



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.**

TESIS DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS TENORIO MONTEERRUBIO.

**“EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA EN EL
MANEJO DE OSTEOSARCOMA DE EXTREMIDADES DURANTE UN PERÍODO
DE SIETE AÑOS”**

**DR. MARIO CUELLAR HÜBBE.
TUTOR DE TESIS.**

**DR. JORGE LUIS MARTÍNEZ TLAHUEL
DR. MIGUEL ÁNGEL CLARA ALTAMIRANO
DRA. CLAUDIA HAYDEÉ SARAÍ CARO SÁNCHEZ.
ASESORES CONJUNTOS.**

CIUDAD DE MÉXICO, DISTRITO FEDERAL. JULIO 2014.

Facultad de Medicina





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.

A DIOS.

Por darme la vida, estar conmigo a cada momento y permitirme estar aquí.

A MIS PADRES.

Por su amor, apoyo y comprensión incondicionales. Por educarme y guiarme por el buen sendero. Por la herencia en vida que me han dado, mi profesión.

Juan Carlos & Nelly Miriam.

A MIS HERMANOS.

Porque están conmigo a cada momento, desde el inicio de esta travesía.

Carolina, Jesse y Cristina.

A MI HIJO.

Por ser una de mis más grandes dichas.

Carlos Thozzabad.

*Dedico este trabajo **a todos y cada uno de mis profesores y maestros**, que siempre estuvieron listos para brindarme todo su apoyo, ayuda y conocimiento con el único interés de que yo aprendiera, que son mi ejemplo a seguir, a los cuales admiro y respeto.*

***A los pacientes**, por ser la principal causa de haber tomado este camino, por alentarme a continuar y ser mejor cada día, confiar en mí, poner su vida en mis manos y que siempre serán lo más importante en mi vida profesional.*

TABLA DE CONTENIDO

PORTADA.....	1
DEDICATORIAS	2
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
1.-TITULO	5
2.-AUTOR.....	6
3.-MARCO TEÓRICO	7
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
5.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
6.-JUSTIFICACION	23
7.-HIPÓTESIS	23
8.-OBJETIVO GENERAL	24
9.-OBJETIVOS ESPECIFICOS	24
10.-MATERIAL Y METODOS.....	25
a) Tipo de estudio.	
b) Universo, población y tamaño de la muestra.	
c) Criterios de inclusión.	
d) Criterios de exclusión.	
e) Variables de estudio.	
f) Análisis estadístico.	
g) Aspectos éticos.	
11.-RESULTADOS.....	28
12.-DISCUSION	32
13.-CONCLUSIONES	37
14.-BIBLIOGRAFIA	38
15.-ANEXOS	48

1.- TITULO.

**“EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA EN EL
MANEJO DE OSTEOSARCOMA DE EXTREMIDADES DURANTE UN PERÍODO
DE SIETE AÑOS”**

2.- AUTOR.

DR. JUAN CARLOS TENORIO MONTEERRUBIO.

Médico Residente de Cirugía Oncológica (adultos).

3. MARCO TEÓRICO.

El osteosarcoma, en una entidad poco frecuente, sin embargo es la neoplasia primaria más frecuente del hueso, éste se caracteriza por la formación de tejido óseo inmaduro y tejido osteoide con presencia de células tumorales¹⁻³ teniendo un pico de incidencia bimodal.

El tratamiento estándar es quimioterapia preoperatoria, seguido de cirugía (conservadora de extremidad). Dependiendo del grado de necrosis será el tratamiento subsecuente. Durante las últimas 3 décadas no ha habido un cambio significativo en la SG.

EPIDEMIOLOGÍA.

Es una patología que ocurre predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes con un pico de incidencia bimodal de los 15 a 19 años y en pacientes mayores de 65 años. En Estados Unidos se diagnostican cerca de 900 casos por año; de ellos, entre 15 y 20% presentan en el diagnóstico metástasis pulmonar⁴.

En México, la incidencia reportada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es de 9 casos por millón entre los 10 y 14 años de edad⁵. En un estudio retrospectivo realizado por el Instituto Nacional de Rehabilitación del año 2000 a 2005, se estableció que el osteosarcoma es el tumor de hueso más común, con índice de presentación de 46.6% seguido del condrosarcoma con 8.7%⁶.

En cuanto a la Epidemiología del INCan reportada por Rizo y cols en el compendio de cáncer 2000 - 2004, el OS se engloba en el rubro de Cáncer de Huesos, Articulaciones y de los Cartílagos Articulares. Este grupo lo conforman: los tumores de huesos, articulaciones y de los cartílagos articulares de los miembros, así como el de huesos, articulaciones y de los cartílagos articulares de otros sitios y de sitios no especificados, de conformidad con la CIE-O7 (C40 – C41). Ambos representaron el 1.6% con 304 casos diagnosticados durante el periodo de estudio, sobresaliendo la neoplasia de los huesos y de los cartílagos de los miembros con el 1.1% y 218 neoplasias. Por sexo, fue más frecuente en el masculino (0.7% con 135 casos) que en el femenino (0.4% y 83 casos). En cuanto a su frecuencia por edad y sexo, en el hombre ocupó el segundo lugar en los grupos de menores de 19 y de 20

a 29 años, y en las mujeres el tercero y octavo en los mismos grupos de edad respectivamente. Morfológicamente las neoplasias que predominaron fueron el osteosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas y el osteoblastoma⁷.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como un tumor óseo que se divide en osteosarcoma central (90% de los casos) y superficial, reconociendo, a su vez, varios subtipos en cada grupo los cuales se basan en la identificación de osteoide o hueso producido por las células osteoblásticas tumorales.^{1,4}

El osteosarcoma clásico representa aproximadamente el 15% de todas las biopsias analizadas de tejidos primarios de hueso. La incidencia es de tres casos por millón de habitantes al año. Esto representa el 0.2% de los tumores malignos, y cerca de un 75% de los pacientes tienen una edad de entre 15 y 25 años. Los hombres son frecuentemente el género más afectado en una proporción de 1.5:1. Los osteosarcomas raramente ocurren en pacientes menores de seis años o mayores de 60 años. Aquellos tumores que se observan en personas de la tercera edad se encuentran en relación con otras patologías asociadas, tales como la enfermedad de Paget, exposición a radiación o condrosarcomas desdiferenciados.

De un 80 a 90% de los osteosarcomas se presentan en huesos largos.⁹ El esqueleto axial rara vez se encuentra afectado, sin embargo, cuando lo está, es más frecuente en adultos que en niños y adolescentes. El fémur, la tibia y el húmero son los huesos con mayor frecuencia de daño (85%) mientras que menos del 1% se encuentran en manos o pies. En los huesos largos, el osteosarcoma usualmente se origina en la metáfisis^{4,10,11}.

ETIOLOGÍA.

La etiología del osteosarcoma es desconocida. Se ha sugerido un origen viral al inducir sarcomas en animales por virus en extractos libres de células. El único agente ambiental conocido que origina a un osteosarcoma en humanos es la radiación ionizante, la cual está implicada en 2% de los osteosarcomas, observándose un intervalo de 10 a 20 años entre la exposición y la formación del

tumor.³ Se han estudiado familias con múltiples miembros que desarrollan osteosarcoma, las cuales sugieren una predisposición genética de este tumor.

Datos reportados de niños con osteosarcoma revelan que de un 3 a 4% presentan una mutación en la línea germinal en p53.¹² La mayoría de los casos con mutación en el gen p53 son casos de pacientes con historia familiar del síndrome de Li-Fraumeni.^{1,8}

Otros factores conocidos que predisponen al desarrollo de un osteosarcoma son el retinoblastoma hereditario, historia de displasia fibrosa, trauma⁴ y osteomielitis crónica.⁸

LOCALIZACIÓN.

El osteosarcoma puede afectar a cualquier hueso, pero se localiza preferentemente en la metáfisis de los huesos largos; menos de 10% se desarrollan en las diáfisis, y las localizaciones epifisarias son todavía más raras. Se ubica principalmente en la rodilla: extremo distal del fémur (40%), extremo proximal de tibia (15%), o extremo proximal del fémur y del húmero (14%), áreas que corresponden a los segmentos óseos de máximo crecimiento de todo el esqueleto. Los huesos planos y los cortos son localizaciones menos frecuentes.

El cráneo y la cara se encuentran afectados en menos de 10% de los casos, mayormente en la bóveda y la base del cráneo, así como en la mandíbula. Aparecen a una edad más avanzada y su variante histológica suele ser la condroblástica. En 10% de los pacientes se localiza en la pelvis, en cuyo caso alcanza gran tamaño, es de variedad condroblástica y frecuentemente invade los troncos vasculares. Sobreviene consecutivamente a una irradiación o a la enfermedad de Paget.

La columna vertebral representa de 1-3% del total de las localizaciones, a menudo secundarias; predomina en la porción inferior de la columna vertebral; se origina en el cuerpo vertebral y se extiende rápidamente hacia el conducto medular. Se han referido casos de osteosarcoma en todos los huesos del esqueleto, incluso en los sesamoideos.

HISTOPATOLOGÍA.

El osteosarcoma es un tumor de células mesenquimatosas malignas productoras de osteoide. Tiene variedades histológicas, distintas de las clínico-patológicas. La clasificación actual reconoce tres variedades: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico, que reflejan la matriz predominante. No existen implicaciones pronósticas importantes.

OSTEOSARCOMA INTRAMEDULAR, CLÁSICO O CONVENCIONAL.

Se define como el tumor de células mesenquimatosas malignas productoras de osteoide con origen en el canal medular. Ocurre con más frecuencia en la segunda década de la vida (60%). Tiene preferencia por el sexo masculino (1.3:1). Los sitios más afectados son la metáfisis del fémur distal y la tibia proximal; la metáfisis del húmero proximal es el tercer sitio más frecuente. Es inusual en antebrazo, manos y pies.¹³ La afección apendicular es menos prominente en mayores de 50 años¹⁴, sólo 15% se presenta en los huesos de la rodilla y aumenta la proporción de osteosarcomas craneofaciales y pélvicos. En este grupo, 40% ocurre en huesos planos, y 3 de 4 son osteosarcomas convencionales, 1 de 4, secundarios a radioterapia¹⁵ o enfermedad de Paget.¹⁶

Con cirugía exclusiva la supervivencia a cinco años es de 10 a 20%, pero con quimioterapia ascendió de 55 a 65%.¹⁷⁻¹⁹ Las lesiones del esqueleto apendicular tienen una supervivencia a cinco años del 50 a 60%, mientras que las lesiones del esqueleto axial tienen peor pronóstico: 20% de supervivencia en el mismo tiempo. El sitio más frecuente de metástasis es pulmón, pero aumenta la proporción de metástasis óseas entre los que recibieron quimioterapia.

OSTEOSARCOMA TELANGIECTÁSICO.

Es una variedad que representa 4% de los osteosarcomas. Sucede a menudo en la segunda década de la vida. Predomina en el sexo masculino. Involucra el esqueleto apendicular y casi 50% de los casos ocurre en la rodilla. Los síntomas son similares a los asociados a los osteosarcomas convencionales. Es una lesión lítica pura, de crecimiento rápido, que expande el hueso y rompe la cortical con reacción

perióstica y mínima formación de hueso. Las radiografías recuerdan sarcoma de Ewing, más que osteosarcoma convencional. Son tumores de alto grado con áreas sarcomatosas pleomorfas con escasa producción de osteoide. El diagnóstico diferencial se hace con quiste óseo aneurismático, osteosarcoma convencional y tumor de células gigantes. Se consideraba un tumor con mal pronóstico, pero reportes recientes con quimioterapia combinada demuestran lo contrario,²⁰ de hecho responde mejor a la quimioterapia que el tipo convencional. La supervivencia a cinco años es 65%.

OSTEOSARCOMAS DE SUPERFICIE.

Se dividen en dos categorías: el parosteal y periosteal. El periosteal se origina en las capas profundas del periostio o en las externas de la cortical. El parosteal, en las capas externas del periostio. Son de bajo o intermedio grado histológico, pero algunas veces tiene cambios anaplásicos y se conocen como osteosarcomas de superficie de alto grado, o sufren degeneración en lesiones de alto grado y son conocidos como osteosarcomas parosteales desdiferenciados.

OSTEOSARCOMA PAROSTEAL.

Representa 3% de los osteosarcomas. Suele ocurrir en la tercera y cuarta década de la vida. Se presenta más en el sexo femenino. La localización es característica, más del 80% de los casos ocurre en la cara posterior del fémur distal, el segundo sitio es la tibia proximal. Es un tumor de bajo grado, crecimiento lento y ocurre en la superficie de huesos largos. Muestra un patrón exofítico y produce una masa firme, sin elevar el periostio; la masa suele ser asintomática, pero podría limitar el movimiento. Las radiografías muestran un tumor en la superficie del hueso, con base amplia, sin elevación del periostio ni formación de hueso²¹.

La falta de invasión al canal medular se demuestra con tomografía o resonancia. La extensión principal ocurre en el tejido blando, con componente intramedular menor. El tratamiento conservador a menudo es posible. La supervivencia a cinco años es 85 a 90%. No existe necesidad de quimioterapia, pero

si el tumor no es completamente escindido podría desdiferenciarse, con mayor capacidad metastásica.

OSTEOSARCOMA PERIOSTEAL.

Representa 2% de los osteosarcomas. Por lo regular, ocurre en mujeres en la segunda década de la vida, y en huesos largos de la extremidad inferior. Los síntomas consisten en un tumor en la extremidad inferior, algo doloroso, de algunos meses de evolución, acompañado de elevación del periostio con formación de hueso, erosión superficial de la cortical y sin invadir el canal medular. Se distingue del parosteal por diferencias en localización, edad e imagen radiológica. El osteosarcoma periosteal es casi siempre cartilaginoso con un grado de diferenciación alto o intermedio. El tratamiento es la escisión amplia, conservando la extremidad cuando es posible. Requiere quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

OSTEOSARCOMA SUPERFICIAL DE ALTO GRADO.

Es el menos común (< 1%). Ocurre en adultos jóvenes. Predomina en el sexo masculino. La distribución es similar al convencional. Ocurre como una masa dolorosa y los hallazgos radiológicos son similares al parosteal. La matriz es similar al convencional. Aunque la cortical está erosionada, no afecta la cavidad medular. El diagnóstico diferencial se hace con otros sarcomas de superficie y con el tipo convencional. El osteosarcoma de superficie de alto grado tiene el pronóstico del osteosarcoma convencional y requiere tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico.

FACTORES PRONOSTICOS.

Los factores pronósticos pueden dividirse en clínicos, histopatológicos y de gabinete.

Los clínicos, incluyen: 1.- Las lesiones distales tienen mejor pronóstico. 2.- El estadio clínico avanzado se asocia a uno peor. 3.- Los adolescentes tienen mejor pronóstico que niños o mayores de 40 años. 4.- Los tumores menores a 10 cm y volumen menor de 150 cm³ tienen mejor pronóstico.²² 5.- La fractura se asocia a peor expectativa.²³ 6.- La recurrencia local es mayor con cirugía conservadora,²⁴

pero la supervivencia es igual respecto a amputación. 7.- La recurrencia local o distante es un factor de mal pronóstico.²⁵ 8.- El periodo libre de enfermedad correlaciona inversamente con la letalidad. 9.- La enfermedad pulmonar tiene mejor resultado que las metástasis óseas, y aun con menos de tres metástasis.²⁶ 10.- La presencia de metástasis saltonas empeora, en tanto que las metástasis óseas tienen mal pronóstico, independiente de si son saltonas o a distancia.²⁷

En cuanto a otros factores, tanto histopatológicos y de gabinete, se puede subrayar que: 1.- El porcentaje de necrosis en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante es un factor muy importante, el punto de corte para determinar respuesta favorable debe ser mayor de 90%.²⁸ 2.- Existe correlación entre la respuesta a la quimioterapia y el tipo histológico, así, los telangiectásicos responden mejor, no así los condroblásticos. 3.- El porcentaje de necrosis del tumor inducida por el tratamiento es un factor pronóstico importante: con necrosis mayor del 90%, la supervivencia a cinco años es de cerca de 90%, mientras que con necrosis menor es del 14%. 4.- Los niveles altos de fosfatasa alcalina correlacionan con tumores mayores de 150 cm³; los normales se asocian a mejor pronóstico.²⁹ 5.- El aumento de la P-Glicoproteína se vincula con un incremento en el riesgo de metástasis pulmonares.³⁰ 6.- La expresión de ErbB-2 se relaciona con mayor probabilidad de metástasis y peor pronóstico.³¹ 7.- Los pacientes mayores de 40 años tienen mayor densidad microvascular, que se asocia con mejor respuesta a la quimioterapia.

ESTADIFICACIÓN.

Confirmado el diagnóstico de malignidad, es posible establecer un estadio clínico, que se define en función del grado histológico y la extensión de la enfermedad. Uno de ellos es el sistema TNM de la AJCC (Cuadro 1).

El otro es el sistema de Enneking, el cual se aplica a los sarcomas óseos primarios, pero no a linfomas, mieloma múltiple, osteosarcoma yuxtacortical y el condrosarcoma yuxtacortical (Cuadro 2).

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento es multidisciplinario, debido a que el OS se considera una enfermedad “sistémica”, requiere de un equipo de trabajo constituido por un Cirujano Oncólogo, Ortopedista Oncólogo, Patólogo Oncólogo, Radioterapeuta, Oncólogo Médico, Imagenólogo y Cirujano Reconstructivo, pero la cirugía juega un papel primordial en el control local.

La quimioterapia contribuye al control local, aunque es fundamental en el manejo de la enfermedad sistémica. La quimioterapia preoperatoria se administra cuando existe probabilidad de que la respuesta propicie la cirugía conservadora. Por el contrario, la quimioterapia adyuvante o postoperatoria se usa cuando la cirugía conservadora no es adecuada o factible, por ejemplo, en ausencia de tejidos blandos adecuados como para obtener una extremidad funcional. Un paciente candidato a cirugía conservadora (y quimioterapia preoperatoria) debe tener una marcha con mínima alteración. La mayor contribución a la curación se debe a la quimioterapia, por ello es inapropiado embarcarse en una cirugía mórbida, en aras de la conservación, pero que retrasa la administración de la quimioterapia. Luego de quimioterapia preoperatoria el grado de respuesta es importante, ya que correlaciona directamente con el control local y la supervivencia a largo plazo.

La clínica permite presumir respuesta si el dolor, la fosfatasa alcalina baja y el tumor disminuyen. La respuesta radiológica se caracteriza por la osificación del osteoide tumoral, el engrosamiento y formación de hueso en el periostio y la disminución de la masa de tejidos blandos.³² En general existe buena correlación entre la respuesta radiológica y la cantidad de necrosis; sin embargo, el tamaño del tumor guarda una mala relación con la respuesta.

La respuesta medida por el grado de necrosis correlaciona con el pronóstico: con una necrosis mayor al 90%, es buena,³³ que se asocia a una supervivencia global de 68% vs. 51% con respuestas menores. La angiografía permite evaluar la vasculatura tumoral y correlaciona con la respuesta patológica (necrosis). La ausencia de vasos suele asociarse a necrosis mayor al 90%. Tratándose de gammagrama óseo realizado con MiBi, la menor actividad indica una respuesta favorable, no obstante, la reparación del hueso puede aumentar la actividad, por lo

que la gammagrafía dinámica permite evaluaciones más fidedignas. En la IRM el aumento en el volumen o edema peritumoral indican pobre respuesta, mientras que mejor demarcación del tumor o aumento en el volumen del área con baja intensidad de señal son indicadores de respuesta tumoral. En cuanto a la PET-TC, se encuentra en investigación pero se espera que sea capaz de evaluar con precisión la necrosis tumoral posquimioterapia. Las drogas para la quimioterapia pre y postoperatoria más utilizadas son el platino, la doxorubicina, el metrotexate y la ifosfamida. En la actualidad se continúa investigando el papel de la adición de metrotexate e ifosfamida en pacientes adultos; otro punto controversial es el esquema de quimioterapia postoperatoria en pacientes que no alcanzan el 90% de necrosis.

En la enfermedad metastásica, la administración de quimioterapia, seguida de resección del tumor primario y metástasis, más quimioterapia adyuvante, se asocia a mejores resultados. La mejoría obtenida en pacientes con enfermedad metastásica se logra con un esfuerzo multidisciplinario, destacando la importancia de la resección de las metástasis pulmonares. Los factores que impactan la supervivencia en los análisis multivariados son el número creciente de metástasis y la cirugía macroscópicamente incompleta.³⁴ La quimioterapia en la enfermedad recurrente tiene valor controversial, el análisis de series de casos demuestra que el tratamiento se debe basar en la resecabilidad y el tiempo de la recurrencia. El esquema de régimen de segunda línea después de la escisión completa de la recurrencia pulmonar es a base de ifosfamida, carboplatino y etopósido, aunque los pacientes con enfermedad pulmonar resecable se benefician de toracotomías repetidas.

CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS.

La resección completa del tumor primario es requisito para la curación, pero debe optimizar el resultado funcional. Si las condiciones son idóneas, se obtendrá la conservación de una extremidad funcional, pero una proporción variable de casos sólo serán susceptibles de amputación. El tamaño de los márgenes quirúrgicos correlaciona con el control local y el pronóstico. La cirugía apropiada debe obtener un margen amplio tridimensional. De acuerdo al tamaño del tumor, localización

exacta del mismo y el grado de infiltración de los tejidos blandos, el margen apropiado puede alcanzarse con una escisión amplia, una compartamental o la amputación.

La presencia de enfermedad metastásica no excluye la posibilidad de procedimientos conservadores de la extremidad si es posible un buen control local y produce una extremidad funcional que significa mejor calidad de vida. En la práctica, los márgenes de resección son heterogéneos, por lo que la calidad de la cirugía se define por el margen más estrecho.

CIRUGÍA CONSERVADORA DE LAS EXTREMIDADES.

La cirugía conservadora es factible en los sarcomas óseos al margen de la histología. Hasta 80 a 90% de ellos podrían tratarse de esta forma. La proporción creciente se atribuye a factores como la mejor comprensión de la biología tumoral, la quimioterapia de inducción efectiva, la mejor técnica quirúrgica, el mejor conocimiento de la biomecánica del esqueleto, las mejores prótesis, los mejores estudios de imagen y el diagnóstico más temprano. Es un procedimiento seguro en casos bien seleccionados, pero si el examen patológico definitivo muestra márgenes inadecuados el paciente debe someterse a amputación.³⁵

La escisión debe incluir los sitios de biopsia previa. El margen óseo debe ser de 3 a 5 cm, más allá de la extensión determinada por resonancia. En las lesiones metafisiarias, la escisión debe incluir la articulación adyacente con su cápsula articular. Es importante tener la capacidad de una reconstrucción articular y muscular adecuada, que permita el recubrimiento protésico con tejidos blandos. Las contraindicaciones ahora relativas para cirugía conservadora incluyen el encajonamiento neurovascular (> 50% de la circunferencia), la presencia de fracturas patológicas y una biopsia mal practicada, ya que aumenta el riesgo de recaída local y dificulta la reconstrucción funcional segura. Otras son: infección asociada e inmadurez esquelética, cuando la discrepancia esperada entre la extremidad normal y la resecada sea mayor a 8 cm (aunque las prótesis modulares expandibles pueden solucionar el problema) y cuando existe involucro muscular extenso que impida obtener una extremidad funcional.

En conclusión, las fases de una operación conservadora incluyen: 1) resección tumoral con márgenes amplios; 2) reconstrucción esquelética con selección del tamaño y tipo de prótesis adecuados; 3) buena cobertura de tejidos blandos y transferencia muscular para restaurar la función de la extremidad. El pronóstico funcional está directamente relacionado a los músculos preservados.

AMPUTACIÓN.

Entre sus ventajas se cuentan las siguientes: recuperación rápida, inicio de marcha temprana, rápido inicio de tratamientos adyuvantes o paliativos; desventajas: presencia de miembro fantasma doloroso, osteopenia por desuso, que puede ocasionar fracturas, contractura de muñón, marcha dependiente de ortesis externa, muletas-andadera, uso de prótesis externa que no presenta una adecuada funcionalidad y persiste la claudicación, con escoliosis y espondiloartrosis rotatoria escoliótica, con síndromes lumbares y canales lumbares degenerativos secundarios; depresión, infección de muñón, falta de integración social y laboral.

Se ha encontrado que la sobrevida es la misma tanto si se realiza rescate de la extremidad, como con el manejo radical; incluso las metástasis a distancia (pulmón) no contraindican el rescate de la extremidad.

METÁSTASIS PULMONARES EN OSTEOSARCOMA.

Aunque el pronóstico se deteriora con enfermedad pulmonar, esto no excluye la posibilidad de tratamiento curativo, el cual consiste en quimioterapia de inducción, seguida de cirugía del tumor primario, un segundo curso de quimioterapia y la escisión de las metástasis pulmonares. Aunque existe riesgo teórico de progresión de las metástasis inicialmente resecables, la respuesta a la quimioterapia de inducción incrementa la probabilidad de curación respecto quienes no responden.

En consonancia, los pacientes con metástasis irresecables deben recibir quimioterapia y se espera una respuesta suficiente para permitir la resección. Hay quien requiere procedimientos paliativos en el tumor primario, a pesar de metástasis pulmonares irresecables.³⁶

TERAPIA SISTÉMICA.

El tratamiento para el osteosarcoma consta de la participación de un equipo multidisciplinario que incorpora la Cirugía y la Quimioterapia sistémica. Actualmente el tratamiento “estándar” es la Quimioterapia preoperatoria (en caso de cirugía preservadora de extremidad) con 3 distintos tipos de drogas + Mifarmutida³⁷. Con el uso de una terapia neoadyuvante, los tumores se resecan y disminuye las complicaciones de la cirugía.

La quimioterapia, ya sea adyuvante o neoadyuvante al incluirse como parte del tratamiento, ha mejorado el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma debido a que no es suficiente la quimioterapia o la cirugía por sí solas en casos donde el tumor es de alto grado.³⁷ Sin embargo, un grupo de investigadores realizó un estudio comparativo entre la quimioterapia neoadyuvante y la adyuvante, como resultado se obtuvo que la quimioterapia “adyuvante” incremento casi un 50% la SG a cinco años.³⁸ Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes presentan micrometástasis en el momento del diagnóstico. Dentro de los medicamentos más utilizados se encuentran:

Cisplatino, que a pesar de los efectos secundarios se sigue utilizando debido a su efectividad para combatir al osteosarcoma. El cisplatino tiene en su conformación platino cuyo componente se une a grupos nucleofílicos como la guanina en N7, forma aductos que provocan una distorsión en las cadenas de DNA y llevan finalmente a la apoptosis.³⁹ Los efectos secundarios son nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad (siendo la forma más frecuente la encefalopatía). La nefrotoxicidad se atribuye a metabolitos del cisplatino, los cuales aumentan la secreción de magnesio y potasio; sin embargo, esta nefrotoxicidad se puede reducir mediante hiperhidratación y el uso de agentes citoprotectores.⁴⁰ La severidad de la ototoxicidad va en relación con la dosis acumulativa del fármaco, siendo más severa en niños y ésta no es reversible.

Doxorrubicina. Es considerada como la segunda opción para el tratamiento en el osteosarcoma. Pertenece a las antraciclinas y su mecanismo de acción ocurre

mediante la generación de radicales libres de oxígeno que generan rupturas simples o dobles de la cadena del DNA. Entre los efectos tóxicos agudos está la estomatitis, mielosupresión y mucositis. La cardiomiopatía congestiva es un efecto crónico debida a la dosis acumulativa, y se piensa que es consecuencia del efecto de los radicales libres sobre el corazón.^{40,42}

Ifosfamida. Se le clasifica como un alquilante perteneciente a las mostazas nitrogenadas, su mecanismo de acción consiste en la unión covalente al DNA en el N7 de la guanina, por lo que se debe hacer un ajuste a la dosis en relación con la nefrotoxicidad que se pudiera producir. Otros efectos secundarios que se pueden encontrar con frecuencia son náusea, vómito y alopecia que es reversible. A dosis altas puede causar cardiotoxicidad y encefalopatía que se puede aminorar con azul de metileno.^{40,43}

Etopósido. Es un derivado de la podofilotoxina que actúa causando una ruptura simple o doble de la cadena del DNA y, debido a que es un inhibidor de topoisomerasa tipo II, las células que se encuentren en fase S o G2 son más susceptibles. Los efectos secundarios que causa son leucopenia, trombocitopenia, mielosupresión que se relaciona con la dosis y, en algunos casos, se puede desarrollar leucemia secundaria. Dentro de los efectos con mayor frecuencia está el vómito, náusea y alopecia.^{40,43.}

Metotrexate. Se agrupa en los antimetabolitos antagonistas de los folatos, que son de gran importancia para sintetizar purinas; su mecanismo de acción consiste en inhibir a la dihidrofolato reductasa que mengua los niveles de tetrahidrofolato, y finalmente, a la inhibición de la síntesis de DNA. Los efectos secundarios que causa son neutropenia, puede producir anemia, trombocitopenia, mucositis, toxicidad renal y estomatitis cuando se ha llegado al máximo de la dosis. Las dosis deben ser reajustadas en caso de que el paciente presentara algún daño renal o hepático.^{40,43.}

Los antineoplásicos más usados para el tratamiento generalmente son una combinación de los siguientes fármacos: cisplatino, metotrexate, doxorubicina o ifosfamida. La combinación de los fármacos y su dosis estará sujeta al criterio del oncólogo. Estudios realizados compararon la eficacia de utilizar dos antineoplásicos contra tres antineoplásicos, donde los resultados demostraron diferencias significativas en la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos a cinco años, siendo mejor el esquema con tres antineoplásicos.^{44.}

La Mifamurtida es un fármaco recientemente aprobado para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico. La evidencia del fármaco es limitada, comprendiendo únicamente la información del ensayo pivotal multicéntrico INT-0133. Este ensayo tiene 4 brazos: terapia estándar, terapia estándar más ifosfamida, terapia estándar más mifamurtida y terapia estándar más ifosfamida y mifamurtida. Los resultados agrupando los 4 brazos en 2 (pacientes con mifamurtida y sin mifamurtida) indican una mayor SG a 6 años en los brazos con mifamurtida, 78% vs 70%.³⁷

RADIOTERAPIA

Las indicaciones para la RT como tratamiento de los sarcomas óseos son cada vez menos. Antiguamente, la radiación se utilizaba junto con la quimioterapia como tratamiento primario.

Cada vez se está haciendo más hincapié en posponer la resección quirúrgica hasta que se haya administrado quimioterapia de inducción cuando sea viable; la radioterapia se reserva para los pacientes con márgenes positivos o microscópicos estrechos. La RT también tiene importancia en el tratamiento primario (con intención curativa o paliativa) de los sarcomas irresecables de gran tamaño, que afectan normalmente a la pelvis, el sacro o la columna, y tras la resección marginal de tumores en estas localizaciones, cuando resulta complicado obtener un margen amplio.

Con independencia del método de aplicación, la radioterapia se asocia a una morbilidad notable, que consiste en eritema y descamación cutánea, fibrosis de los tejidos blandos, contracturas musculares y articulares, atrofia, problemas del crecimiento, fracturas y neoplasias inducidas por la radiación. Todos los pacientes precisan un programa activo de fisioterapia durante el tratamiento con radiación y con posterioridad para reducir al mínimo las contracturas y la fibrosis.

TRATAMIENTOS EN FASE EXPERIMENTAL.

Otras terapéuticas que se plantean, pero que todavía están en fases experimentales, son los *bifosfonatos* y los inhibidores de Src. El inhibidor Src es una tirosina cinasa que juega un papel crucial durante etapas de regulación, adhesión, crecimiento, diferenciación y migración celular. Siendo una molécula clave en estos procesos no es difícil de comprender por qué utilizar bloqueadores de la misma para tratar al osteosarcoma.^{45,46} Asimismo, dentro de las terapéuticas que se han propuesto para el tratamiento del osteosarcoma se encuentra la osteoclastogénesis vía RANKL/RANK/osteoprotegerina. La RANKL producida por los osteoblastos estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos y los osteoclastos expresan RANK. La osteoprotegerina (OSP) compite con RANK y modula su efecto, disminuyendo la osteolisis y favoreciendo la formación ósea⁴⁷.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A pesar de ser una neoplasia poco frecuente, esta afecta a pacientes en edad productiva, lo cual condiciona importantes problemas desde el punto de vista socio-económico, y aunque la tasa de mortalidad ha disminuido, esto depende en gran parte del estadio clínico inicial, por lo que se necesita conocer la estadística dentro del Instituto y compararla con la literatura mundial.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿El periodo libre de enfermedad (PLE) y supervivencia global (SG) en osteosarcoma (OS) de extremidad es similar en nuestro Instituto a la reportada en la literatura mundial?

6.- JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

El OS es el tumor maligno primario más común del hueso en niños y adultos jóvenes. La supervivencia ha mejorado desde 1970(<20% de SG a 5 años) al día de hoy, donde las mejores series son ~70%, con el manejo multimodal. Se necesita conocer y analizar la experiencia Institucional, y compararla con la literatura mundial.

7.- HIPÓTESIS.

El periodo libre de enfermedad (PLE) y supervivencia global (SG) en OS de extremidades es igual en nuestro Instituto a las reportadas en la literatura mundial.

8.- OBJETIVO GENERAL.

- Conocer el periodo libre de enfermedad (PLE) y supervivencia global (SG) en OS de extremidades en el INCan durante el periodo comprendido entre los años 2007 al 2013.

9.- OBJETIVO ESPECIFICO.

- Describir y analizar las características clínicas, patológicas, tratamiento y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de OS de extremidades en el INCan.

10.- MATERIAL Y MÉTODOS.

a. TIPO DE ESTUDIO.

Retrospectivo, prolectivo.

b. UNIVERSO, POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA.

Durante el período comprendido de enero 2007 a diciembre 2013 (7 años), se identificaron 159 casos consecutivos de OS; según el algoritmo CONSORT, 56 casos de osteosarcoma de extremidad cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para los fines de este estudio (*Figura 1*).

c. CRITERIOS DE INCLUSION.

1.-Pacientes de todas las edades, con diagnóstico histopatológicamente de OS de extremidad, que ingresaron Instituto Nacional de Cancerología durante el período 2007-2013, que cuenten con expediente físico y/o electrónico del historial clínico completo.

2.- Pacientes que NO hayan recibido tratamiento sistémico o quirúrgico previo.

3.- Reporte legible y adecuado de los estudios de laboratorio y gabinete, así como del resultado histopatológico.

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1.- Pacientes con protocolo de manejo incompleto (quimioterapia, radioterapia, cirugía).

e. VARIABLES DE ESTUDIO.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO/ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN (CODIFICACIÓN)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Se preguntará por los años cumplidos	Cuantitativa Razón	Años
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observarán las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino
Escala de Karnofsky.	Forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias	Se otorgarán los puntajes de la escala de rendimiento que oscilan entre 0 y 100	Cuantitativa	Porcentajes
Localización anatómica	Términos descriptivos que ayudan a identificar posiciones relativas y direcciones dentro de una especie faunal	Se valorará sitio anatómico de afección	Cualitativa Nominal	Lugar de afección
Estadio clínico	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo	Se clasificará de acuerdo a escalas establecidas	Cualitativa Nominal	Temprano Avanzado Metastásico
Grado histológico	Descripción de un tumor que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio	Se observarán las características microscópicas del tumor	Cualitativa Nominal	Bajo Intermedio Alto
Quimioterapia neoadyuvante	Es la quimioterapia que se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico	Se indicará si se administró.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Amputación	Corte y separación de una extremidad del cuerpo mediante cirugía	Se indicará si se realizó	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Tipo histológico	Tipo de tejido identificado en el estudio microscópico	Se clasificarán de acuerdo a descripción microscópica	cualitativa nominal	Osteoblástico Fibroblástico Condrolástico Telangiectásico Mixto
Adyuvancia	Es la quimioterapia que se otorga posterior al tratamiento quirúrgico	Se indicará si se administró.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No

Progresión	Crecimiento y diseminación de un tumor a pesar del tratamiento	Se mencionará si se presentó	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Periodo libre de enfermedad	Tiempo donde no hay datos de alteración perjudicial del estado de salud	Se medirá este tiempo	Cuantitativa Razón	Meses
Recurrencia	Reaparición del tumor maligno tras un periodo de ausencia de enfermedad.	Se medirá este tiempo	Cuantitativa Razón	Si No Meses
Fallecido	Muerte de una persona	Se mencionará si se presentó	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No

f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará estadística descriptiva, rangos, frecuencias y porcentajes mediante el programa SPSS para Windows, análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, se construirán gráficas de supervivencia y comparación mediante el test del Log-Rank de los pacientes tratados con el diagnóstico de osteosarcoma de extremidades en el Instituto Nacional de Cancerología.

g. ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- La Ley General de Salud.
- El Reglamento de la Ley General en materia de Investigación en Salud título Segundo.
- Art. 16, en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.
- Art. 17, donde considera este tipo de estudios como Investigación sin riesgo, por lo anterior, no requiere de la obtención de consentimiento informado de acuerdo con lo establecido en el Art. 23.

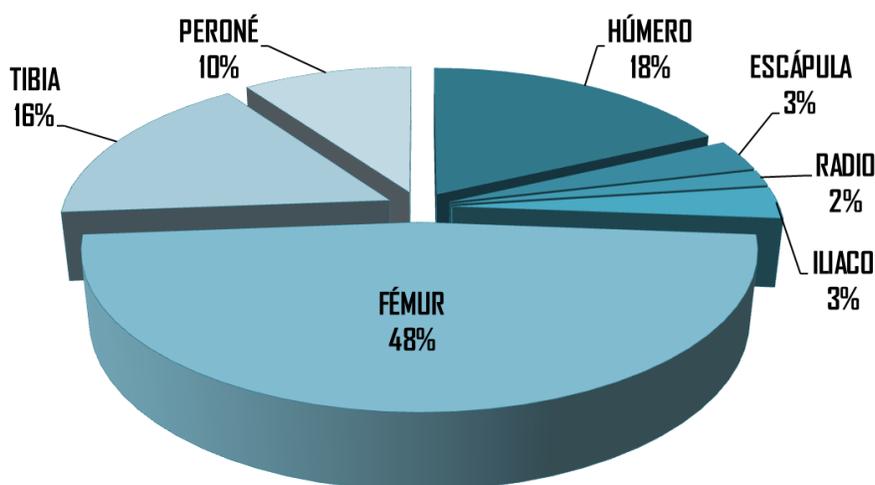
11.- RESULTADOS.

Se analizaron en total 56 casos, los cuales se dividieron, en base al género, con 40 pacientes hombres (71%) y 16 mujeres (29%) (Gráfica 1).

De estos, observamos que la mayor edad de afección fue en el rango de edad de los 14 a 19 años, con 22 casos (39%), misma cifra de los 20 a 29 años. De los 30 a 59 hubo 9 casos (16%), el resto en mayores de 60 años (Gráfica 2).

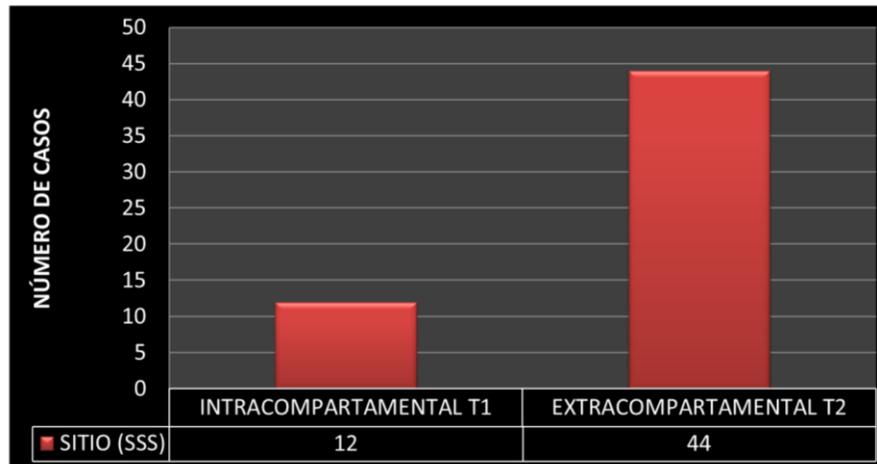
Al momento del diagnóstico, en base a la escala del estado funcional de Karnofsky se reportaron 13 pacientes con Karnofsky de 100% (23%) y 17 con un 90% (30%). 12 pacientes con un 80% (22%) y el resto por debajo de este porcentaje (Gráficas 3 y 4).

El fémur fue el hueso más afectado con 29 casos (48%), seguido de la tibia (16%), húmero (18%), peroné (10%), escápula, iliaco y radio con la menor afección.

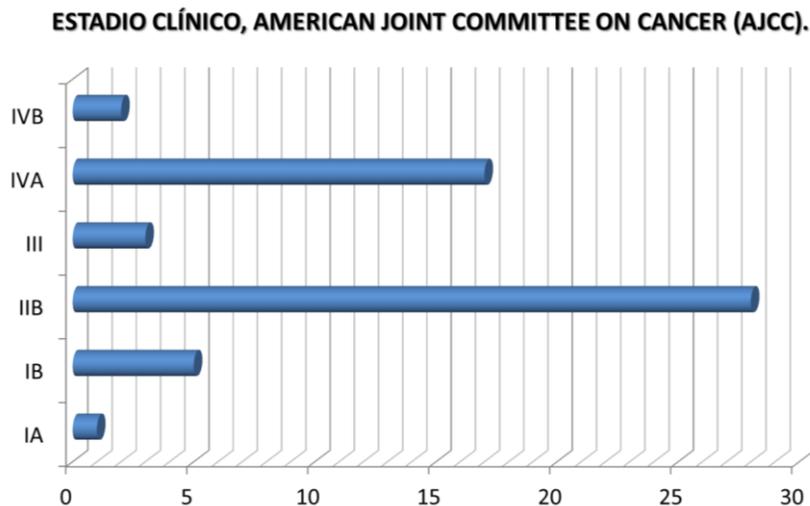


Se encontró que 45 casos correspondieron al G2 (80%) y el resto de casos al G1 (7%) y G3 (13%) (Gráfica 5). En lo respectivo al sitio, se documentaron 12

intracompartamental o T1 (21%), y el resto, 44 casos extracompartamental o T2 (79%).



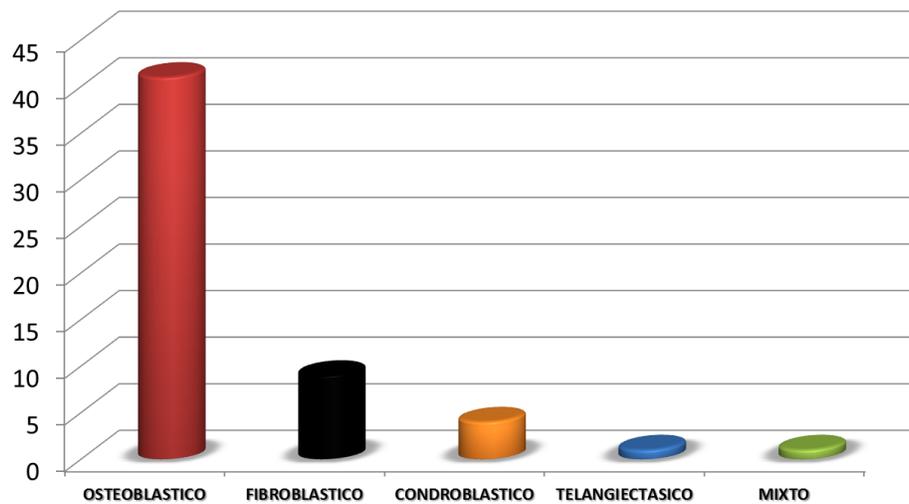
Se reportaron, en base al sistema de estadificación de la AJCC, la mitad de los casos en EC IIB, 28 casos (50%), seguido del EC IVA con 17 casos (30%), en base al sistema de Enneking, fue similar (Gráfica 6).



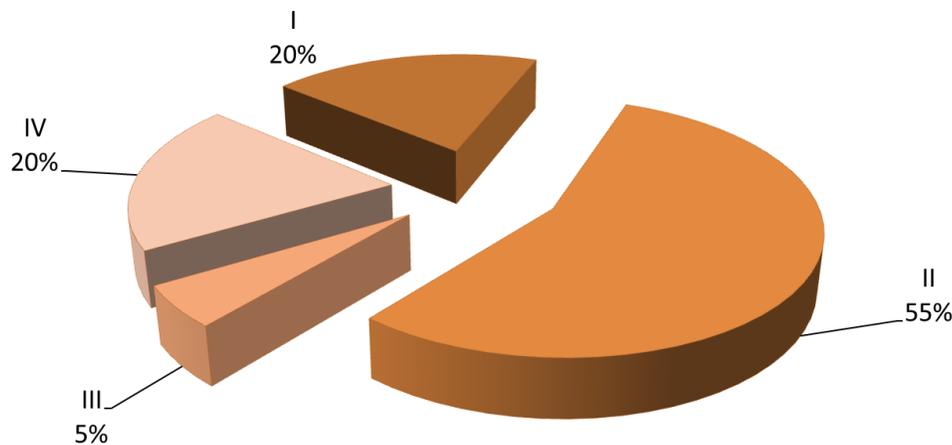
Se administró QT neoadyuvante a 38 pacientes, lo cual correspondió al 68% del total de casos. Al resto, de los 18 casos, 32%, no se le otorgó (Gráfica 7), siendo el mayor porcentaje a base de Cisplatino/Adriamicina (Gráfica 8).

En cuanto al manejo quirúrgico, fueron llevados a amputación un total de 42 pacientes, correspondiente al 75%, el 25% restante, que fueron 14 casos, fueron llevados a Cirugía conservadora de extremidad (Gráfica 9).

El tipo histopatológico predominante fue el Osteoblástico, con 41 casos (73%), seguido del Fibroblástico, 9 casos (16%), Condrolástico con 4 casos (7%) y por último Telangiéctasico y Mixto con un caso cada uno (4% total).



En cuanto a la respuesta por la Clasificación de Huvos, se reportaron 11 casos con grado I (20%), 31 casos con grado II (55%), 3 casos con grado III (5%) y 11 casos con grado IV (20%).



En lo que respecta al manejo adyuvante, de un total de 56 pacientes, el 77% fue llevado a este tipo de manejo, que fueron 43 pacientes, y el 23% restante no la ameritó.

Se administró RT a 9 pacientes siendo el 16% del total, así como QT a 36 pacientes, correspondiendo al 64% del total de pacientes del estudio (Gráficas 10, 11 Y 12). La QT adyuvante consistió principalmente en Cisplatino/Adriamicina en hasta el 73% de los pacientes (Gráfica 13).

En cuanto al análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS para Windows, y mediante análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, se construyeron gráficas de supervivencia y se realizó comparación mediante el test del Log-Rank.

En análisis de la mortalidad, se encuentran actualmente reportados 29 pacientes fallecidos (52%) y 27 vivos (48%) (Gráfica 14). Los pacientes fueron 56, media de supervivencia= 15.3, desviación estándar 23.02, rango= 71 (Gráfica 15).

De un total de 56 pacientes, 33 tuvieron progresión de la enfermedad, y 23 no la presentaron. De estos 23 pacientes, 6 pacientes tuvieron recurrencia a nivel pulmonar de la enfermedad, siendo esta en un promedio de 11 meses (máxima 19, mínima 6).

De los 17 pacientes que presentaron periodo libre de enfermedad sin recurrencia, actualmente cuentan con un periodo de vigilancia promedio de 46.64 meses (con una máxima de 71 y una mínima de 19) (Gráfica 16,17).

12.- DISCUSIÓN.

El Osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más frecuente en adultos jóvenes a nivel mundial⁴⁹, como nuestro estudio de análisis Institucional así también lo demostró. A nivel mundial, la edad media de presentación de los pacientes es en promedio de 20 años según Ottaviani y cols⁵⁰ lo cual se corrobora en nuestro Instituto en efecto, ya que la mayoría de pacientes que presentaron este padecimiento se ubicó en la segunda década de la vida. Sin embargo, el mismo estudio menciona que en adultos mayores de 65 años de edad, el OS se presenta como una neoplasia secundaria relacionada a la enfermedad de Paget ósea. En nuestro Instituto se descartó una edad de presentación bimodal.

El OS en general es clasificado en tres subtipos histológicos (intramedular, de superficie y extraesquelético) siendo el OS intramedular de alto grado la forma clásica o convencional de presentación que comprende cerca del 80% de OS⁵¹ lo cual contrasta con nuestros resultados, al ser del 73% el tipo Osteoblástico. Como reportan Antonescu y cols, a nivel mundial los sitios más frecuentes son las metáfisis del fémur distal o la tibia proximal, que son los sitios de crecimiento máximo⁵², lo cual coincide plenamente con nuestro análisis, siendo estos dos sitios los más afectados en pacientes del INCan. Asimismo menciona que el OS intramedular de bajo grado comprende menos de 2% del total de OS y los sitios más comunes son similares a la de osteosarcoma convencional.

El OS parosteal y periosteal son variantes superficiales yuxtacorticales. Los OS parosteales son lesiones de bajo grado que representa hasta un 5% de todos los osteosarcomas⁵². El sitio más común es el fémur distal posterior. Estas variantes tienden a metastatizar de manera más tardía que la forma convencional. La transformación del OS parosteal de bajo grado a sarcoma de alto grado se ha documentado en 24% en 43% de los casos^{53, 54}. Los OS periosteales son lesiones de grado intermedio que afectan comúnmente el fémur, seguido de la tibia.⁵² Los

OS superficiales de alto grado son muy raros, representando el 10% de todos los OS yuxtacorticales ^{55, 56}.

El dolor y aumento de volumen son los síntomas más frecuentes. El dolor suele ser intermitente al principio y un examen minucioso a veces se retrasa debido a que los síntomas pueden confundirse con dolores de crecimiento. El OS se disemina por vía hematológica, siendo el pulmón el sitio metastásico más común. El sitio de localización del tumor y el tamaño, la edad del paciente, la presencia y localización de las metástasis, la respuesta histológica a la quimioterapia, y el tipo de cirugía y los márgenes quirúrgicos son factores pronósticos significativos para los pacientes con OS ^{57, 58, 59, 60, 61, 62}.

En un análisis de 1702 pacientes con OS tratados en los protocolos del grupo COSS, la edad del paciente al momento del diagnóstico, localización tumoral y las metástasis primarias fueron identificados como predictores de sobrevida ⁵⁹. Todos los factores, excepto la edad fueron significativas en las pruebas múltiples, con remisión quirúrgica y respuesta histológica a la quimioterapia emergiendo como los factores pronósticos más importantes.

En un reciente informe del análisis combinado de 3 ensayos controlados aleatorizados del European Osteosarcoma Intergroup, Whelan y cols informaron que la buena respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria se asocia a la localización distal (que no sea proximal húmero / fémur), y que el sexo femenino se asocia con una mejor sobrevida ⁶². Esto en un análisis detallado puede demostrar el porqué de la pobre sobrevida en nuestro Instituto, ya que se analizaron en total 56 casos, de los cuales el 71% correspondieron al género masculino.

En pacientes con OS metastásico primario demostrado, el número de metástasis al momento del diagnóstico y la capacidad de la resección quirúrgica de estas son de valor pronóstico independiente ⁶³. Los pacientes con una o unas pocas metástasis pulmonares resecables tienen una tasa de sobrevida que se aproxima a la de los pacientes sin enfermedad metastásica ^{64,65}.

En cuanto al tratamiento, la cirugía (cirugía conservadora de la extremidad o amputación) sigue siendo una parte esencial de la gestión de los pacientes con OS⁶⁶ los estudios que han comparado la cirugía conservadora de la extremidad y la amputación en pacientes con alto grado, en el OS no metastásico no han mostrado ninguna diferencia significativa en la supervivencia y las tasas de recurrencia local entre estos dos procedimientos^{67,68,69}, no evidenciando nosotros diferencia en nuestro análisis en cuanto a este rubro. Sin embargo, la cirugía conservadora de la extremidad se asocia con una mejor funcionalidad en pacientes con OS de alto grado con buena respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante⁷⁰, la cirugía conservadora de la extremidad se considera la modalidad quirúrgica preferida si los márgenes quirúrgicos amplios pueden llevarse a cabo^{71,72,73,74,75}. La amputación se reserva generalmente para los pacientes con tumores en localizaciones anatómicas desfavorables no susceptibles de cirugía preservadora de extremidad con adecuados márgenes^{66,75}.

Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante a la cirugía ha mejorado los resultados en pacientes con OS. Los primeros ensayos utilizan regímenes de quimioterapia que incluyen por lo menos tres o más de los siguientes medicamentos: doxorubicina, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida o ifosfamida, dactinomicina y dosis altas de metotrexate^{76,77, 78, 79, 80, 81}. Ensayos clínicos posteriores han demostrado que los regímenes de quimioterapia intensivos de corta duración que incluyen cisplatino y doxorubicina con o sin metotrexate en dosis altas e ifosfamida producen excelentes resultados a largo plazo, similares a las que se han logrado con la quimioterapia multiagente^{82,83,84,85,86,87,88,89}. En un ensayo aleatorio llevado a cabo por el European Osteosarcoma Group, la combinación de doxorubicina y cisplatino fue mejor tolerada en comparación con un régimen de múltiples fármacos, sin diferencias en la supervivencia entre grupos de pacientes con OS no metastásico resecable⁸³. En este contexto, como se puede apreciar en nuestro análisis, en el INCan utilizamos este mismo esquema de QT neoadyuvante.

Buena respuesta histopatológica (mayor que 90% de necrosis) a la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado ser predictivo de la supervivencia,

independientemente del tipo de quimioterapia administrada después del manejo quirúrgico, ^{90, 91}. Como revisamos, en nuestro Instituto el mayor porcentaje, de hasta 55% de pacientes presenta un grado II en la Clasificación de Huvos, lo cual los cataloga como malos respondedores a la quimioterapia neoadyuvante, en caso de haber sido administrada.

En un análisis de 881 pacientes con OS no metastásico tratados con quimioterapia neoadyuvante y cirugía en el Instituto Rizzoli, Bacci y cols mostraron que la SG y el PLE a 5 años se correlacionaron significativamente con la respuesta histológica a la quimioterapia ⁹².

La adición de muramil tripéptido fosfatidiletanolamina (MTP-PE) a la quimioterapia también ha sido evaluada en pacientes con osteosarcoma ^{89, 93}. La adición de MTP-PE a la quimioterapia se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en 6 años de supervivencia global (70% a 78%) en OS resecable no metastásico. Sin embargo, la mejora no fue estadísticamente diferente en los pacientes con enfermedad metastásica ⁹³. La MTP-PE aún no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con OS, motivo por el cual no se ha instaurado su uso en el Instituto.

En el manejo de la enfermedad localizada, seguida de la resección, las guías incluyen la quimioterapia adyuvante como categoría 2B (NCCN), en pacientes con OS de bajo grado (intramedular o superficial) o en sarcomas periosteales con hallazgos patológicos de alto grado.

Se prefiere la quimioterapia preoperatoria antes de la escisión amplia para aquellos pacientes con OS de alto grado como categoría 1 (NCCN) ^{64, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 94, 95, 96}.

Después de la escisión amplia, los pacientes con una buena respuesta histológica (cantidad de tumor viable es menos de 10% del área del tumor) pueden continuar recibiendo varios ciclos más de la misma quimioterapia. Los pacientes con una respuesta pobre (tumor viable es mayor que o igual a 10% del área del tumor) podrían ser considerados para quimioterapia con un régimen diferente. Sin embargo,

los intentos de mejorar los resultados de los pobres respondedores mediante la modificación de la quimioterapia adyuvante parecen insuficientes ^{97, 98, 99, 100}. La re-resección quirúrgica con o sin RT se puede considerar para los caso de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.

Un ensayo aleatorio en curso del Grupo Europeo y Estadounidense de Estudio del Osteosarcoma (EURAMOS) está evaluando las estrategias de tratamiento para el OS resecable basado en respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria, donde la RT o quimioterapia adyuvante se recomiendan si el sarcoma permanece irresecable después de la quimioterapia preoperatoria ¹⁰¹.

En cuanto a la enfermedad metastásica, aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico ^{63,102}. El número de metástasis al momento del diagnóstico y la resección quirúrgica completa de todos los sitios del tumor clínicamente detectados son de valor pronóstico independiente en pacientes con enfermedad metastásica ⁶³. Para los pacientes con metástasis resecables (pulmonares, viscerales o esqueléticas) al momento de la presentación, las guías recomiendan la quimioterapia preoperatoria seguida de una escisión amplia del tumor primario.

La quimioterapia y la metastasectomía se incluyen como opciones para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Enfermedad metastásica no resecable debe manejarse con quimioterapia y/o RT seguida de una nueva evaluación de la localización primaria para el control local.

Una vez finalizado el tratamiento, la vigilancia debe ocurrir cada 3 meses durante 2 años, luego cada 4 meses para los siguientes 3 años, luego cada 6 meses durante los años 4 y 5, y posteriormente cada año. La vigilancia debe incluir un examen físico completo, tele de tórax, y las imágenes del sitio del primario. PETscan y/o gammagrafía ósea (categoría 2B, NCCN) también pueden ser considerados. La reevaluación funcional se debe realizar en cada visita.

13.- CONCLUSIONES.

Se observa una mayor tasa de mortalidad en el Instituto comparado con la literatura mundial, pero concuerda con el estadio clínico avanzado en que llegan los pacientes para su diagnóstico y tratamiento.

Asimismo, la sobrevida no corresponde a la observada en los reportes de la literatura mundial debido en gran parte al estadio clínico avanzado de nuestros pacientes y su carácter metastásico al momento del diagnóstico.

El grado histológico es factor determinante en el pronóstico de nuestros pacientes. Así como también lo es la poca o nula respuesta a la quimioterapia adyuvante demostrada por el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, la cual tampoco corresponde a lo reportado con la literatura mundial.

El estado funcional del paciente al momento del diagnóstico del paciente igualmente juega un papel muy importante en su pronóstico.

La edad y el sexo en nuestro Instituto concuerda con lo reportado en la literatura, no encontrando actualmente una relación bien evidenciada entre estos y el pronóstico de la enfermedad.

14.- BIBLIOGRAFIA.

1. 1.-Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 23: 2-6.
2. J-Klein M, P-Siegal G. Osteosarcoma anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 555-81.
3. Broadhead ML, Clark JC, Myers DE, Dass CR, Choong PF. The molecular pathogenesis of osteosarcoma: A review. *Sarcoma.* 2011; 2011. Article ID 959248, pages 15 doi:10.1155/2011/959248.
4. Zhu L, McManus MM, Hughes DP. Understanding the biology of bone sarcoma from early initiating events through late events in metastasis and disease progression. *Front Oncol.* 2013; 17: 1-17.
5. Cuevas-Urióstegui ML, Villasis-Keever MA, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología del cáncer en adolescentes. *Salud Pública de México.* 2003; 45: 115-123.
6. Baena-Ocampo LC, Ramírez-Pérez E, Linares- González LM, Delgado-Chávez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol.* 2009; 13: 16-21.
7. Rizo et al, *Cancerología* 2 (2007): 203-287.
8. Thariat J et al. Osteosarcomas of the mandible: Are they different from other tumor sites? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 82 (3): 280-95.
9. Neyssa M, Gebhardt M. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *The Oncologist.* 2004; 9: 422-441.
10. Mirabello L, Troisi R, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer.* 2009; 7: 1531-1543.
11. Savage A, Mirabello A. Epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma.* 2011; 2011: 1-13.

12. McIntyre JF et al. Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994; 12 (5): 925-930.
13. Daecke W, Bielack S, Martini AK et al. Osteosarcoma of the hand and forearm: Experience of the cooperative osteosarcoma study group. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 322-31.
14. Huvos AG. Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons: a clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer* 1986; 57: 1442-1449.
15. Okada K, Hasegawa T, Nishida J et al. Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases—an experience in northern Japan. *Ann Surg Oncol*. 2004 Nov;11(11):998-1004.
16. Smith J, Botet JF, Yeh SD. Bone sarcomas in Paget disease: a study of 85 patients. *Radiology* 1984; 152: 583-590.
17. Taylor WF, Ivins JC, Unni KK et al. Prognostic variables in osteosarcoma: a multi institutional study. *J Natl Cancer Invest* 1989; 81:21-30.
18. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the automated childhood cancer information system project. *EJC* 2006; 42: 2124-35.
19. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-90.
20. Chawla SP, Benjamin RS. Effectiveness of chemotherapy in the management of metastatic telangiectatic osteosarcoma. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 177-80.
21. Okada K, Frassica FJ, Sim FH et al. Parosteal osteosarcoma: A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg* 1994; 76: 366-78.
22. Clark JC, Dass CR, Choong PF. A review of clinical and molecular prognostic factors in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 281-297.

23. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 2003, 74:449-54.
24. Bacci G, Longhi A, Versari M et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106: 1154-1161.
25. Gimer RJ, Sommerville S, Warnock D et al. Management and outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2005; 41: 578-583.
26. Daw NC, Billups CA, Rodríguez-Galindo C et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer* 2006; 106: 403-12.
27. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD et al: The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 92-96.
28. Picci P, Bacci G, Campanacci M et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer* 1985; 56: 1515-21.
29. Tomer G, Cohen IJ, Kidron D. et al. Prognostic factors in non-metastatic limb osteosarcoma: a 20 year experience of one center. *Int J Oncol* 1999; 15:179-85.
30. Ferrari S, Bertoni F, Zanella L et al. Evaluation of P-glycoprotein, Her-2/Erb-2, p53 and bcl 2 in primary tumor and metachronous lung metastases in patients with high-grade osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100: 1936-42.
31. Zhou H, Randall RL, Brothman AR et al. Her-2/neu expression in osteosarcoma increases risk of lung metastasis and can be associated with gene amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25: 27-32.
32. Smith J, Heelan RT, Huvos AG et al. Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. *Radiology* 1982; 143: 355-62.
33. Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-30.

34. Kager L, Zoubek A, Potechger U et al. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011-18.
35. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 230-236.
36. Meyers PA, Heller G, Healy JH. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11:449-55.
37. Meyers PA. Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:1035–1049.
38. Muscolo D et al. Actualización en osteosarcoma. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2009: 74 (1): 86-101.
39. Alderden R et al. The discovery and development of cisplatin. *J Chem.* 2006; 83: 728-724.
40. Hospital Infantil de México Federico Gómez [Página Web]. Protocolo de tratamiento de osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Osteosarcoma.pdf>
41. Yancey A et al. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59: 144-148.
42. Pérez C et al. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin (Barc).* 2009; 133 (8): 311-313.
43. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. Medicamentos citostáticos. 4a ed. Madrid: Raíz; 2005.
44. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH, Hogendoorn PC et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer.* 2011; 47 (16): 2431-45.

45. Akiyama T, R-Dass C, M-Choong P. Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone resorbing activity, and apoptosis pathway. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7: 3461-3469.
46. Ta HT, Dass CR, Choong PF, Dunstan DE. Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev.* 2009; 28: 247-263.
47. Akiyama T, R-Dass C, M-Choong P. Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone resorbing activity, and apoptosis pathway. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7: 3461-3469.
48. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br J Cancer* 1987;56:339.
49. W C, K H, Randall RL. Bone Sarcomas. In: Haller DG, Wagman LD, Camphausen CA, Hoskins WJ, eds. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach Medical, Surgical, & Radiation Oncology* (ed 14): UBM Medica LLC; 2011.
50. Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:15-32.
51. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555-581.
52. Antonescu CR, Huvos AG. Low-grade osteogenic sarcoma arising in medullary and surface osseous locations. *Am J Clin Pathol* 2000;114 Suppl:S90-103.
53. Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, et al. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer* 1996;78:2136-2145.
54. Bertoni F, Bacchini P, Staals EL, Davidovitz P. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizzoli Institute. *Cancer* 2005;103:2373-2382.
55. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 1999;85:1044-1054.
56. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. High-grade surface osteosarcoma: a review of 25 cases from the Rizzoli Institute. *Cancer* 2008;112:1592-1599.

57. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994;12:423-431.
58. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol* 2001;12:1145-1150.
59. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-790.
60. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. *Tumori* 2004;90:478-484.
61. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006;106:1154-1161.
62. Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, et al. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2012;23:1607-1616.
63. Kager L, Zoubek A, Potechger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21:2011-2018.
64. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 2000;7:339-346.
65. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer* 2006;106:403-412.
66. Marulanda GA, Henderson ER, Johnson DA, et al. Orthopedic surgery options for the treatment of primary osteosarcoma. *Cancer Control* 2008;15:13-20.

67. 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.
68. Mavrogenis AF, Abati CN, Romagnoli C, Ruggieri P. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:1735-1748.
69. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. 1986. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2822-2822..
70. Aksnes LH, Bauer HCF, Jebsen NL, et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:786-794.
71. 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.
72. Mavrogenis AF, Abati CN, Romagnoli C, Ruggieri P. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:1735-1748.
73. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. 1986. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2822-2822.
74. Aksnes LH, Bauer HCF, Jebsen NL, et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:786-794.
75. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol* 2002;20:4493-4501.
76. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984;2:617-624.

77. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-1606.
78. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21-26.
79. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991:8-14.
80. Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5-15.
81. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574-1580.
82. Bramwell V, Burgers M, Sneath R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992;10:1579-1591.
83. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997;350:911-917.
84. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9:893-899.
85. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to The Istituto Ortopedico Rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016-4027.
86. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer* 2001;37:2030-2039.

- 87.** Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005;23:8845-8852.
- 88.** Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:112-128.
- 89.** Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
- 90.** Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004;40:73-83.
- 91.** Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76-84.
- 92.** Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer* 2005;41:2079-2085.
- 93.** Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009;115:5339-5348.
- 94.** Basaran M, Bavbek ES, Saglam S, et al. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and epirubicin combination chemotherapy in adults with nonmetastatic and extremity osteosarcomas. *Oncology* 2007;72:255-260.
- 95.** Le Deley MC, Guinebretiere JM, Gentet JC, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer* 2007;43:752-761.

96. Bacci G, Ferrari S, Tienghi A, et al. A comparison of methods of loco-regional chemotherapy combined with systemic chemotherapy as neo-adjuvant treatment of osteosarcoma of the extremity. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:98-9104.
97. Winkler K, Beron G, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6:329-337.
98. Smeland S, Muller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39:488-494.
99. Smeland S, Bruland OS, Hjorth L, et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum follow-up of 4 years. *Acta Orthop* 2011;82:211-216.
100. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: An Italian Sarcoma Group trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol* 2012;30:2112-2118.
101. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011;117:4522-4530.
102. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993;11:449-453.

15.- ANEXOS.

CUADRO 1.

DEFINICIONES TNM - AJCC 2010 -

Tumor Primario (T).

- TX El tumor primario no puede ser evaluado.
T0 No evidencia de tumor primario.
T1 Tumor de 8 cm o menos en su dimensión mayor.
T2 Tumor mayor de 8 cm en su dimensión mayor.
T3 Tumor discontinuo en el sitio óseo primario.

Ganglios linfáticos regionales (N).

- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0 No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1 Metástasis ganglionares regionales.

Metástasis (M).

- M0 No hay metástasis a distancia.
M1 Metástasis a distancia.
M1a Pulmón.
M1b Otros sitios distantes.

ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA / GRUPOS PRONÓSTICO - AJCC 2010 -				
Estadio IA	T1	N0	M0	G1,2 Bajo grado, GX
Estadio IB	T2	N0	M0	G1,2 Bajo grado, GX
	T3	N0	M0	G1,2 Bajo grado, GX
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3, 4 Alto grado
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3, 4 Alto grado
Estadio III	T3	N0	M0	G3, 4
Estadio IVA	Cualquier T	N0	M1a	Cualquier G
Estadio IVB	Cualquier T	N1	Cualquier M	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier G

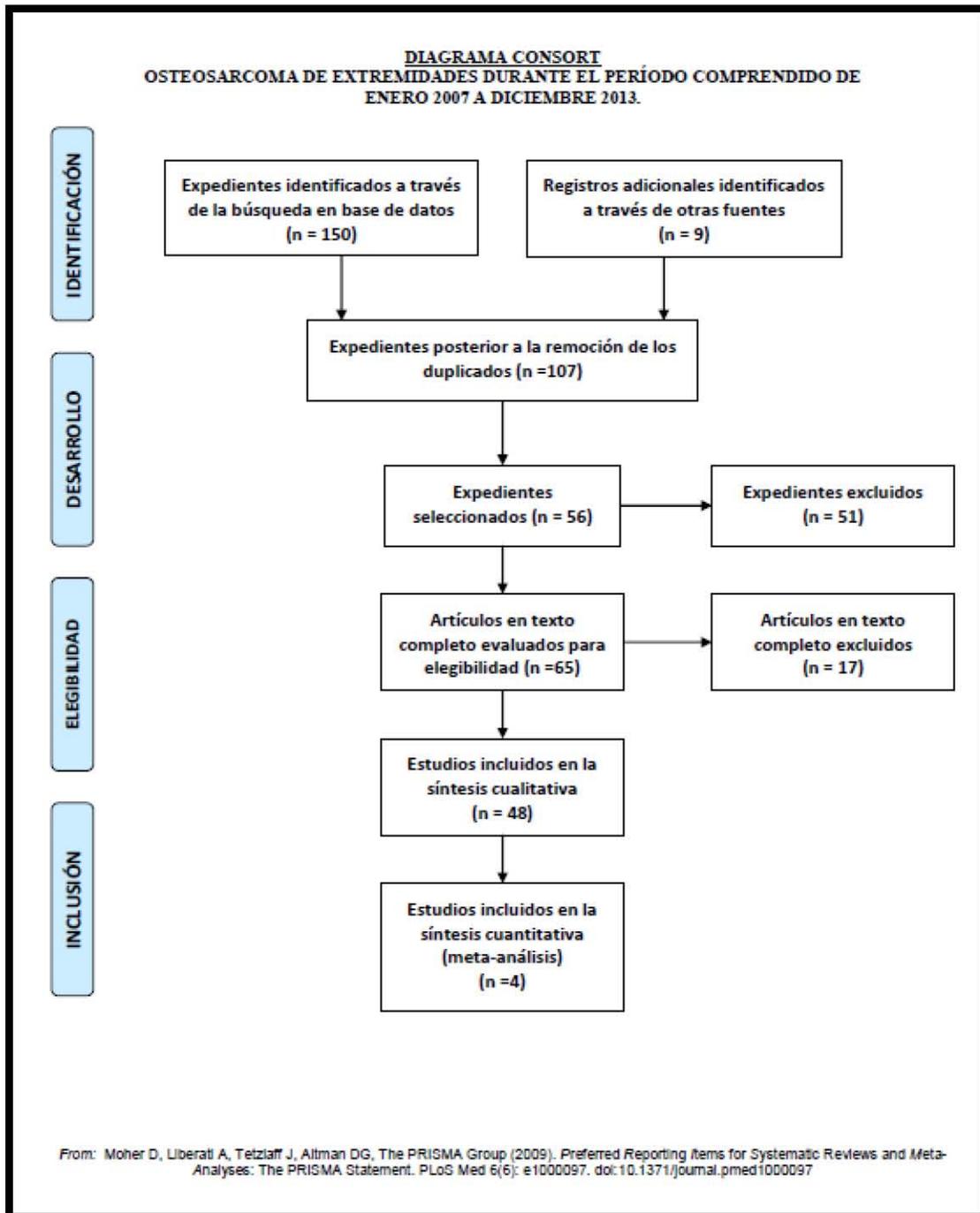
CUADRO 2.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ENNEKING.

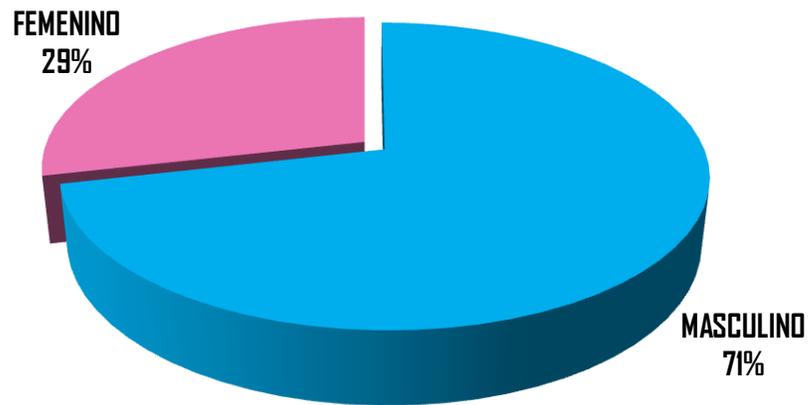
ESTADIFICACIÓN DE ENNEKING PARA TUMORES MUSCULOESQUELÉTICOS MALIGNOS BASADA EN GRADO QUIRÚRGICO, EXTENSIÓN LOCAL Y PRESENCIA O AUSENCIA DE METÁSTASIS.			
ESTADIO	GRADO	SITIO	METASTASIS
IA	Bajo (G1)	Intracompartamental (T1)	No metástasis (M0)
IB	Bajo (G1)	Extracompartamental (T2)	No metástasis (M0)
IIA	Alto (G2)	Intracompartamental (T1)	No metástasis (M0)
IIB	Alto (G2)	Extracompartamental (T2)	No metástasis (M0)
III	Cualquier (G)	Cualquier (T)	Metastasis regional o a distancia (M1)

(Adapted and published with permission of Lippincott Williams & Wilkins from Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1980;153:106–120.)

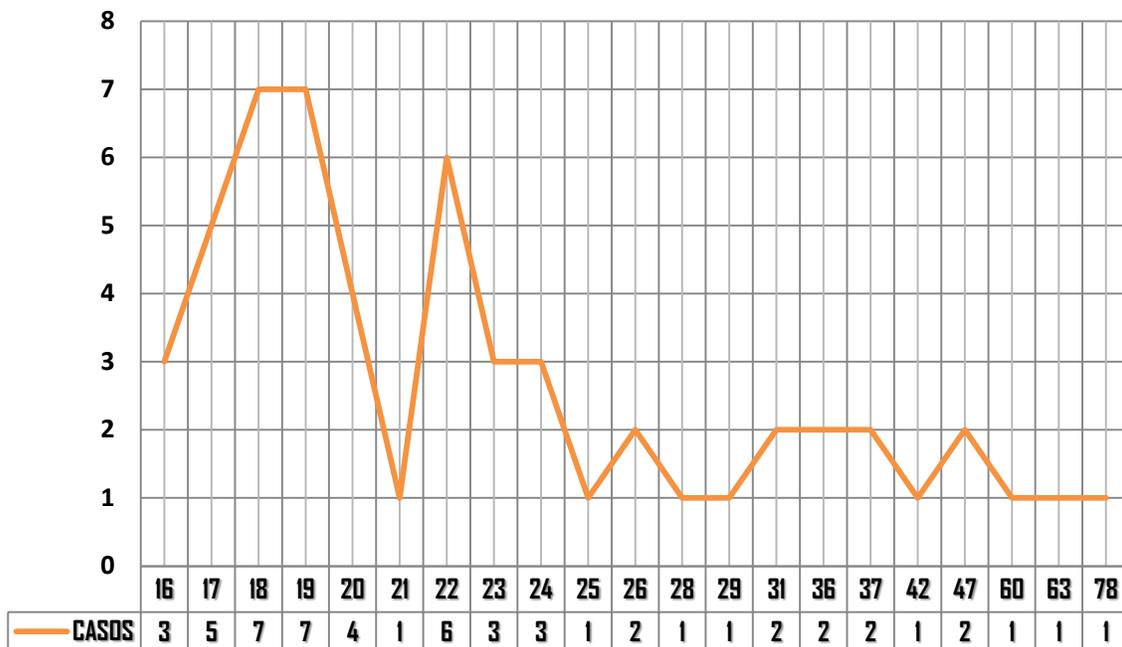
FIGURA 1.



GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO.

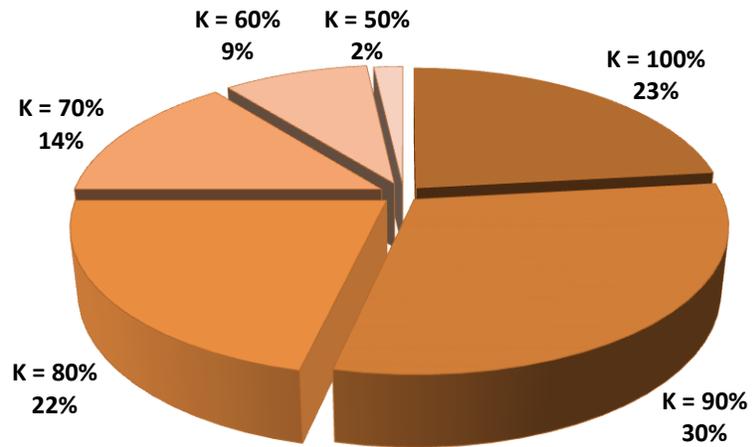


GRÁFICA 2. EDAD DE AFECCIÓN.

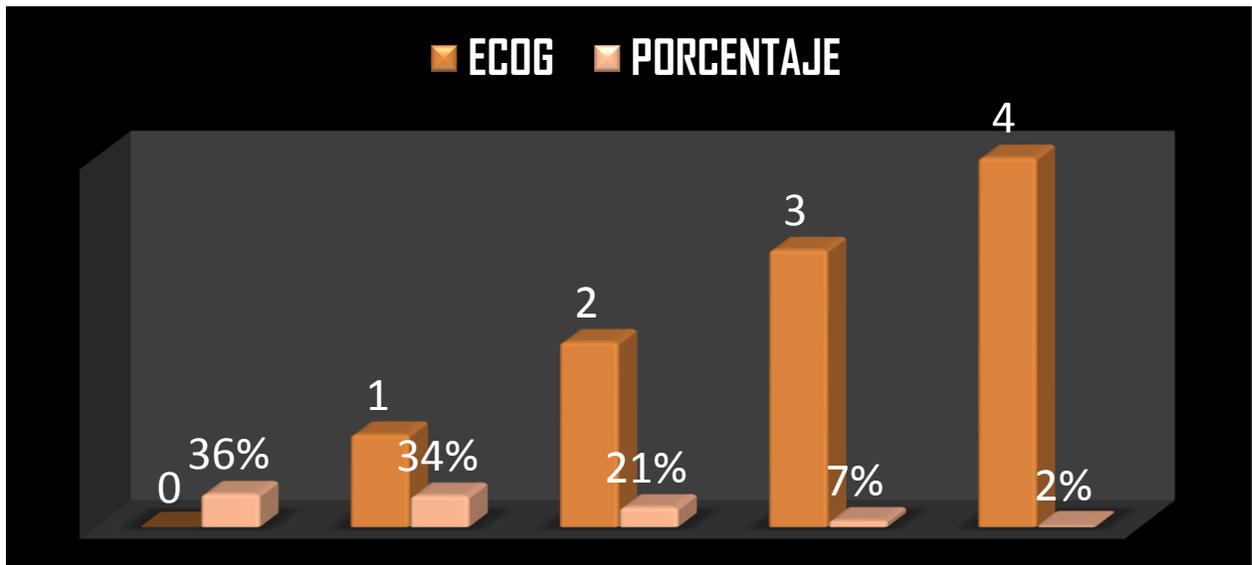


GRÁFICAS 3 Y 4. ESTADO FUNCIONAL AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

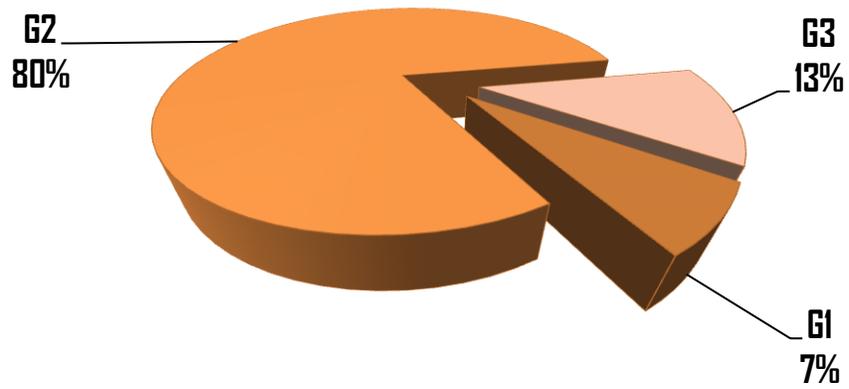
KARNOFSKY



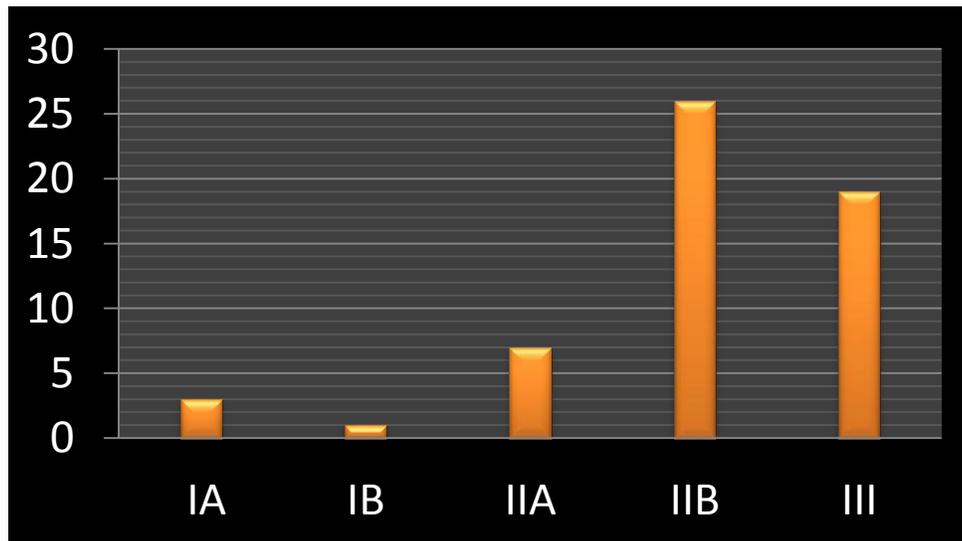
ECOG



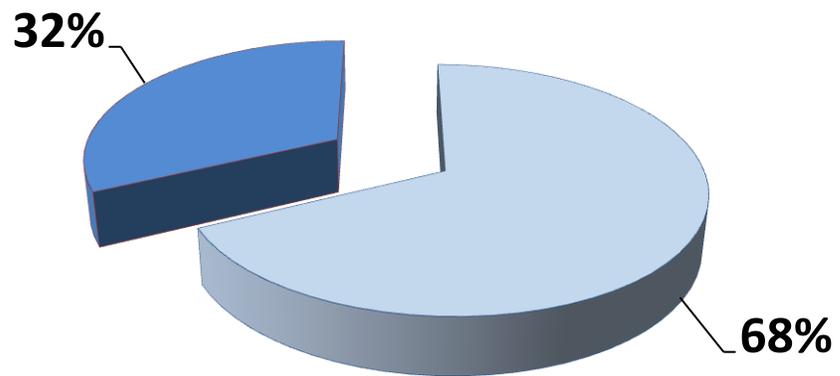
GRÁFICA 5. GRADO HISTOLÓGICO.



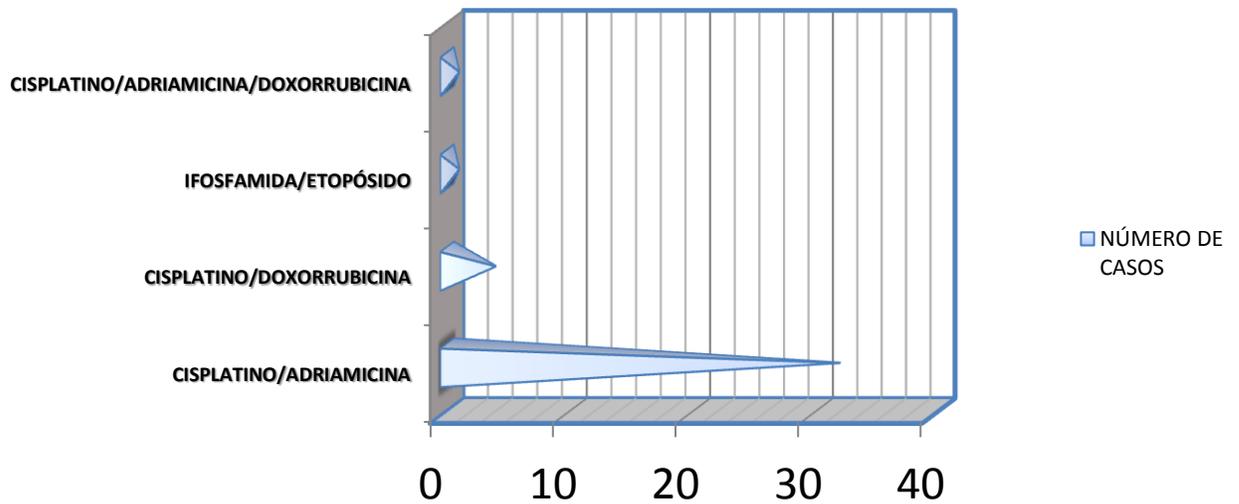
GRÁFICA 6. ESTADIO CLÍNICO, ESTADIFICACIÓN DE ENNEKING.



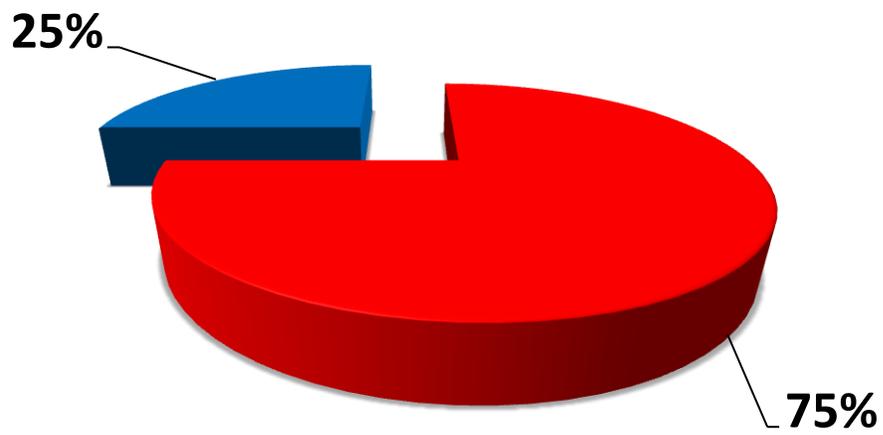
GRÁFICA 7. QT NEOADYUVANTE.



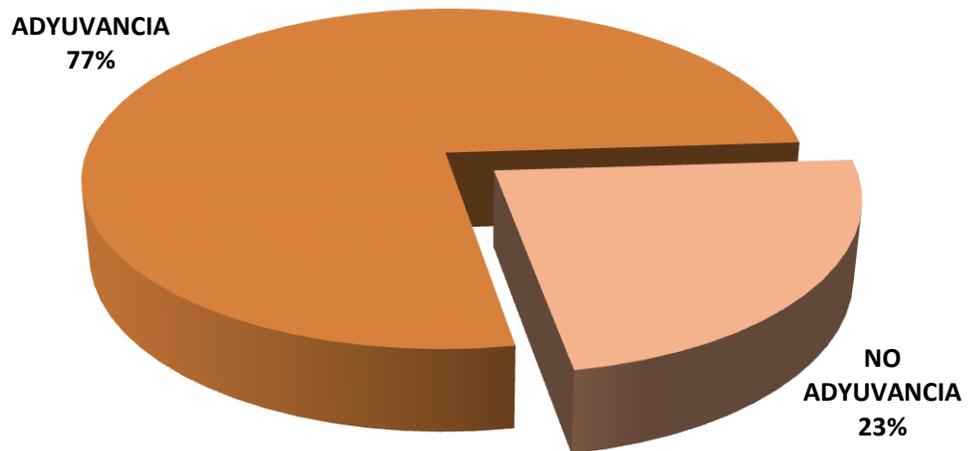
GRÁFICA 8. ESQUEMA DE QT NEOADYUVANTE.



GRÁFICA 9. MANEJO QUIRÚRGICO.

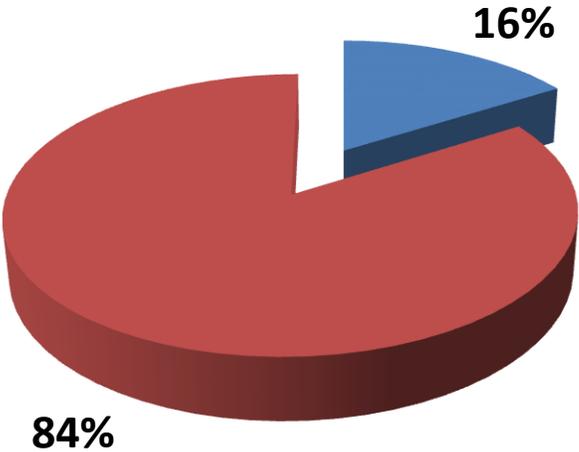


GRÁFICA 10, 11 Y 12. MANEJO ADYUANTE.



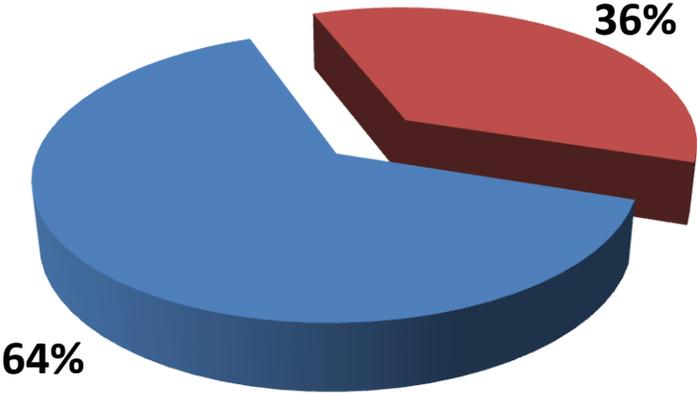
RADIOTERAPIA ADYUVANTE

■ SI ■ NO

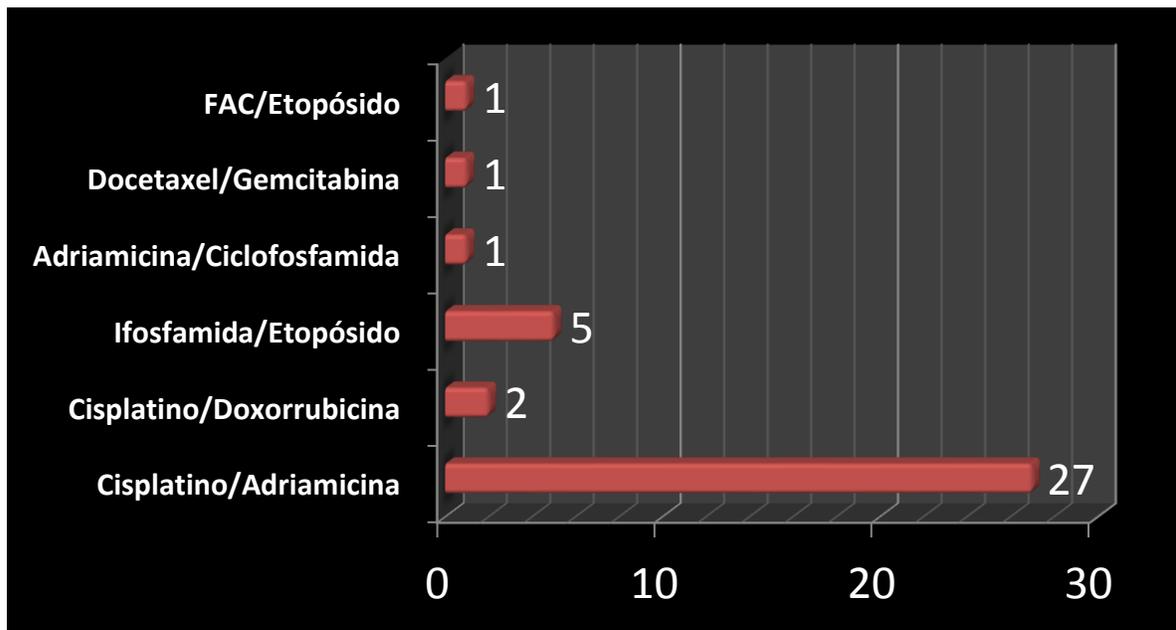


QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

■ SI ■ NO

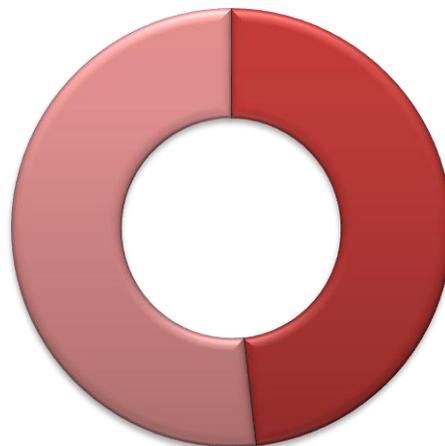


GRÁFICA 13. TIPO QT ADYUVANTE.



GRÁFICA 14.

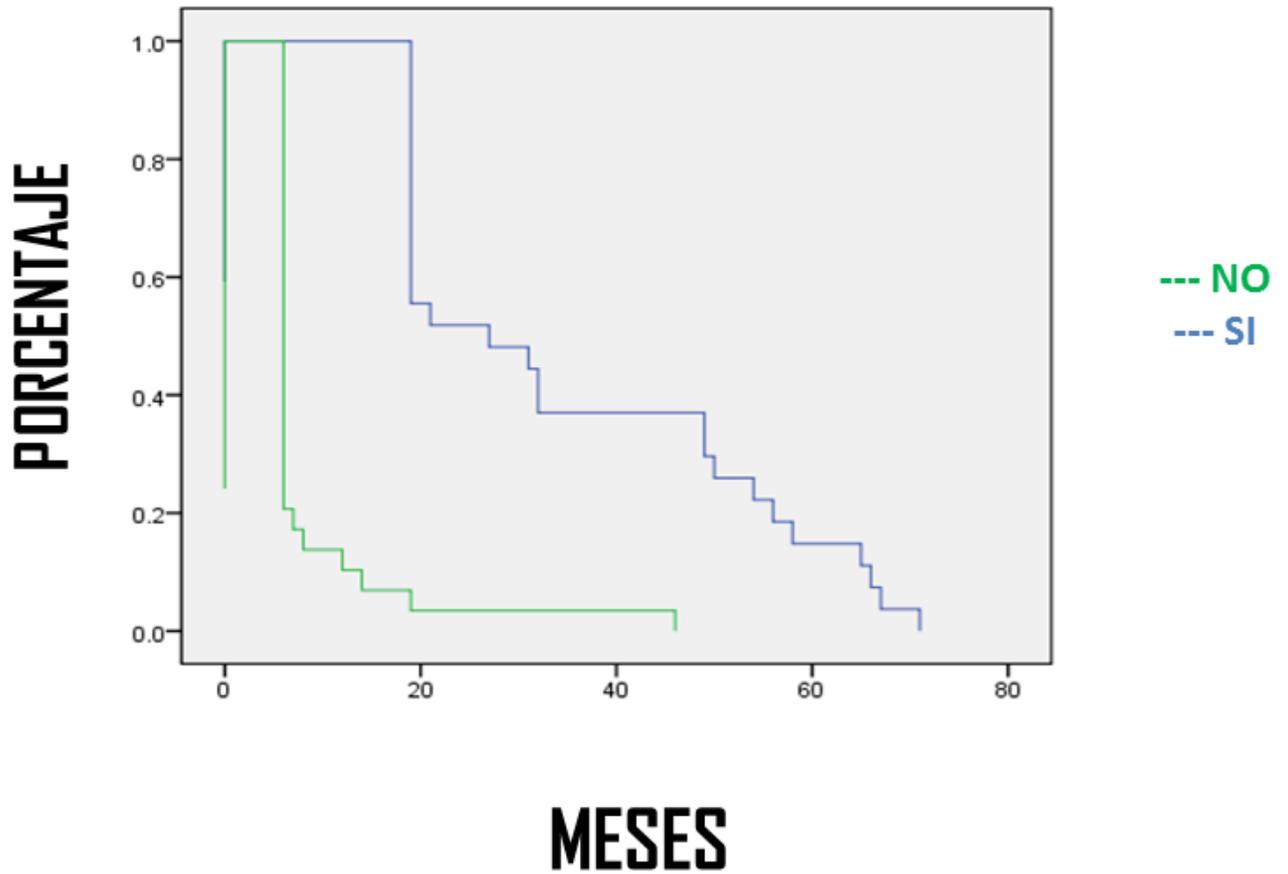
**FALLECIDO,
29**



VIVO, 27

GRÁFICA 15.

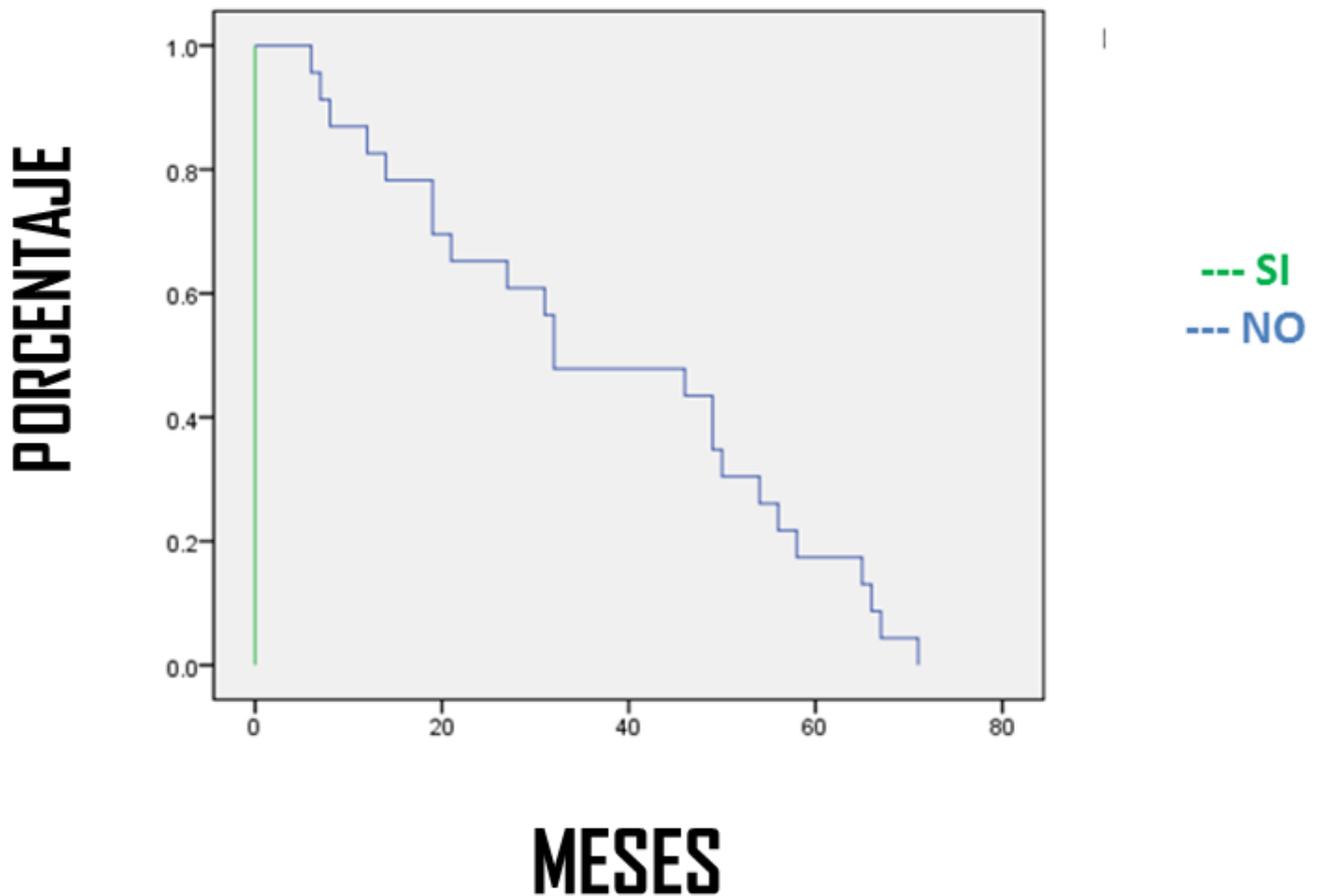
SOBREVIDA



Podemos apreciar que el 52% de los pacientes falleció dentro de los 46.64 meses, con una $P = 0.001$.

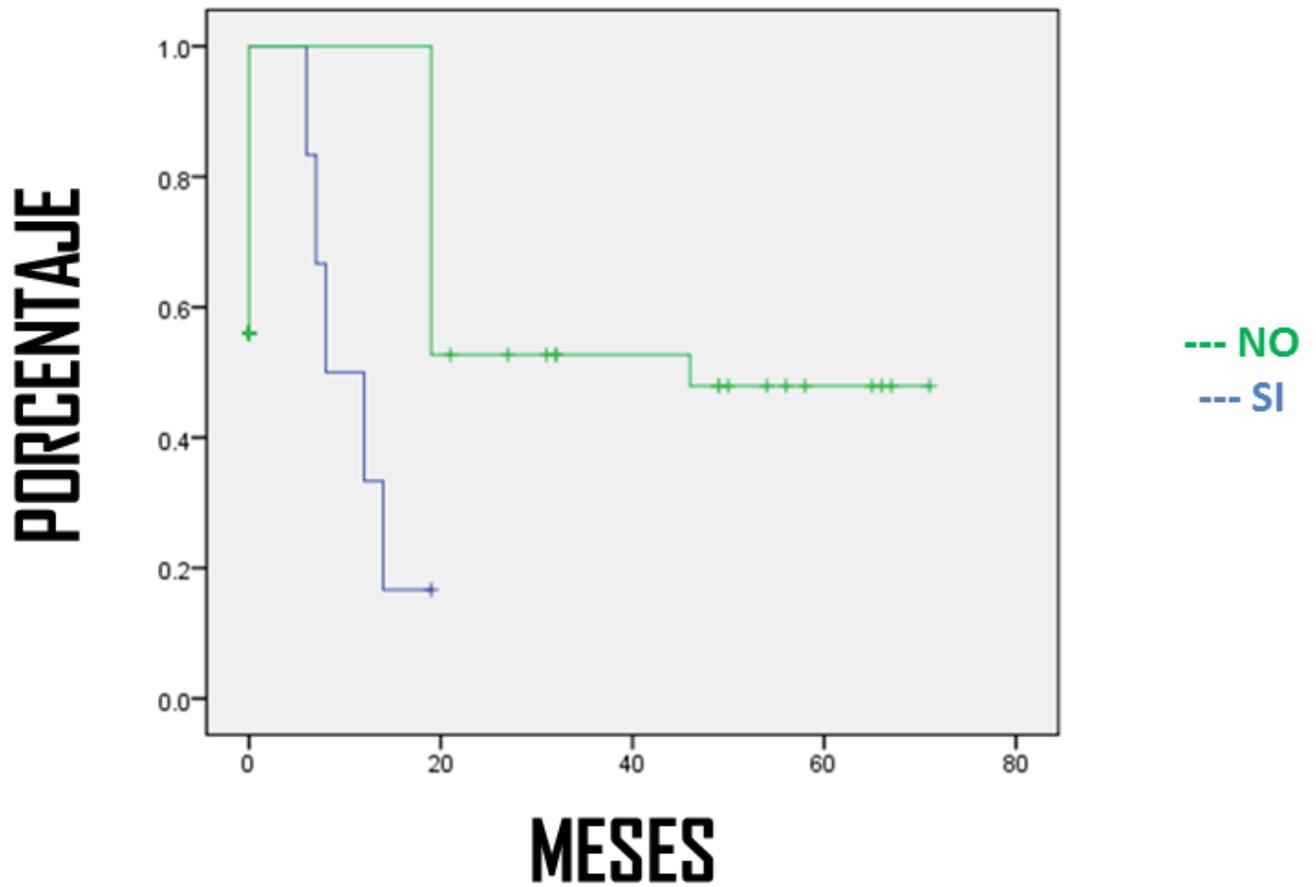
GRÁFICA 16.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD



En cuanto al análisis estadístico del estado de progresión de la enfermedad existe una diferencia estadísticamente significativa de los pacientes que la presentaron en base al periodo en meses con una $P = < 0.05$.

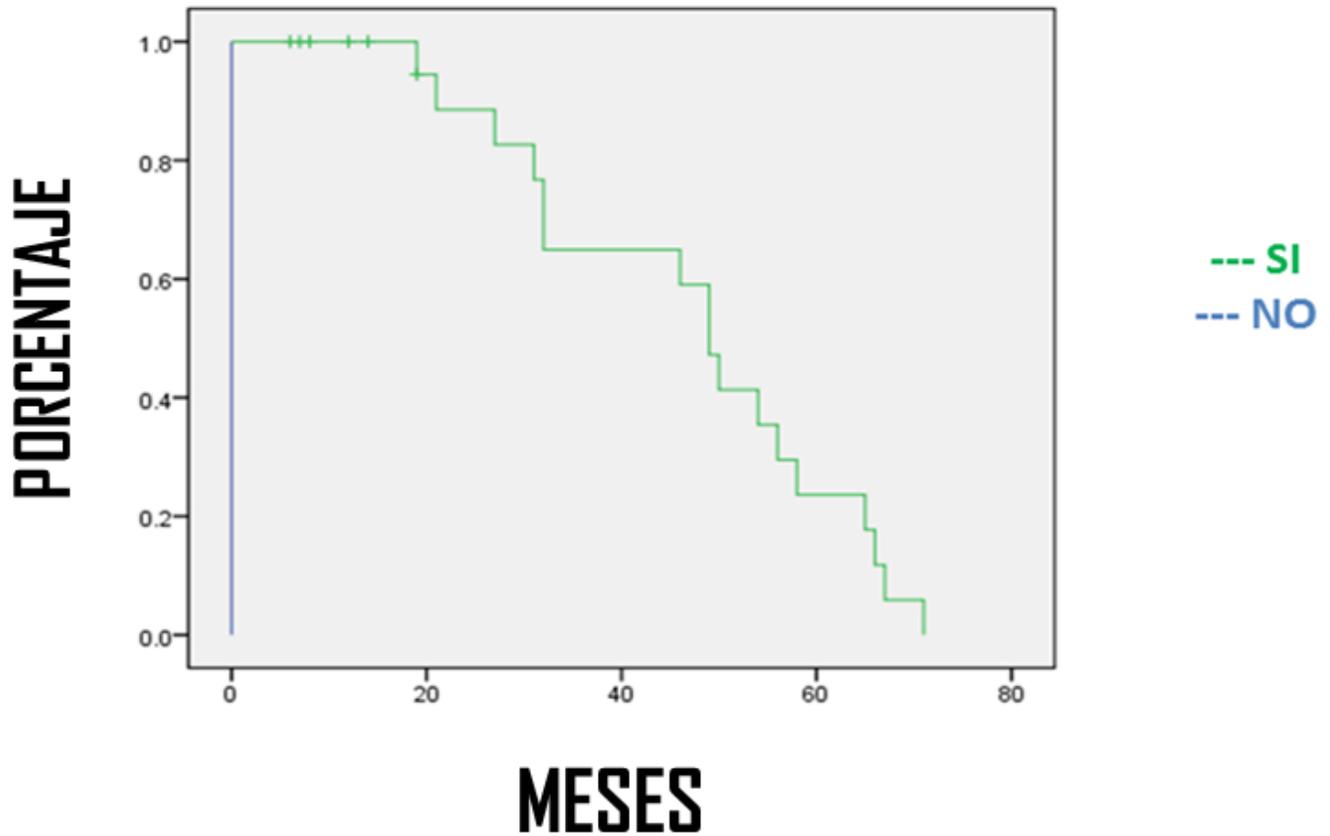
RECURRENCIA



6 pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad, siendo esta en un promedio de 11 meses (máxima 19, mínima 6).

GRÁFICA 17.

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD



17 pacientes con periodo libre de enfermedad y periodo de vigilancia promedio de 46.64 meses (con una máxima de 71 y una mínima de 19).

*“Un buen médico es el que se equivoca raramente,
pero el perfecto, el que reconoce sus errores”.*

Hipócrates de Cos (460 aC.- 370 aC.)

*“En la vida somos lo que somos no por aquello que
los demás no puedan considerar bien o mal sino por lo que cada
uno ha hecho de su tiempo, es decir, lo que cada cual
hace de su vida y en aquello en que la emplea”.*

Dr. Vicente Guarner Dálías (1928-2011).

Ciudad de México, Distrito Federal, Julio 2014.

***JCTM´14.**