evidencias que respaldan los beneficios de procedimientos salvamento de extremidad para el tratamiento osteosarcoma. Su estudio multicéntrico que incluyó 227 pacientes con osteosarcoma del fémur distal, informó tasas de recurrencia local, metástasis, y la supervivencia. Comparándose tres grupos de pacientes (salvamento, amputación, desarticulación). No hubo diferencia significativa entre los diferentes grupos que sobrevivieron y el porcentaje de los pacientes sin recurrencia de la enfermedad se mostraron sin diferencia estadística entre los tres quirúrgicos después de una duración media de seguimiento de 5,5 años (Prueba de Mantel-Cox:  $P = 0,8$ ). Cirugía de salvamento fue tan segura como una amputación en el manejo de pacientes con osteosarcoma de alto grado.

Un aspecto fundamental en los procedimientos de salvamento de extremidad es el logro de la resección completa del tumor con un margen adecuado. En un estudio clásico realizado en el Instituto Ortopedico Rizzoli, Gherlinzoni et al estudiaron los diferentes características de los márgenes en el tratamiento de osteosarcoma. Los márgenes quirúrgicos se definen como intralesional, marginal, amplia y radical. Un margen intralesional se crea si se introduce el tumor en cualquier momento durante la cirugía. Se crea un margen marginal cuando la disección se extiende en o a través de la zona reactiva que rodea el tumor. Se crea un amplio margen cuando la zona reactiva no se introduce y se lleva a cabo toda la disección a través de los tejidos sanos. Se crea un margen radical cuando todo el compartimento o compartimentos óseos o miofascias que contiene el tumor se resecó.

Existe controversia sobre lo que constituye un margen adecuado.<sup>(55)</sup> Para sarcomas de alto grado, un margen amplio se considera adecuado si logra el éxito del control del tumor primario en casi el 95% de los casos. Marginal e intralesional se asocian con frecuencia a recidiva local y la opción de reconstrucción como salvamento de extremidad deben ser considerados cuidadosamente. Virkus et al revisó el estudio clásico de Enneking y Maale respecto a la pertinencia de los márgenes quirúrgicos en la incidencia de la recurrencia del tumor y la supervivencia global. Los autores llegaron a la conclusión de que aunque la contaminación inadvertida del tejido restante del tumor no es óptima, buenos resultados oncológicos todavía se puede lograr. Además, subrayaron que no se ha demostrado definitivamente que la recurrencia local tiene un efecto en general la supervivencia del paciente. A partir de los resultados de sus estudios, los pacientes con resecciones contaminados (márgenes óptimos) no necesariamente requieren un amputación<sup>(19)</sup>

Procedimientos de salvamento de extremidad se pueden dividir en dos grupos: artrodesis o artroplastia. Una artrodesis se obtiene por lo general con el uso de aloinjertos óseos vascularizados, autoinjertos, o ambos. Una artrodesis proporciona una reconstrucción duradera, resistente al estrés físico y la actividad y que requiere seguimiento postoperatorio limitada.<sup>(20,21,23,25)</sup>

Además, una vez que el aloinjerto cura, los pacientes rara vez requerir procedimientos quirúrgicos adicionales. Las desventajas incluyen la pérdida de la extensión de la rodilla con alteraciones en la marcha y la función, tales como levantarse de una silla y sentarse (por ejemplo, avión, autobús, teatro), un

aumento del gasto energético y la adicional tensión mecánica anormal de la cadera y la columna vertebral.

Una artroplastia preserva la articulación con un aloinjerto<sup>(22-23,37,56)</sup> o una prótesis metálica<sup>(52,57-58)</sup> El uso de aloinjertos procedentes de cadáveres para la reconstrucción de grandes defectos óseos posterior a la resección del tumor. Lewis declaró que para los médicos que no tienen un suministro de aloinjertos, una opción válida es de reimplantar un hueso del portador del tumor. Khattak et al informó en 19 pacientes con grandes escisiones seguidas de reimplantación del hueso resecado después de tratamiento en autoclave a 120 ° C durante 10 minutos. La complicación más frecuente fue la infección. Tuvo un seguimiento con una mediana de 24,2 meses. Ningún paciente tenía fractura o resorción del fragmento tratado en autoclave. Este enfoque constituye un alternativa rentable a los aloinjertos.

Reconstrucción tradicional con injertos y colgajos de tejido avascular locales ha dado lugar a importante morbilidad.<sup>(60-61)</sup> Complicaciones de aloinjertos incluye una alta tasa de infección, falta de unión del aloinjerto, y fractura que conduce al fracaso en aproximadamente el 50% de los casos<sup>(62)</sup> Varios estudios han demostrado que transferencias de peroné microvascular son un adecuado método de reconstrucción de defectos óseos amplios que las resecciones en bloque de sarcomas de huesos largos<sup>(63-64)</sup>

Una técnica adicional para la recuperación proximal de la parte del fémur, la parte proximal de la tibia, y / o el aspecto proximal del húmero es el uso de un procedimiento de un aloprotesis compuesta. Restaura las acciones del hueso, y proporciona un anclaje para la fijación biológica de los tendones. Estas

reconstrucciones tienen el potencial para mejorar los resultados funcionales en comparación con la reconstrucción con una endoprótesis sola. Farid et al estudiaron a 52 pacientes que recibieron una endoprotesis proximal femoral y los compararon a 20 pacientes con reconstrucción con aloprotesis . El hallazgo más significativo fue la mayor fuerza de abducción en los pacientes que tenían el aloinjerto- la reconstrucción con prótesis compuesta. Además, más pacientes que recibieron la aloprotesis compuesta fueron capaces de caminar sin ayuda y sin una cojera en comparación con los pacientes que recibieron la endoprótesis.

Una técnica relativamente nueva de salvar las extremidades, especialmente en pacientes con esqueleto inmaduro, es el uso de una prótesis expandible para los pacientes con osteosarcoma. La ubicación de estos tumores en el área de crecimiento ordena la resección de la placa de crecimiento afectadas. El crecimiento continuo posterior de las extremidades es la desigualdad de longitud del miembro.

La placa de crecimiento femoral distal produce 1,6 cm de crecimiento longitudinal por año. Desde un punto de vista funcional, las extremidades inferiores deben ser de igual longitud si es posible. Si no se trata, las discrepancias de longitud de las extremidades pueden resultar en lumbalgia y la escoliosis, incluso compensatoria. Alteraciones de la marcha también son comúnmente observadas.

Prótesis expandibles personalizados se han utilizado en todo el mundo desde 1976 y en los Estados Unidos desde 1983. El sistema se compone de un vástago fijo con un tornillo o un mecanismo de extensión de la placa múltiple.<sup>16</sup>

Wilkins y Soubeiran informó sobre 21 expansiones que fueron realizado en 6 pacientes (alargamiento medio en cada procedimiento era 8 mm). No hubo complicaciones agudas atribuibles al procedimiento de alargamiento. Aunque esta prótesis no se utiliza con frecuencia en la actualidad, ayudó a despertar el interés en los modelos actuales de prótesis expandibles<sup>(16)</sup> Nuestra indicación actual del procedimiento son los niños que están en desarrollo con discrepancia mayor que 4 cm después de la resección de un osteosarcoma .

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Identificar los factores quirúrgicos implicados en la recurrencia local de Osteosarcoma tratados de Enero del 2000 a diciembre del 2012 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

### **Específicos:**

Identificar los casos de Osteosarcoma recurrente para formar la base de datos de este estudio

Describir los factores de riesgo quirúrgicos asociados a la recaída de Osteosarcoma.

Realizar un análisis descriptivo de los factores de riesgo para determinar su significancia estadística

Evaluar variables significativas por razón de momios.

## **HIPOTESIS.**

### **HIPOTESIS ALTERNA.**

Los factores pronóstico de osteosarcoma interfieren directamente en la recurrencia local con márgenes negativos.

### **HIPOTESIS NULA**

Los factores pronósticos de osteosarcoma no interfieren directamente en la recurrencia local con márgenes negativos.

## **JUSTIFICACION.**

La magnitud del problema de no contar con fuentes confiables que nos informen sobre los factores de riesgo quirúrgicos implicados en la recurrencia local del paciente pediátrico con osteosarcoma.

Se demuestra la experiencia en el manejo quirúrgico de los pacientes pediátricos con osteosarcoma que atendemos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, información que esperamos nos permita en adelante desarrollar una estrategia viable para disminuir la incidencia de recurrencia local.

Este estudio fue factible, en función de que se dispuso de las bases de datos y expediente clínicos de los pacientes atendidos en el departamento de Oncología Pediátrica durante los años 2000 a 2012.

Este estudio fue viable, ya que se contó con la cooperación y apoyo para la realización de protocolos de investigación por todo el personal médico que labora en el Departamento de Oncología Pediátrica, así como de la capacidad científica y experiencia profesional del tutor y asesores de este proyecto de investigación.

## **METODOLOGIA**

- **TIPO DE ESTUDIO**

Descriptivo, transversal

- **UNIVERSO DE ESTUDIO**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Osteosarcoma atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2012.

- **UNIDAD DE ANALISIS Y OBSERVACIÓN**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Osteosarcoma atendidos en el Departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2012.

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

- Cálculo no probabilístico por conveniencia tipo censo.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN**

**Criterios de inclusión**

- Pacientes atendidos en el departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Osteosarcoma

**Criterios de no inclusión**

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico diferente a Osteosarcoma
- Pacientes con abandono de tratamiento
- Pacientes que presentaron recurrencia en otro sitio diferente al local

**VARIABLES DEPENDIENTES**

- Recurrencia local de Osteosarcoma
- Tipo de resección quirúrgica

**VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Factores de riesgo quirúrgicos Pacientes con Osteosarcoma

• **DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de medición	Tratamiento estadístico
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la evaluación	Cuantitativa continua	Años	Promedio Desviación estándar Proporciones
Sexo	Condición de género	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Proporciones
Sitio del tumor	Localización anatómica del tumor	Cualitativa nominal	Fémur Peroné Tibia Húmero	Proporciones
Biopsia	Realización o no de biopsia	Cualitativa dicotómica	Si No	Proporciones
Fractura patológica	Presencia de fractura patológica al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Si No	Proporciones
Resección quirúrgica	Tipo de resección quirúrgica realizada	Cualitativa nominal	Intralesional. Curetaje, extirpación tumoral parcial Marginal. El margen es la zona reactiva limitrofe, puede quedar tumor residual Amplia. Extirpación del tumor y de un rodete de tejido sano circundante Radical. Extirpación del compartimento completo, incluye amputación	Proporciones
Estadificación de Enneking	Estadio del tumor según la clasificación de Enneking	Cualitativa nominal	IA Bajo grado intracompartamental IB Bajo grado extracompartamental IIA Alto grado intracompartamental IIB Alto grado extracompartamental III Metástasis, cualquier grado	Proporciones
Clasificación histológica	Presencia de tejido con estroma maligno sarcomatoso asociado a la producción de material osteoide.	Cualitativa nominal	Osteosarcoma clásico Osteosarcoma de células pequeñas Telangiectásico Multifocal Paraostal Perióstico Yuxtacorticales de alto grado	Proporciones
Necrosis del tumor	Grado de necrosis del tumor en la pieza de resección luego de quimioterapia preoperatoria	Cualitativa nominal	Grado I. < 50% Grado II. >50% Grado III. >90% Grado IV. 100% de necrosis	Proporciones
Recurrencia local	Presencia de recurrencia local de osteosarcoma	Cualitativa dicotómica	Si No	Proporciones

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio descriptivo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, previa aprobación del comité local de investigación en salud hospitalario; donde se revisaron los registros y expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Osteosarcoma, atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2012. Se determinó la edad y el sexo predominante, el sitio y estadio y clasificación histológica, presencia de fractura patológica, tipo de resección quirúrgica realizada y la presencia de recurrencia local.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

La captura de la información se realizó en un formato de Word diseñado para el presente proyecto. Una vez completadas las hojas de captura fueron vaciadas en una hoja de Excel para su análisis. El análisis estadístico se realizó empleando el programa Microsoft Office Excel 2013. Se empleó estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central (promedios, rangos) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas. Razón de momios con variables dicotómicas significativas se realizaron en el programa NCCS 2007.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente proyecto estuvo apegado a los principios emanados de la 18a Asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se

contempla la investigación médica. Así como a la Ley General de Salud en materia de investigación científica. Por ser un estudio descriptivo se consideró una investigación sin riesgo por lo cual no requirió de carta de consentimiento bajo información, de acuerdo a los artículos 17 a 23 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

**Recursos físicos:** Archivo hospitalario y archivo del Departamento de Oncologíaq Pediátrica

**Recursos financieros:** El proyecto se llevó a cabo con recursos propios del investigador y con los disponibles en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

**Recursos humanos:** Un médico residente, un médico asesor adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica.

**Recursos Materiales:** Papelería, equipo de cómputo, bases de datos para el vaciado de datos, archivo clínico mediante expediente físico y electrónico.

## RESULTADOS

Pacientes con Osteosarcoma fueron evaluados bajo los criterios de inclusión. Se incluyeron 15 pacientes se excluyeron 6 casos, la tabla 1 muestra las características generales de los paciente analizados.

**Tabla 1. Características de los pacientes y variables relacionadas al tumor. HIES 2013**

	Sexo/ Edad	Localización	Biopsia Abierta	FX*	Reseccion quirurgica	Estadió**	Histologia	Grado de Necrosis.1	Recurrencia
1	M,17	Femur	Si	No	Radical	IIB	Clasico	II	No
2	M,17	Femur	Si	No	Amplia	IIB	Clasico	II	No
3	M,17	Humero	Si	No	Marginal	IIB	Clasico	II	Si
4	M,17	Femur	Si	No	Amplia	IIB	Clásico	III	No
5	M,14	Femur	Si	No	Radical	III	Classico	II	No
6	F,17	Peroné	Si	No	Amplia	III	Anaplasico	IV	Si
7	M,8	Femur	Si	No	Radical	III	Clasico	I	No
8	M,6	Peroné	Si	No	Intralesional	III	Telangiectasico	II	Si
9	F,8	Tibia	Si	No	Marginal	IIB	Clásico	II	No
10	M,13	Femur	Si	No	Marginal	IIB	Clasico	I	Si
11	M,13	Femur	Si	Si	Amplia	IIB	Clasico	IV	No
12	M,15	Femur	Si	No	Radical	III	Paraosteal	II	Si
13	M,17	Femur	Si	No	Amplia	III	Clásico	III	No
14	M,15	Fermur	Si	Si	Amplia	III	Paraosteal	I	No
15	M,17	Femur	si	no	Radical	IIB	anaplásico	II	no

FX\*= Fractura Patológica,\*\*= Estadio de Enneking, Grado de Necrosis I= < 50%, Grado Necrosis II 50-90%;

Grado necrosis III= > 90%, Grado IV= 100%, Estadio IIB extracompartamental alto grado, Estadio III Metastásico

Los adolescentes con osteosarcoma estudiados registraron una mayor frecuencia de presentación en el sexo masculino con 13 casos, correspondiente a un 87%, con un promedio de edad de  $14 \pm 3.80$  años  $p=0.069$ .

Se analizaron factores de riesgo para valorar el riesgo de recurrencia, en relación a estos factores, 11 casos, 74% registraron localización en fémur, la biopsia a cielo abierto se realizó en 100% de los casos, fractura patológica fue presentada en 2 casos, corresponde al 13.3%, la cirugía en resección en

bloque se llevó a cabo por cirugía y ortopedia en 6 casos que corresponde al 40% de los casos y se realizaron 5 amputaciones en 33% de los casos.

Utilizamos la clasificación de Enneking ampliamente aceptada. De los 15 pacientes, todos tenían enfermedad extracompartamental, 8 pacientes con enfermedad metastásica en el momento del ingreso ,54 % de los casos en estadio III, mientras que todos los demás pacientes en estadio II B.

Osteosarcoma clásico fue el tipo histológico más frecuente en 10 casos correspondiendo al 67%, la evaluación de necrosis por el servicio de patología permitió catalogar en malos respondedores a 11 casos , correspondiendo a 73%; de acuerdo a los criterios de la clasificación de Huvos reportando se un grado de necrosis menor a 90% de destrucción neoplásica por el tratamiento de neoadyuvancia.

La tabla 2 muestra el complemento de datos analizados por prueba de Chi2 y su significancia estadística.

<b>Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con osteosarcoma. HIES 2013</b>			
<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>			
masculino	13	87	0.004
Femenino	2	13	
<b>Sitio del tumor</b>			
Femur	11	74	0.000
Humero	1	7	
Perone	2	13	
Tibia	1	7	
<b>Biopsia a cielo abierto</b>			
Si	15	100	
No	0	0	
<b>Fractura Patológica</b>			
Si	2	13	0.004
No	13	87	
<b>Tipo de resección quirúrgica</b>			
Intralesional	1	7	0.268
Marginal	3	20	
Amplia	6	40	
Radical	5	33	
<b>Estadio de Enneking</b>			
IIB	8	53	0.796253
III	7	47	
<b>Tipo Histológico</b>			
Clásico	10	67	0.002
Anaplásico	2	13	
Telangiectásico	1	7	
Paraosteal	2	13	
<b>Grado de Necrosis</b>			
G-I	3	20	
G-II	8	53	
G-III	2	13	
G-IV	2	13	
<b>Respuesta a la Qt neodyuvante</b>			
Bueno	4	27	0.07
Malo	11	73	
<b>Recurrencia local</b>			
Si	5	33	0.196
No	10	67	
<b>Grado Histológico</b>			
Intermedio	2	13	0.004
Alto	13	87	

1/ Basada en una Chi<sup>2</sup> para diferencia de proporciones

G-I <50%, G-II 50-90%, G-III 90%, G-IV 100%

II B extracompartamental alto grado, III metastásico.

La tabla 3 muestra el análisis bivariado por razón de momios de los factores de riesgo realizado, para evaluar la posibilidad de recurrencia local de osteosarcoma, en este análisis encontramos un riesgo de 0.07 un IC: 0.00-1.14 y P= 0.046 para recurrencia según el tipo de resección siendo cirugía radical o amplia VS cirugía lesional o marginal. No demostramos significancia en otros criterios de riesgo conocidos como importantes para la predicción de la recurrencia local.

<b>Tabla 3. Analisis de recurrencia local en Osteosarcoma. HIES 2013</b>			
<b>Variable</b>	<b>RM</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>			
Mas=1, Fem=2	0.44	0.02-9.03	0.6
<b>Fractura patológica</b>			
1=Si, 2=No	9	0.28-285.55	0.18
<b>Resección Quirurgica</b>			
1=Radical/amplia			
2=intralesional/marginal	0.07	0.00-1.14	0.04
<b>Grado Necrosis</b>			
1=intermedio,2=Alto	2.25	0.11-45.72	0.6
<b>Respondedor</b>			
1=si,2=No	0.58	0.04-7.6	0.69

RM= Razon de Momios

## DISCUSIÓN.

El Osteosarcoma es una neoplasia que depende de la calidad de resección. La cirugía es un componente fundamental durante el tratamiento para el osteosarcoma. Jaffe et al mostró que sólo el 10% de los pacientes con osteosarcoma, se curaron solo recibiendo exclusivamente quimioterapia. Llego a la conclusión que el conjunto quimioterapia y cirugía, la tasa de curación esperada de 50% a 65%.

Estudios de osteosarcoma han demostrado que la resección del tumor es un factor importante en la recurrencia local, se registró una resección amplia en 74% de los casos, con una razón de momios baja de 0.07 riesgo de recurrencia  $p= 0.04$  . Esto sugiere que la resección amplia no favorece a la recurrencia como se ha demostrado en varios estudios <sup>(15,16,18)</sup>

En el estudio realizado por el Instituto Rizzoli evaluó las características de los márgenes quirúrgicos amplios, en este estudio se definido en el sarcoma de alto grado, un margen amplio cuando se realiza amputación. Lo que logró el éxito del control del tumor primario en casi el 95% de los casos.

Reportamos recurrencia en 5 casos 34% con procedimiento quirúrgico (intralesional o marginal), la característica de estos casos es que el procedimiento quirúrgico se había retirado el tumor por fragmentos o el bloque quirúrgico presentaba tumor en los bordes.

Por todo lo anterior, consideramos que es importante que cada paciente sea evaluado en forma extensa, en el presente trabajo observamos que muchos pacientes que tenían lesiones marginales se intentó rescate de

extremidad, o en grandes tumores rescate de extremidad cuando esta descrito que son contraindicaciones.

Otros factores implicados en la recurrencia local en osteosarcoma descritos en la literatura, están relacionados a la fractura patológica que registramos en 2 casos 13%, el análisis de este factor de riesgo determino una RM 9, (IC de 0.28-285.55)  $p= 0.18$  . Este factor de riesgo se ha considerado controversial ya que varios estudios han demostrado que la presencia de fractura patológica puede ser un factor dependiente para la recurrencia local del tumor, pero hasta el momento no se ha establecido como un problema para la misma. Ya que estudios han demostrado no influencia en la recaída local y en la experiencia del hospital se han llegado a conservar extremidades aun con presencia de fractura patológica.

La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es uno de los principales factores en la respuesta al tratamiento en pacientes con osteosarcoma, una adecuada respuesta local a la quimioterapia neoadyuvante evaluada por el grado de necrosis tumoral ha demostrado una menor recurrencia en los casos con necrosis por debajo de 90%. Se encontró 4 pacientes 27%  $p= 0.07$  eran buenos respondedores, en ellos demostramos una RM de 0.58 (IC 0.04-7.6)  $p= 0.69$ . La mayor proporción de casos 11 73% registraron una necrosis grado I-II. Estos datos desfavorecen al control local de la resección quirúrgica ya que se ha escrito que los malos respondedores presentan recidiva local independientemente de calidad de los márgenes quirúrgicos<sup>(4,10,11,16)</sup>.

En un estudio, Spencer et al, comparó osteosarcoma Estadio II-B observando que en lesiones Estadio II-B , tenían peor pronóstico que aquellas que no tenia

invasión a estructuras adyacentes. En los estudios de extensión local del tumor no se registro una evaluación integral con volumen tumoral, en algunos casos no se determino la invasión a paquete neurovascular y extensión a tejidos blandos. Es importante considerar el volumen del tumor con que los pacientes son ingresados al momento de su diagnostico ya que aquellos casos con volumen tumoral menor a 200-500cc<sup>3</sup> han mostrado menor recurrencia (27% descrita) y mejor supervivencia.

El osteosarcoma Estadio-III implica un tumor con importante volumen tumoral y extensión a partes blandas, esto desfavorece a la resección radical conservadora, dado esto se reconoce un pronóstico sombrío independientemente del manejo que reciba el pacientes. Picci et al, describió que pacientes con EII-B/ III presentaban mayor tasa de recurrencia local, otros autores como Spanier et al, describió que esta afirmación en su estudio no hubo diferencias significativas entre grupos II-B Vs III. Todos los casos evaluados fueron estadificados como etapa avanzada, a pesar de esto solo 5 casos tuvieron recurrencia local, contrario a lo reportado por los autores, sin embargo; consideramos que la variabilidad biológica de cada caso influye en forma conjunta e independiente para evaluar la conservación de la extremidad y evitar la recurrencia local.

## **CONCLUSIÓN.**

La resección en el Osteosarcoma se evalúa en forma integral, de esta manera se asegurar una resección radical o amplia para cada caso, la recurrencia local de la enfermedad avanzada se ve favorecida por la presencia de márgenes positivos y en forma independiente de los criterios pronósticos para la conservación de la extremidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Biermann JS, Adkins D, Benjamin R, et al. Bone Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5:420-437
2. Demetri GD, Baker LH, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma. J Natl Compr Canc Netw. 2007; 5:364-399.
3. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. The Classic: amputation and adriamycin in primary Osteosarcoma. 1974. Clin Orthop Relat Res. 2004: 286-291.
4. Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosemberg AE, et al. Survival data for 648 patients with Osteosarcoma treated at one institution. Clin Orthop Relap Res. 2004:286-291
5. Ebeid W, Armin S, Abdelmegid A. Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. Cancer Control. 2005;12:57-61
6. Lewis VO. What's new in musculoskeletal oncology. J Bone Joint Surg Am. 2007;89:1399-1407.
7. Babin SR, Simon P, Babin- Boilletot A, et al. Can amputation be avoided in local recurrence after limb salvage for high grade osteosarcoma? A case report and a review of the literature. In Orthop. 1995;19: 374-376
8. Bacci G, Ferrari S, Lari S et al. Osteosarcoma of the limb: amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. J Bone Joint Surg Br. 2002;84:88-92

9. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 2005;16:1061-1068. Epub 2005 Jun 1.
10. Letson GD. Diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas. *Cancer control*. 1994; 1;566-567
11. Letson GD. Issues in the diagnosis and treatment of sarcomas. *Cancer control*. 1994;1:566-567.
12. Lev-Chelouche d, Abu-abeid S, Kollander Y, et al. Multifocal soft tissue sarcoma: limb salvage following hyperthermic isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor and mephalan. *J Surg Oncol*. 1999; 70: 185-189
13. Ogihara Y, Sudo A, Fujinami S, et al. Limb salvage for bone sarcoma of the proximal tibia. *Int Orthop*. 1991;15:377-379.
14. Friedman MA, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol*. 1972;4:482-510.
15. Campanacci M, Laus M. Local recurrence after amputation for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 1980;62-B:201-207.
16. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106-20
17. Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am*. 1996;27:473-481.

18. Virkus WW, Marshall D, Enneking WF, et al. The effect of contaminated surgical margins revisited. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;397:89-94.
19. Enneking WF, Maale GE. The effect of inadvertent tumor contamination of wounds during the surgical resection of musculoskeletal neoplasms. *Cancer.* 1988;62:1251-1256.
20. Enneking WF, Shirley PD. Resection-arthrodesis for malignant and potentially malignant lesions about the knee using an intramedullary rod and local bone grafts. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:223-236.
21. Eckardt JJ, Eilber FR, Rosen G, et al. Endoprosthetic replacement for stage IIB osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;207:202-213.
22. Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield DS, et al. The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;270:181-196.
23. Sim FH, Frassica FJ. Use of allografts following resection of tumors of the musculoskeletal system. *Instr Course Lect.* 1993;42:405-413.
24. Weinberg H, Kenan S, Lewis MM, et al. The role of microvascular surgery in limb-sparing procedures for malignant tumors of the knee. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92:692-698.
25. Carsi B, Rock MG. Primary osteosarcoma in adults. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 397: 53-61

26. Manoso MW, Healey JH, Boland PJ, Athanasian EA, Maki RG, Huvos AG, et al. De novo osteogenic sarcoma in patients older than forty: Benefit of multimodality therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 438: 110-5
27. Wootton-Gorges SL. MR imaging of primary bone tumors and tumor-like conditions in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2009; 17:469-87
28. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36:23-36.
29. Costelloe Cm, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, et al. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2009; 50:340-7
30. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone surg Am.* 1982; 64:1121-7
31. Bruland OS, Hofodt H, Saeter G, Smeland S, Fodsad O. Hematogenous micro-metastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 11:4666-73.
32. Eilber F, Guiliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: A randomized prospective trial. *J Clin Oncol.* 1987; 5:21-6

33. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986; 314:1600-6
34. Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma; A ten year experience. *Orthopedics*. 1985;8:659-64
35. Goorin AM, Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A pediatric oncology group trial. *J clin Oncol*. 2002; 20: 426-33.
36. Dubosset J, Missenard G, Califa CH. Management of osteogenic sarcoma in children and adolescents. *Clin Orthop Rel Res*. 1991;373: 51-61
37. Mankin HJ, Doppelt SH, Sullivan TR, Tomford WW. Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumor of bone. *Cancer*. 1982; 50: 613-30.
38. Simon MA. Current concepts review: Limb salvage for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1986; 68-A:1331-9
39. Neel MD, Letson GD. Modular endoprotheses for children with malignant bone tumors. *Cancer Control*. 2001; 8:344-348
40. Godal T. World Health Organization and health problem in developing countries. Do we have somethings to learn? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1980; 100:420-422

41. Ngoma T. World Health Organization cancer priorities in developing countries. *Ann Oncol.* 2006; 16(suppl 8): viii8-viii14
42. Simon MA, Aschiman MA, Thomas N, et al. Limb salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal of the femur. 1986 *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 2822
43. Perry J. Below-the-knee compared with above-the-knee amputation. *J Bone Joint Surg AM.* 2005;87:2822
44. Mont MA, Urquhart MA, Hungerford DS, et al. Intramedullary goniometer can improve alignment in knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 1997; 12:3332-336
45. Benjamin J. Component alignment in total knee arthroplasty. *Instr course Lect* 2006; 55:405-412
46. Paley D, Testworth K. mechanical axis deviation of the lower limbs. Preoperative planning of multiapical frontal plane angular and bowing deformities of the femur and tibia. *Clin Orthop Relat Res.* 1992, 280:65-71
47. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, et al. Preoperative clinical factors predict postoperative functional outcome after lower limb amputation: an analysis of 553 consecutive patients. *J Vasc sur.* 2005; 42:227-235
48. Rizzo RL, Matsumoto T. –above vs below knee amputations: a retrospective analysis. *Int Surg.* 1980; 65: 265-267

49. Van Nes CP. Rotation-plastic for congenital defects of the femur: making use of the shortened limb to control the knee joint prosthesis. *J Bone Joint Surg.* 1950; 32B:12-16
50. Lindner NJ, Ramm O, Hillmann A, et al. Limb salvage and outcome of osteosarcoma. The University of Muester experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 358:83-89
51. Rearch JS Jr, Dickey ID, Zobith ME, et al. Direct tendon attachment and healing to porous tantalum: an experience animal study. *J Bone Joint Surg AM.* 2007;89:100-1009
52. Choong PF, Sim FH, Pritchard DJ, et al. Megaprotheses after resection of distal femoral tumors. A rotating hinge design in 30 patients followed for 2-7 years. *Acta Orthop Scand.* 1996;67:343-351
53. Capannachi M, Laus M. Local recurrence after amputation for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br.* 1980;62 B:201-207
54. Gherkinzoni F, Picci P, Bacci G, et al. Limb sparing versus amputation in osteosarcoma. Correlation between local control, surgical margins and tumor necrosis. Istituto Rizolli experience. *Ann Oncol.* 1992 (supple 2): s23-27
55. Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am.* 1996, 27:473-481
56. Clohistry DR, Mankin HL. Osteoarticular allografts for reconstruction after resection of a musculoskeletal tumor in the proximal end of the tibia. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:549-554

57. Bradish CF, Kemp HB, Scales JT et al. Distal femoral replacement by custom-made prostheses. Clinical follow-up and survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69:276-284
58. Kawai A, Muschler GF, Lane JM, et al. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur. Medium to long-term results. *J Bone Joint Surg AM.* 1998;80:636-647
59. Khattak MJ, Umer M, Haroon-ur-Rasheed, et al. Autoclaved tumor bone for reconstruction: an alternative in developing countries. *Clin Orthop Relat Res.* 2006:138-144.
60. Germain Ma, Dubosset J, Mascard E, et al. Vascularized peroneal reconstruction after bioc resection of tumors or congenital malformations of the upper limb in children. *Bull Acad Natl Med.* 2000; 184:1671-1684
61. Lee SH, Kim HS, Park YB, et al. Prosthetic reconstruction for tumours of the distal tibia and fibula. *J Bone Surg Br.* 1999;81:803-807
62. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, et al. Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop Relat Res.* 2001:87-98
63. Minami A, Usui M, Ogino T, et al. Simultaneous reconstruction of bone and skin defects by free fibular graft with a skin flap. *Microsurgery.* 1986; 7:38-45
64. Capanna R, Van Horn JR, Biagini R, et al. Reconstruction after resection of the distal fibula for bone tumor. *Acta Orthop Scand.* 1986;57: 290-294

65. Farid Y, Lin PP, Lewis VO, et al. Endoprosthetic and allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal femur bone neoplasmas. Clin orthop Relat Res. 2006;442:22