



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ**

**“EFECTO DE LA INTENSIDAD DE  
QUIMIOTERAPIA EN LA RESPUESTA  
HISTOLÓGICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN  
PACIENTES CON OSTEOSARCOMA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. ALFONSO PÉREZ BAÑUELOS**

**TUTOR Y ASESOR DE TESIS:**

**M. EN C. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI**

**MÉXICO, D.F. FEBRERO 2016**





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.

**VoBo**

---

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'M' and 'A' followed by 'P' and 'C'. The signature is written over a horizontal line.

---

M. en C. Miguel Ángel Palomo Colli

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

## DEDICATORIA

*A mis padres: **Alfonso y Lucina.***

Por impulsarme a alcanzar cualquier meta que me proponga.

*A mis hermanos: **Andrés y Alejandra.***

Porque esta distancia sea solo temporal.

**A Julieta.**

Nunca arruines un plan perfecto.

*A mi maestro y tutor: **Miguel Palomo.***

Por tomarse el tiempo de enseñar a quien quiera aprender.

*A los niños de Oncología del HIMFG.*

Gracias por no dejar de sonreír.

# ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. MARCO TEÓRICO	6
4. ANTECEDENTES	14
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
7. JUSTIFICACIÓN	18
8. OBJETIVOS	19
9. HIPÓTESIS	19
10. MÉTODOS	19
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
13. RESULTADOS FINALES	24
14. DISCUSIÓN	29
15. CONCLUSIÓN	31
16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
17. CORNOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

# **“EFECTO DE LA INTENSIDAD DE QUIMIOTERAPIA EN LA RESPUESTA HISTOLÓGICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA”**

## **1. RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La supervivencia del OS ha mejorado ampliamente gracias a la quimioterapia prequirúrgica en los últimos años. Los factores pronóstico de mayor peso para el pronóstico son las metástasis al diagnóstico y la respuesta histológica evaluada por el grado de necrosis en la pieza patológica posterior a quimioterapia neoadyuvante. No está clara la relación que existe entre la intensidad de dosis alcanzada y el grado de necrosis.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Definir la relación que existe entre la intensidad de dosis de quimioterapia neoadyuvante y la respuesta histológica en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma en el HIMFG.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizaron 34 expedientes de pacientes con diagnóstico de OS en el periodo 2009 a 2014. La intensidad de dosis relativa (IDR) fue calculada de acuerdo a la fórmula descrita por Hryniuk, dividiendo la dosis de cada uno de los fármacos entre el tiempo comprendido entre el inicio del tratamiento y la cirugía (IDC), posteriormente comparando con la intensidad de dosis planeada (IDP). Se evaluó la respuesta histológica de acuerdo a los criterios de Huvos.

**RESULTADOS:** 32 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, 13 con CDDP/ADR/MTX y 19 con CDDP/ADR. A 23 se les realizó cirugía de control local, con un reporte de buena necrosis ( $\geq 90\%$ ) en el 34.7%. La media de IDR fue de  $0.65 \pm 0.21$  mg/m<sup>2</sup>/sem y el tiempo medio a la cirugía de  $19.25 \pm 8.54$  semanas. El 23.5% de los pacientes rechazaron manejo quirúrgico.

**CONCLUSIONES:** Debido al retraso de la cirugía no se cumplen los protocolos de tratamiento y no es posible establecer una relación entre IDR y la necrosis.

## **2. INTRODUCCIÓN**

El osteosarcoma es el tumor maligno primario del hueso que se caracteriza por la producción de osteoide o hueso inmaduro por las células malignas. Se trata de un tumor poco común, representan 5–6% de todos los tumores pediátricos. A pesar de su rareza, son la neoplasia maligna primaria de hueso más común en los niños y adolescentes, y la quinta neoplasia maligna más frecuente entre los adolescentes y los adultos jóvenes de 15 a 19 años (1).

La supervivencia de los pacientes con sarcomas óseos malignos ha mejorado dramáticamente con quimioterapia efectiva. Antes del uso de la quimioterapia, el 80 a 90 por ciento de los pacientes con osteosarcoma desarrolló la enfermedad metastásica a pesar de lograr el control local del tumor y murió de su enfermedad. Se demostró que la mayoría de los pacientes tenían enfermedad metastásica subclínica que estaba presente en el momento del diagnóstico, incluso en ausencia de metástasis clínicos manifiestos (2).

La quimioterapia puede erradicar con éxito estos depósitos si se inicia en momentos en que carga de la enfermedad es baja. Como resultado, todos los pacientes con osteosarcoma son tratados con quimioterapia adyuvante, y la mayoría reciben esta modalidad de tratamiento en el periodo preoperatorio. Con la terapia multimodal, al menos dos tercios de los pacientes con osteosarcoma de extremidad no metastásico serán supervivientes a largo plazo, hasta el 50% de aquellos con metástasis pulmonares limitadas puede ser curado de su enfermedad y la supervivencia libre de recaída a largo plazo puede se espera en un 25% por ciento de todos los pacientes que se presentan con enfermedad metastásica extensa al diagnóstico (2,3).

### 3. MARCO TEÓRICO

El osteosarcoma es el tumor maligno primario del hueso que se caracteriza por la producción de osteoide o hueso inmaduro por las células malignas.

#### EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un tumor poco frecuente; que representa sólo el 1% de todos los cánceres diagnosticados cada año a nivel mundial. En contraste con el sarcoma de Ewing, que es muy poco frecuente en los adultos mayores, hay una distribución por edades bimodal de la incidencia de osteosarcoma, con picos en la adolescencia temprana y en adultos mayores de 65 años. La incidencia de esta neoplasia por grupos de edad es de 2.4 casos por millón al año en niños de 5 a 9 años; 7.6 casos por millón por año de 10 a 14 años y de 8.2 casos por millón al año en adolescentes de 15 a 19 años.

El OS representa aproximadamente el 3% de los cánceres infantiles. Sin embargo, el osteosarcoma es el tumor óseo primario más común que afecta a niños y adultos jóvenes. Estos comprenden el 56% de todos los cánceres de hueso en personas menores de 20, mientras que el sarcoma de Ewing representa el 34%, y el condrosarcoma menos del 10% (1).

En los niños, la incidencia máxima se sitúa entre 13 y 16 años de edad, un tiempo que parece coincidir con el brote de crecimiento de la adolescencia. Por razones poco claras, son más comunes en los niños que en las niñas y en los negros y otras razas en comparación con los caucásicos (1,4).

#### ETIOLOGÍA

Aunque la etiología no es clara, se ha sugerido una relación entre el crecimiento rápido del hueso y el desarrollo de osteosarcoma debido a las siguientes razones: el pico de incidencia de osteosarcoma se produce durante la adolescencia; el tumor aparece con más frecuencia en los sitios donde ocurre el mayor aumento en la longitud y el tamaño del hueso (las partes metafisarias del fémur distal, tibia proximal, y el húmero proximal); el osteosarcoma ocurre a una



edad más temprana en las niñas, lo que corresponde a su edad ósea más avanzada y al brote de crecimiento rápido más temprano (4,5).

Estos datos han llevado a la especulación de que los tumores óseos surgen de una aberración del proceso normal de crecimiento y remodelación de los huesos, en un momento en el que las células que proliferan rápidamente son particularmente susceptibles a los agentes oncogénicos, errores mitóticos, u otros eventos que conducen a la transformación neoplásica (4,5).

En contraste con otros sarcomas, no hay translocaciones características u otras anomalías genéticas moleculares en el osteosarcoma. La mayoría de los OS tienen un cariotipo complejo desbalanceado. La mayor frecuencia de pérdida de heterocigosidad en OS se ha reportado para los cromosomas 3q, 13q (la ubicación del gen de retinoblastoma), 17p (la ubicación del gen p53), y 18q, la región cromosómica que se ha relacionado con OS que surgen en el contexto de la enfermedad de Paget (6).

La contribución potencial de las anomalías de la vía p53 para la tumorigénesis es particularmente intrigante, debido al aumento de la incidencia de osteosarcoma en familias con el síndrome de Li-Fraumeni, una condición hereditaria en la que p53 es inactivado por mutación.

Se cree que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento de presentación, siendo subclínica en la mayoría de los casos. Los eventos moleculares que dictan el potencial metastásico se empiezan a descubrir mediante perfiles de expresión génica por microarreglos de ADN y la secuenciación del genoma, hallazgos que pueden allanar el camino para futuras terapias moleculares dirigidas (7).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con osteosarcoma se presentan con dolor localizado, típicamente de varios meses de duración. El dolor comienza con frecuencia después de una lesión, y puede aparecer y desaparecer con el tiempo.

Los síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y malestar general están generalmente ausentes. El hallazgo más importante en el examen físico es una masa de tejidos blandos, que es con frecuencia grande y sensible a la palpación. Los OS tienen una predilección por la región metafisaria de los huesos largos, siendo los sitios más comunes, en orden descendente: fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, fémur medio y proximal, otros huesos (5,8).

La evaluación de laboratorio suele ser normal, a excepción de las elevaciones de la fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y velocidad de sedimentación globular. Las anomalías de laboratorio no se correlacionan con la extensión de la enfermedad, solamente un nivel muy alto de LDH se ha asociado con un mal resultado clínico (4).

En el momento de presentación, entre 10 y 20% de los pacientes tienen enfermedad macrometastásica demostrable. Las metástasis a distancia más comúnmente involucran los pulmones, pero también pueden involucrar a los huesos (7,8). En la mayoría de los pacientes que parecen tener la enfermedad clínicamente localizada, se presume que hay micrometástasis ocultas, antes de la era de la quimioterapia adyuvante, más del 80% de los pacientes con osteosarcoma presentaban enfermedad metastásica a pesar de lograr el control local del tumor. Con el uso rutinario de la quimioterapia adyuvante sistémica, por lo menos dos tercios de los niños y adolescentes con osteosarcoma no metastásico serán supervivientes a largo plazo, lo que implica el éxito de la quimioterapia en la erradicación de micrometástasis (2,5).

## DIAGNÓSTICO

La primera prueba de diagnóstico ante la sospecha de un tumor óseo es generalmente una radiografía simple de la zona afectada, comparativa con la extremidad contralateral. Los rasgos característicos de los OS convencionales incluyen la destrucción del patrón normal trabecular óseo, márgenes poco definidos, y no hay reacción endóstica. El hueso afectado se caracteriza por una mezcla de áreas radiolúcidas y radiodensas, con la formación de hueso nuevo perióstico,

levantamiento cortical y la formación del triángulo de Codman. Los tejidos blandos circundantes manifiestan osificación en un grado variable, en un patrón radial o "rayos de sol" (5,10).

Ocasionalmente no se observarán anormalidades en la radiografía simple, en tales casos, se debe realizar una resonancia magnética si la sospecha clínica de un tumor óseo es alta. Incluso para los pacientes con hallazgos radiográficos característicos, la RM está indicada para la planeación quirúrgica. La tomografía computada es el estudio más adecuado para evaluar la enfermedad metastásica a nivel del tórax, que es esencial debido a que aproximadamente el 80% de las metástasis de osteosarcoma involucra los pulmones. La gammagrafía ósea con tecnecio es el método preferido para la evaluación de todo el esqueleto para la presencia de lesiones múltiples. El papel del PET y PET / CT en pacientes con osteosarcoma no se ha caracterizado por completo, y no hay consenso sobre su uso. Independientemente de que se elija, la misma modalidad de imagen se debe utilizar durante todo el tratamiento y durante la vigilancia post-tratamiento (8,10).

Una vez que se sospecha el diagnóstico de un tumor óseo primario, se debe hacer referencia a un centro con experiencia en el tratamiento de estos tumores para su manejo ulterior, incluyendo una biopsia diagnóstica. La biopsia debe ser realizada por un cirujano ortopédico que tenga experiencia en el manejo de osteosarcoma e idealmente por el mismo cirujano que realizará la cirugía definitiva (5,8).

El sistema de clasificación de la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos (MSTS) es el más usado para los sarcomas de hueso y fue desarrollado por Enneking en la Universidad de Florida. Este es un sistema de estadificación quirúrgica y no se utiliza para decidir el tratamiento de quimioterapia para los pacientes con osteosarcoma.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconocen cuatro subtipos histológicos para osteosarcoma: osteoblástico, fibroblástico,

condroblástico y telangiectásico, reflejando el tipo de matriz ósea tumoral. Este último relacionado al peor pronóstico (10).

## FACTORES PRONÓSTICO

Factores anteriores al tratamiento que inciden en el resultado (9,10,11,12):

- Sitio del tumor primario: El sitio del tumor primario es un factor pronóstico significativo para los pacientes con enfermedad localizada. Entre los tumores de las extremidades, los sitios distales tienen un pronóstico más favorable que los sitios proximales. Los tumores primarios del esqueleto axial se asocian con un mayor riesgo de progresión y muerte, principalmente relacionada con la incapacidad de lograr una resección quirúrgica completa.
- Tamaño del tumor primario: Los tumores más grandes tienen un peor pronóstico que los tumores más pequeños. El tamaño del tumor ha sido evaluado por la más el diámetro mayor, por el área transversal o por un estimado del volumen tumoral, y todas las mediciones han correlacionado con el resultado. El nivel de deshidrogenasa láctica sérica (DHL), que también se correlaciona con el resultado, está posiblemente supeditado al volumen tumoral.
- Presencia de enfermedad metastásica clínicamente detectable: Los pacientes con enfermedad localizada tienen un pronóstico mucho mejor que los pacientes con enfermedad metastásica manifiesta. Hasta un 20% de los pacientes tienen metástasis detectables radiográficamente el momento del diagnóstico, siendo el pulmón el sitio más común. El pronóstico para los pacientes con enfermedad metastásica parece estar determinado en gran medida por el sitio, el número de metástasis, y la resecabilidad quirúrgica de la enfermedad metastásica.

Después de la administración de la quimioterapia preoperatoria, los factores que influyen el resultado incluyen lo siguiente:

- Resecabilidad quirúrgica: es una característica crítica de pronóstico crítico porque el osteosarcoma es relativamente resistente a la radioterapia. La resección completa del tumor primario y cualquier lesión saltatoria, con obtención de márgenes negativos, se considera esencial para la cura. La realización de la biopsia y la resección, ambas en un mismo centro con experiencia en oncología ortopédica confiere un mejor pronóstico.
- El grado de necrosis tumoral: El grado de necrosis tumoral después de la quimioterapia preoperatoria ha demostrado ser un factor pronóstico y se correlaciona con la SLE y la supervivencia global (SG). Los efectos de la quimioterapia se analizan en términos de porcentaje de necrosis tumoral.

El sello distintivo de la necrosis osteosarcoma es la desaparición de las células neoplásicas, la matriz celular producida por el tumor (osteoide, hueso y cartílago) permanece en áreas previamente ocupadas por tumor viable (10). La necrosis tumoral se evalúa generalmente según la clasificación Huvos'. Grado I: sin necrosis, grado II: necrosis entre 50% y 90%, grado III: necrosis > 90% pero <100%, grado 4: necrosis total de 100% (14).

En una gran serie monoinstitucional de 1,058 pacientes con osteosarcoma localizado en extremidad, la respuesta a la quimioterapia preoperatoria fue buena ( $\geq 90\%$  de necrosis) en el 59% de los pacientes y mala ( $< 90\%$  de necrosis) en 41% de los pacientes.

El pronóstico se correlacionó significativamente con la respuesta histológica: la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 68% en los buenos respondedores y de 52% en los malos respondedores ( $P = 0.0001$ ). La tasa de buenas respuestas y SG a 5 años fueron significativamente mayores ( $P = 0,0001$ ) en los tumores fibroblásticos y telangiectásicos, y significativamente menor en los tumores condroblásticos y osteoblásticos (13). Conocer el grado de respuesta histológica a la quimioterapia ha permitido adaptar el tratamiento postoperatorio de acuerdo a diferentes grupos de riesgo.

## GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO

La cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento del osteosarcoma, pero por sí sola no puede curar a los pacientes. Hasta la década de 1970, el osteosarcoma fue tratado mediante cirugía (en su mayoría amputación) o radioterapia sola. A pesar del buen control local, la mayoría de los pacientes murieron dentro de un corto período de tiempo, como resultado de metástasis, casi siempre pulmonar. Con la cirugía sola, la SLE a 5 años fue del 12%, y 3 de cada 4 pacientes fallecieron dentro de los 2 años del diagnóstico (8).

Por esta razón, en 1970 se concibe el empleo de quimioterapia adyuvante, siendo la Doxorrubicina (ADR) y el Metotrexate (MTX) los primeros fármacos que se emplean con éxito. Otros fármacos se usaron en los primeros estudios tales como vincristina, bleomicina y dactinomicina, pero más tarde se abandonó su uso debido a su escasa eficacia. El Cisplatino (CDDP) e Ifosfamida (IFO) se añadieron posteriormente a ADR y MTX con una mejora significativa en la SLE a 5 años de hasta 70% (4,10).

El objetivo de la quimioterapia adyuvante era la erradicación de la micrometástasis, que ya se había extendido en el momento del diagnóstico, e incluso en pacientes con enfermedad localizada hubo una mejora en la SLE. En 1978, Rosen presentó introdujo la quimioterapia preoperatoria. Los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante, además de la erradicación de la micrometástasis, eran la destrucción de las células tumorales primarias con reducción de la carga tumoral y la posibilidad de evaluar la respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria (3,4).

## PRONÓSTICO

Se han alcanzado mejoras sorprendentes de la supervivencia en los niños y adolescentes con cáncer. Para el osteosarcoma, entre 1975 y 2010, la tasa de supervivencia a 5 años aumentó del 40% al 76% en niños menores de 15 años y de 56% a aproximadamente el 66% en los adolescentes de 15 a 19 años.

## EURAMOS-1

Parece que a nivel mundial, hemos llegado a una meseta en el resultado del tratamiento de pacientes con OS, con una supervivencia libre de eventos a largo plazo de 60 a 70%. Por lo tanto, la detección de nuevas mejoras probablemente requerirá un mayor número de pacientes. Este objetivo se logra mejor a través de ensayos clínicos aleatorios (ECA) que requieren la cooperación a gran escala y la colaboración.

Cuatro grupos multinacionales llegaron a un acuerdo de colaboración: Children's Oncology Group (COG), Cooperativa Osteosarcoma Study Group (COSS), European Osteosarcoma Intergroup (EOI) y el Scandinavian Sarcoma Group (SSG). Se diseñó un estudio para determinar si la terapia postoperatoria adaptada a la respuesta histológica mejora el resultado. El diseño del estudio incluye una columna vertebral de 10 semanas de terapia preoperatoria utilizando MAP (MTX, ADR y CDDP). Después de la cirugía, los pacientes se estratifican de acuerdo a la respuesta histológica. Los pacientes clasificados como "buenos respondedores" ( $\geq 90\%$  de necrosis) se asignaron al azar para continuar MAP o para recibir MAP seguido de mantenimiento con interferón pegilado, mientras que los pacientes con "mala respuesta" ( $< 90\%$  de necrosis) se asignaron al azar a continuar MAP o recibir MAPIE (MAP + ifosfamida, etopósido) (15).

Se han publicado los resultados previos a la aleatorización: de un total de 1344 pacientes menores de 40 años con diagnóstico de OS, la quimioterapia preoperatoria se completó según el protocolo en el 94% de los pacientes. En la cirugía definitiva, el 50% de los pacientes tenía al menos un 90% de necrosis en la pieza reseçada (16).

#### **4. ANTECEDENTES**

En el HIMFG, Palomo-Colli y cols, realizaron un estudio retrospectivo y descriptivo de 81 pacientes con OS entre 1996 y 2010, donde se reporta que la supervivencia global a cinco años fue del 40%.

Las particularidades que se describen que pueden explicar la baja sobrevida son principalmente el porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico es superior al 40% en nuestros pacientes, lo que habla de que llegan en etapas avanzadas; así como que tan sólo el 16% de los niños tuvieron grado de respuesta histológica favorable  $\geq 90\%$  posterior a la quimioterapia neoadyuvante (17). Poco se puede incidir sobre la referencia de los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad, es más bien un tema de educación a la población y a los médicos de primer contacto.

En cuanto a la mala respuesta histológica posterior a la neoadyuvancia, se reconoce que el factor más importante es la adecuada resección quirúrgica en tiempo y forma de acuerdo a los protocolos establecidos. También se ha estudiado que el subtipo histológico y la quimioterapia neoadyuvante infieren en la respuesta histológica (10).

Principios farmacológicos, estudios en animales, y modelos matemáticos han sugerido un papel importante de la cantidad y la intensidad de la entrega de la quimioterapia. Estudios retrospectivos en el cáncer de mama (18), linfoma de Hodgkin (19), linfoma no Hodgkin (20) y neuroblastoma (21) han demostrado una asociación positiva entre la intensidad de dosis en relación a la dosis planeada y la supervivencia.

Si bien la importancia fundamental de la quimioterapia para el osteosarcoma se ha demostrado fuera de toda duda, aún no se han aclarado las implicaciones de intensidad de la dosis de quimioterapia en la supervivencia de los pacientes, si es que estas existen.



Smith y cols observaron 16 estudios, encontrando que la intensidad de dosis de adriamicina (ADR) fue un factor determinante para el resultado según la definición de necrosis tumoral, asimismo reveló un probable papel relacionado con la dosis de cisplatino (CDDP), metotrexate en dosis altas (ADMTX) y la ifosfamida (22).

Delepine y cols (23) analizaron 30 estudios en los que las ADMTX habían sido incorporadas en el protocolo. Se informó sobre una fuerte asociación entre la intensidad de la dosis de ADMTX y la supervivencia libre de enfermedad. También llegó a la conclusión de que ningún otro fármaco ni su respectiva intensidad de dosis, tenían influencia de importancia en el resultado (23).

Bacci et al han sugerido que la dosis ADR fue el componente de fármacos más importante para determinar el resultado. Posteriormente mismo grupo llegó a la conclusión de que el nivel pico en suero de MTX ha influenciado significativamente el porcentaje de necrosis tumoral (24).

La mayoría de estos estudios fueron retrospectivos y reportaban la relación que existe entre la dosis otorgada y la planeada, en los esquemas de quimioterapia de varios diferentes grupos. Lewis y cols compararon la dosis recibida contra la planeada de dos ensayos aleatorios grandes, completados por el Osteosarcoma European Intergroup (EOI), en pacientes con osteosarcoma de extremidad no metastásico menores de 40 años, ambos estudios utilizaron como fármacos CDDP y ADR. Llegaron a la conclusión de que no había evidencia clara de que la dosis preoperatoria o la intensidad de la misma influyeran en la respuesta histológica (25).

## INTENSIDAD DE DOSIS Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se han empleado diversos métodos para calcular la intensidad de dosis en los esquemas de quimioterapia del OS y otras neoplasias, Longo en 1991 compara dichos métodos y ofrece una guía de fórmulas matemáticas para el cálculo de la intensidad de dosis (26).

FIG1.

*Step 3: Calculate DI*

The DI of CTX for patient no. 1, whose BSA is 2.0 m<sup>2</sup> (Table A1) is calculated as follows:

$$\frac{\text{Total mg CTX}}{\text{BSA} \times \text{no. weeks}} = \frac{7,150}{2.0 \times 18.14} = 197.07 \text{ mg/m}^2/\text{wk.}$$

Thus, for this patient, the DI CTX is 197.07.

*Step 4: Calculate Percentage of Projected DI*

The percentage of projected CTX for this patient is calculated as follows:

$$\frac{\text{Actual DI for this patient}}{\text{Projected DI for the regimen}} = \frac{197.07}{216.67} = .9095,$$

Hryniuk y Bush definieron la importancia de la intensidad de dosis en el tratamiento del cáncer de mama y crearon el concepto de intensidad de dosis como lo conocemos actualmente, definido en unidad de mg/m<sup>2</sup>/sem (27). Miller en 1990, como parte del Southwest Oncology Group (SWOG) describió la siguiente fórmula:  $(d_1 + d_2 + d_3)/(3 * n_1)$  para calcular individualmente la intensidad de dosis de cada ciclo de quimioterapia recibido (28). Al comparar ambos métodos en un mismo protocolo para linfoma no Hodgkin, el método de Hryniuk resultó más efectivo en predecir la respuesta al tratamiento y se demostró que es posible utilizar su fórmula para comparar intensidades de dosis en diferentes regímenes de quimioterapia (26,29).

En cuanto al caso particular del OS, la relación que existe entre la intensidad de dosis con la respuesta histológica y la supervivencia a largo plazo es un tema de discusión en la literatura. En 1998, Bacci realizó un análisis multivariado para definir los factores pronóstico de respuesta histológica en 272 pacientes con OS localizado, sin contemplar la intensidad de dosis de los fármacos, y concluyó que el subtipo histológico condroblástico y los bajos niveles séricos de MTX predicen una mala respuesta histológica (30); el mismo grupo concluyó que intensificar la quimioterapia neoadyuvante no tiene relación con una buena respuesta histológica (31). En 2014, Kushnir publicó un análisis de la IDR como factor para SG, SLE y grado de respuesta histológica en pacientes adultos con OS, sin encontrar relación significativa (32).

En el 2000, Lewis estudió la relación entre la intensidad de dosis y la sobrevida de 287 pacientes tratados por el European Osteosarcoma Intergroup (EOI) con CDDP/ADR, concluyó que no hay beneficio en la sobrevida al incrementar la intensidad de dosis (25).

Un estudio del Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) no pudo probar que una mayor intensidad de dosis de múltiples fármacos ofreciera mayor supervivencia libre de enfermedad en 917 pacientes con OS (33). Sin embargo, múltiples estudios han reconocido la relación que existe entre una mayor intensidad de dosis de MTX y la sobrevida en pacientes con OS menores de 40 años (23, 34).

La conclusión que se ofrece es que se necesitan estudios prospectivos con evaluación sistemática del cumplimiento de la intensidad de dosis de quimioterapia para definir la relación de dicha variable con la sobrevida en pacientes con OS.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se reconoce que en nuestra institución, los pacientes con diagnóstico de OS que reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente se someten a cirugía, no están alcanzando una buena respuesta histológica, factor pronostico importante en la supervivencia a largo plazo de éstos pacientes.

El tratamiento del OS en el HIMFG es multidisciplinario, involucra a los servicios de Traumatología y Ortopedia, Cirugía Pediátrica, Radiooncología Pediátrica, Psicología y Oncología Pediátrica. Si bien la respuesta histológica posterior a la quimioterapia adyuvante depende importantemente de la oportuna resección quirúrgica, existe una ventana de oportunidad para nuestro servicio de Oncología médica en optimizar la administración de quimioterapia previa a la cirugía.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto que tiene la intensidad de dosis de quimioterapia en la respuesta histológica en pacientes con osteosarcoma?

## **7. JUSTIFICACIÓN**

En el HIMFG, en 2012 se reportó que la sobrevida global de los pacientes pediátricos con OS es del 40%, que comparado con la tasa de supervivencia de la literatura internacional es más baja. Uno de los puntos que se han inferido como oportunidad de mejora para nuestro servicio es la falta de una adecuada intensidad de tratamiento.

Se reportó que tan solo un 16% de los pacientes que reciben quimioterapia tienen una respuesta histológica favorable con necrosis mayor al 90%. Se infiere que la administración de la quimioterapia de manera inadecuada, sin alcanzar la intensidad de dosis necesaria para tener buena respuesta al tratamiento, es la causa de éstos malos resultados, sin embargo no existe un estudio que respalde ésta hipótesis.

Se reconoce que uno de los problemas para alcanzar intensidad de dosis adecuada es la sobre ocupación hospitalaria, ya que la quimioterapia que se administra en pacientes con OS amerita internamiento en cada ciclo.

El objetivo de la tesis es definir la relación que existe entre la intensidad de dosis de quimioterapia neoadyuvante que se alcanza en los pacientes con OS con el porcentaje de necrosis y su relación con la sobrevida global, ya que se reconoce la respuesta histológica como un importante factor pronóstico.

## **8. OBJETIVOS**

### OBJETIVO PRINCIPAL

- Definir la relación que existe entre la intensidad de dosis de quimioterapia neoadyuvante y la respuesta histológica en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma en el HIMFG.

### OBJETIVO SECUNDARIO

- Identificar los problemas que existen para alcanzar una adecuada intensidad de dosis de quimioterapia en el HIMFG.
- Identificar los problemas que existen en el tratamiento integral de los pacientes con osteosarcoma en el HIMFG.

## **9. HIPÓTESIS**

Existe una correlación entre la adecuada intensidad de dosis y el grado de respuesta histológica en los pacientes con osteosarcoma que reciben quimioterapia neoadyuvante.

## **10. MÉTODOS**

### DISEÑO:

Retrospectivo, descriptivo.

### SEDE DEL ESTUDIO:

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes diagnosticados con osteosarcoma en el HIMFG en el periodo comprendido entre 2009 y 2014.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión.

- Diagnóstico de osteosarcoma por biopsia.
- Haber recibido quimioterapia neoadyuvante.
- Haber sido sometidos a cirugía de control local.
- Contar con reporte histológico de la pieza quirúrgica.

Criterios de exclusión.

- Abandono de tratamiento previo a la cirugía.
- Rechazo del tratamiento médico y/o quirúrgico.
- Pacientes que fallecen previo a la cirugía de resección del primario.
- Datos insuficientes en el expediente en relación a las fechas de administración de quimioterapia, fecha de la cirugía y reporte de patología.

## **11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- Descripción de la distribución demográfica de todos los pacientes con diagnóstico de OS.
- Análisis descriptivo de las características de los pacientes al momento del diagnóstico.
- Análisis descriptivo de los las dosis e intensidad de dosis de los fármacos de quimioterapia que se apliquen, así como el tiempo a la cirugía.
- Medidas de variación, tendencia central y dispersión de las intensidades de dosis relativas y el tiempo del inicio del tratamiento hasta la cirugía.
- La herramienta de análisis que se emplea es el software IBM SPSS Statics versión 20.

## **12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

**VARIABLE PRINCIPAL (DEPENDIENTE): Respuesta histológica.**

- Conceptual: Grado de necrosis tumoral después de la quimioterapia preoperatoria.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente y se clasifica de acuerdo a los criterios de Huvos (1

- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Unidad de medición: Porcentaje de necrosis.

**VARIABLE INDEPENDIENTE: Intensidad de dosis**

- Conceptual: cantidad de fármaco de quimioterapia administrado por superficie corporal y por unidad de tiempo.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente. Se realizarán 3 cálculos derivados de esta variable:

**Intensidad de dosis calculada (IDC):**

Dosis total del fármaco recibido

---

Tiempo transcurrido del inicio del tratamiento hasta el día de la cirugía

**Intensidad de dosis planeada (IDP):**

Dosis total del fármaco de acuerdo al protocolo de quimioterapia

---

Tiempo definido por el protocolo del inicio del tratamiento hasta el día de la  
cirugía

Para los pacientes que recibieron CDDP/ADR, la intensidad planeada se define en base a dosis de 120mgm<sup>2</sup>/75mgm<sup>2</sup> por curso. El tiempo que define el protocolo para la cirugía es a 12 semanas de iniciado el tratamiento. LA IDP será de CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>/sem y ADR 25 mg/m<sup>2</sup>/sem. En pacientes que recibieron una cantidad de cursos diferente a 4 se estimó el tiempo de manera individualizada.

Para los pacientes que recibieron 2 ciclos MAP prequirúrgicos de acuerdo a EURAMOS-1, la intensidad planeada se define con dosis total de CDDP 240mg/m<sup>2</sup>, ADR 150mg/m<sup>2</sup> y MTX 4.8 mg/m<sup>2</sup>, en un tiempo a la cirugía definido por el protocolo de 10 semanas, para una IDP de CDDP 24 mg/m<sup>2</sup>/sem, ADR 15 mg/m<sup>2</sup>/sem y MTX 4.8 g/m<sup>2</sup>/sem (15).

### **Intensidad de dosis relativa (IDR):**

Intensidad de dosis calculada (IDC)

---

Intensidad de dosis planeada (IDP).

- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Unidad de medición: Miligramos / metro cuadrado / semana (mg/m<sup>2</sup>/sem)

### **VARIABLES SECUNDARIAS.**

#### **Edad.**

- Conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente y se clasificará de acuerdo a los criterios de Huvos (14).
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Unidad de medición: Años.

#### **Sexo.**

- Conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente.
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

#### **Sitio primario.**

- Conceptual: Región anatómica del esqueleto donde se origina el tumor primario.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.

#### **Metástasis al diagnóstico.**



- Conceptual: Presencia de enfermedad neoplásica a distancia al momento del diagnóstico.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente, se analizará el sitio donde se encuentra la metástasis.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.

#### **Subtipo histológico.**

- Conceptual: Variedad histológica reportada por patología.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.

#### **Esquema de quimioterapia.**

- Conceptual: Conjunto de fármacos antineoplásicos que recibe el paciente.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente. Pudiendo tratarse de Cisplatino y Adriamicina, o Cisplatino, Adriamicina y Metotrexate.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.

#### **Tiempo a la cirugía.**

- Conceptual: Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento hasta el evento quirúrgico de control local de la enfermedad.
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Unidad de medición: Semanas.

#### **Tipo de cirugía.**

- Conceptual: Característica de la cirugía de control local de la enfermedad en cuanto a la preservación del miembro afectado
- Operacional: Se obtendrá de la información contenida en el expediente.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Unidad de medición: Preservado o no preservado.

### 13. RESULTADOS DEL ESTUDIO

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

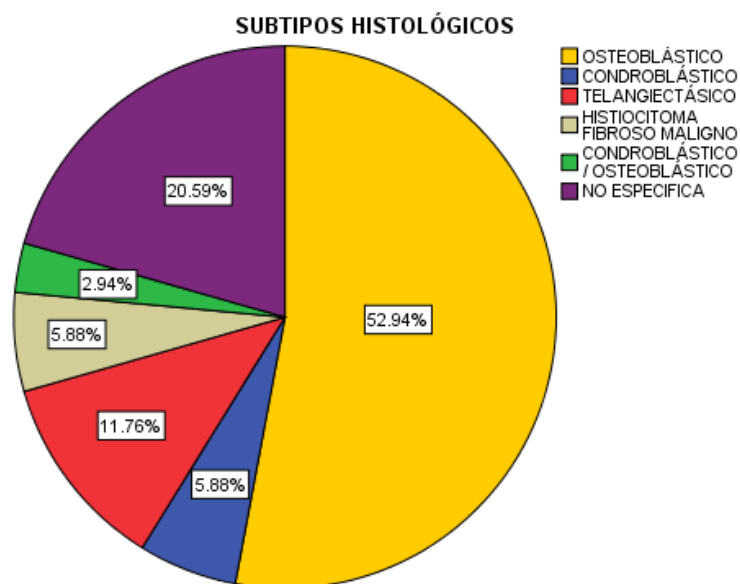
Se analizaron los expedientes de 34 pacientes a los que se les realizó el diagnóstico de OS en el HIMFG durante el periodo comprendido entre los años 2009 y 2014. Sus características al diagnóstico se describen en la TABLA 1.

**TABLA 1. Características de la población de niños con OS en el HIMFG del 2009 a 2014.**

CARACTERÍSTICA	No.	%
Género		
Masculino	22	64.7
Femenino	12	35.3
Edad		
Media	11.5	
Intervalo	(4-17)	
Sitio primario		
Fémur distal	13	38.2
Húmero proximal	9	26.4
Tibia proximal	6	17.7
Fémur proximal	2	5.9
Tibia distal	1	2.9
Maxilar	1	2.9
Peroné proximal	1	2.9
Multicéntrico	1	2.9
Metástasis al diagnóstico		
Pulmón	15	44.1
SNC	0	0
Sin metástasis	19	55.9
TOTAL	34	100

De acuerdo al reporte de patología, se clasificó la histología como lo expresa la GRÁFICA 1.

**GRÁFICA 2. Distribución por histología.**



**TRATAMIENTO RECIBIDO.**

De los 34 pacientes que se estudiaron, 33 de ellos inicialmente fueron tratados con quimioterapia, se utilizaron los siguientes fármacos TABLA 2.

**TABLA 2. Fármacos de quimioterapia.**

	No.	%
CDDP + ADR	19	55.9%
CDDP + ADR + MTX	13	38.2%
No recibe QT	2	5.9%

CDDP: Cisplatino. ADR. Adriamicina. MTX: Metotrexate.

De los 19 pacientes que recibieron neoadyuvancia con cisplatino (CDDP) y adriamicina (ADR), 7 recibieron 4 cursos previos a la cirugía de acuerdo a lo

planeado. En 6 pacientes la cirugía se llevó a cabo antes de completar la quimioterapia planeada: 4 pacientes recibieron 2 cursos, y 2 recibieron 3 cursos. Otros pacientes recibieron más dosis de quimioterapia que las que establece el protocolo: 3 pacientes recibieron 5 cursos, uno recibió 6 cursos y uno más recibió 7 cursos. Además, 6 pacientes recibieron MTX antes de la cirugía, 4 de ellos recibieron un curso y 2 recibieron 2 cursos.

Se encontró que a partir del año 2014, 5 pacientes recibieron 2 bloques MAP (CDDP/ADR + MTX + MTX) de acuerdo al protocolo EURAMOS-1.

Posterior a la neoadyuvancia, el tipo de cirugía se describe en la TABLA 3.

**TABLA 3. Tipo de cirugía**

	No.	%
Cirugía de preservación	9	26.5
Amputación	15	44.1
Rechaza cirugía	10	29.4

El cálculo de la intensidad de dosis se realizó de manera individualizada de acuerdo a los fármacos y ciclos de quimioterapia que recibe cada paciente. De acuerdo a lo descrito en las variables del presente estudio, a partir de la dosis recibida y el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el evento quirúrgico expresado en semanas, se obtuvo la intensidad de dosis recibida, siendo comparada con la intensidad de dosis calculada de acuerdo al protocolo que se siguió durante su tratamiento, para obtener la intensidad de dosis relativa, expresado en la TABLA 3.

Las medidas de variación de la intensidad de dosis relativa y el tiempo transcurrido entre el inicio de la quimioterapia y la cirugía de control local se muestran en la TABLA 4.

**TABLA 3. Intensidad de dosis en pacientes que reciben QT neoadyuvante.**

Paciente	CDDP			ADR			MTX			Tiempo a la Qx (semanas)	IDR Acumulada
	IDC	IDP	IDR	IDC	IDP	IDR	IDC	IDP	IDR		
1	14.87	24	0.62	9.29	15	0.62	2.85	4.60	0.62	16.14	0.62
2	21.82	24	0.91	13.64	15	0.91	4.36	4.80	0.91	11.00	0.91
3	18.46	24	0.77	11.54	15	0.77	3.69	4.80	0.77	13.00	0.77
4	13.55	24	0.56	8.47	15	0.56	2.71	4.80	0.56	17.71	0.56
5	19.09	24	0.80	11.93	15	0.80	3.82	4.80	0.80	12.57	0.80
6	28.73	40	0.72	17.95	25	0.72	0.00	0	0.00	16.71	0.72
7	19.88	40	0.50	12.43	25	0.50	0.50	0	0.00	24.14	0.50
8	15.07	40	0.38	9.42	25	0.38	0.38	0	0.00	31.86	0.38
9	20.24	40	0.51	12.65	25	0.51	1.01	0	0.00	23.71	0.51
10	27.76	40	0.69	17.36	25	0.69	0.00	0	0.00	17.29	0.69
11	28.47	40	0.71	17.80	25	0.71	0.00	0	0.00	16.86	0.71
12	31.39	40	0.79	19.63	25	0.79	0.00	0	0.00	15.29	0.79
13	10.12	40	0.25	6.33	25	0.25	0.51	0	0.00	23.71	0.25
14	43.09	40	1.08	26.92	25	1.08	0.00	0	0.00	5.57	1.08
15	34.99	40	0.88	21.88	25	0.88	0.00	0	0.00	6.86	0.88
16	20.50	40	0.51	12.80	25	0.51	0.00	0	0.00	11.71	0.51
17	11.20	40	0.28	7.00	25	0.28	0.37	0	0.00	32.14	0.28
18	15.46	40	0.39	9.66	25	0.39	2.06	0	0.00	23.29	0.39
19	32.07	40	0.80	20.04	25	0.80	0.00	0	0.00	18.71	0.80
20	30.21	40	0.76	18.88	25	0.76	0.00	0	0.00	19.86	0.76
21	33.33	40	0.83	20.83	25	0.83	0.00	0	0.00	18.00	0.83
22	31.11	40	0.78	19.44	25	0.78	0.00	0	0.00	23.14	0.78
23	19.28	40	0.48	12.05	25	0.48	0.00	0	0.00	43.57	0.48

CDDP: Cisplatino. ADR: Adriamicina. MTX: Metotrexate. IDC: Intensidad de dosis calculada (mg/m2/sem). IDP: Intensidad de dosis planeada (mg/m2/sem). IDR: Intensidad de dosis relativa (mg/m2/sem).

**TABLA 4. Medidas de variación.**

	<b>Media</b>	<b>Intervalo</b>	<b>D.E.</b>
IDR acumulada	0.65	(0.25 – 1.08)	0.21
Tiempo a la cirugía	19.25	(5.57 – 43.57)	8.54

IDR: Intensidad de dosis relativa. Tiempo expresado en semanas,

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO.

La respuesta a quimioterapia neoadyuvante se evaluó de acuerdo a los criterios de Huvos, TABLA 5.

**TABLA 5. Grados de necrosis por histología posterior a quimioterapia neoadyuvante y cirugía.**

<b>Grado</b>	<b>Rango</b>	<b>NO.</b>	<b>%</b>
I	Mínima (0-49%)	10	43.5
II	Necrosis extensa > 10% tumor viable (50%-89%)	4	17.4
III	Necrosis extensa <10% tumor viable (90%-99%)	3	13.0
IV	Necrosis completa (100%)	5	21.7
	No reportado	1	4.3
	Total	23	100

## 14. DISCUSIÓN

En éste estudio de la intensidad de dosis como potencial factor para la respuesta histológica, no fue posible establecer una correlación entre las variables de intensidad de dosis relativa y el grado de necrosis por varias razones, todas ellas debidas al incumplimiento de los planes de tratamiento preestablecido.

Se encontró que de los 34 pacientes estudiados, una importante proporción de 44.1% presentaba enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico, porcentaje que se encuentra muy por encima de la observada en series de los grupos internacionales que refieren hasta 20%, esto nos habla de un diagnóstico y referencia tardíos, lo cual ya había sido descrito previamente en el reporte de nuestro servicio en el año 2012 (17).

Una paciente rechazó tratamiento con quimioterapia y cirugía, en el expediente se refiere que los padres irían en busca de una segunda opinión. Un paciente que tenía enfermedad metastásica avanzada al diagnóstico falleció durante el tratamiento neoadyuvante posterior al primer curso y otro más perdió abandonó tratamiento posterior a un curso de quimioterapia. Se encontró que 8 pacientes (23.52%) rechazaron el tratamiento quirúrgico una vez completada la neoadyuvancia, 6 de ellos perdieron seguimiento y dos decidieron entrar a cuidados paliativos. Dentro de los motivos que se refieren en los expedientes para explicar dicha situación predomina el rechazo del paciente y/o los familiares a la cirugía radical, cuando por parte del servicio de Traumatología y Ortopedia no se consideró su tumor como candidato de preservación de la extremidad afectada.

La razón más importante por la que no fue posible determinar la importancia de la intensidad de dosis, fue que el retraso en el tratamiento quirúrgico. El tiempo entre el inicio del tratamiento y la cirugía que se esperaba para pacientes que recibieron CDDP/ADR/MTX de acuerdo a EURAMOS-1 es de 10 semanas, y para los que recibieron CDDP/ADR de 12 semanas. De los 23 pacientes que recibieron neoadyuvancia y posteriormente se operaron, solamente 2 de ellos se operaron dentro de las primeras 10 semanas, pero se trata de los pacientes que fueron

operados posterior a dos ciclos CDDP/ADR. De los 5 pacientes que recibieron CDDP/ADR/MTX de acuerdo a EURAMOS-1, el tiempo medio a la cirugía fue de  $14.08 \pm 1.2$  semanas, con un rango de 11 a 17.7 semanas. En los pacientes que recibieron 4 o más cursos CDDP/ADR, el tiempo medio a la cirugía fue de  $23.21 \pm 1.96$  semanas, con un rango de 15.29 a 43.57 semanas. Los motivos que explican el retraso en la cirugía son principalmente por el tiempo que se tomó para la planeación quirúrgica, complicaciones infecciosas de la quimioterapia y así como se observó en los pacientes que terminaron no aceptando la cirugía, la renuencia de los pacientes y familiares a la cirugía radical.

Ésta proporción de pacientes que retrasan o abandonan tratamiento por rechazo de la cirugía es muy elevada y ha de analizarse en búsqueda de oportunidades de mejora. Muchos factores influyen en el tipo de cirugía que se recomienda: la edad del paciente, la localización anatómica del tumor, los factores culturales, la experiencia de cirujano, las expectativas del paciente y su familia, los riesgos quirúrgicos tempranos y tardíos, y las limitaciones inherentes a la reconstrucción. La planificación quirúrgica también debe considerar el esquema de la quimioterapia del paciente y coincidir con la recuperación de la médula ósea después de la última curso programado de la quimioterapia preoperatoria. Con una planificación preoperatoria cuidadosa, se puede preparar al paciente para disminuir los riesgos intra y postoperatorios. Al tener una adecuada coordinación, idealmente, la interrupción de la quimioterapia es breve, y el reinicio de la terapia puede comenzar por lo general dentro de 2-3 semanas después de la operación (10).

Es necesario un manejo multidisciplinario para abarcar todos los aspectos que influyen en el tratamiento del OS, en especial en la planeación quirúrgica. La coordinación entre el oncólogo médico y el cirujano es esencial, sin embargo también es necesaria la intervención del equipo de Psicología y de Trabajo Social.

Para poder establecer una relación entre la intensidad de dosis y la necrosis, lo ideal sería que los esquemas de quimioterapia y el tiempo a la cirugía fueran comparables entre los sujetos de estudio. Debido a la biología del OS de alto grado que es de rápido crecimiento, una vez que se completa la quimioterapia



neoadyuvante, el hecho de que pase más tiempo entre el último ciclo y el evento quirúrgico, permite el crecimiento tumoral y se observa una viabilidad tumoral mayor, y por lo tanto no es posible estimar de manera adecuada la respuesta a la quimioterapia (35).

Si bien el objetivo principal de la tesis no se ha cumplido, se encontró que la baja intensidad de dosis de la mayoría de los pacientes que se analizaron se debe principalmente al retraso en el tratamiento quirúrgico y aparentemente no a retrasos importantes en la aplicación de los cursos de quimioterapia. Es importante detectar donde se encuentra un problema para poder encontrar una solución, y lo que se observó en el presente estudio es una oportunidad de mejora en optimizar la planeación de la cirugía y aprovechar los beneficios ampliamente conocido de la terapia neoadyuvante.

Para poder alcanzar tasas de supervivencia como las que se reportan en la literatura mundial, es necesaria una mayor integración del equipo multidisciplinario y que exista un buen apego con los protocolos establecidos. Ésta tesis abre la posibilidad para diseñar un estudio prospectivo con atención especial en el cumplimiento del protocolo de quimioterapia, siempre y cuando la cirugía se realice en el tiempo planeado, para poder determinar el verdadero efecto de la intensidad de dosis sobre la respuesta histológica.

## **15. CONCLUSIONES**

- Con los datos reunidos en ésta tesis, no es posible determinar si la intensidad de dosis de quimioterapia neoadyuvante tiene algún efecto sobre la respuesta histológica en pacientes con OS.
- El retraso en la planeación quirúrgica disminuye la intensidad de dosis e imposibilita comparar a los pacientes ya que se operaron en tiempos diferentes.
- El rechazo a la cirugía radical por parte de los familiares se ha identificado como la principal razón de abandono al tratamiento previo a la cirugía, así como de retraso de la misma.

- Los pacientes con OS en el HIMFG tienen un alto porcentaje de enfermedad metastásica evidente al diagnóstico, comparado con lo que se reporta en la literatura que es 20%.
- Es necesaria la integración de múltiples servicios para tener un mejor apego al protocolo de tratamiento y así poder ofrecer a nuestros pacientes una expectativa de vida similar a la reportada en la literatura.
- Para determinar la relación de la intensidad de dosis con el grado de necrosis y la supervivencia a largo plazo, se ha de diseñar un estudio prospectivo con especial atención en el apego a las dosis y los tiempos establecidos por los protocolos internacionales.

## **16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- Al ser un estudio retrospectivo, es difícil conocer los motivos de retrasos en la aplicación de quimioterapia y en la planeación quirúrgica.
- La administración de diferentes esquemas de quimioterapia imposibilita comparar la respuesta entre los sujetos de estudio.
- La falta de apego al protocolo de tratamiento y el retraso de la cirugía dificultan el cálculo fidedigno de la IDR.
- El subtipo histológico y el porcentaje de necrosis no se reportó en todos los estudios patológicos.
- No fue posible estimar la supervivencia libre de evento ni la supervivencia global de los sujetos de estudio, debido a que no se ha cumplido el tiempo de seguimiento necesario para estimarla y a que no se contempló como variable el tratamiento adyuvante.
- No fue posible establecer una relación entre el porcentaje de necrosis y el pronóstico a largo plazo, debido a que no se ha cumplido el tiempo de seguimiento necesario para estimarla y a que no se contempló como variable el tratamiento adyuvante.

## 17. CRONOGRAMA

	2014			2015					
	AGO	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Portafolio	X								
Diseño del estudio		X	X						
Identificación de pacientes				X					
Recolección de expedientes					X	X			
Captura de información					X	X			
Análisis estadístico							X	X	
Interpretación de resultados y conclusiones								X	X
Publicación									X

## 18. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115:1531-1543.
- (2) Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Current Opinion in Pharmacology* 2014, 16:15–23.
- (3) Luetke A. et al. Osteosarcoma treatment – Where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treatment Reviews* 40 (2014) 523–532.
- (4) Longhi A, Errani C et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: State of the art. *Cancer Treatment Reviews* (2006) 32, 423– 436

- (5) Gorlick, R, Bielack, et al. Osteosarcoma: Biology, diagnosis, treatment, and remaining challenges. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed, Pizzo, PA, Poplack, DG (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia PA 2011. p.1015.
- (6) Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamuro T, et al. Allelotype analysis in osteosarcomas: frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q. *Cancer Res* 1992; 52:2419.
- (7) Gorlick R, Khanna C. Osteosarcoma. *J Bone Miner Res* 2010; 25:683.
- (8) Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:973.
- (9) Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al.: Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer* 45 (13): 2367-75, 2009.
- (10) Jaffe N, Bruland OS, Bielack S. *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma*. Springer 2009. New York.
- (11) 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* 20 (3): 776-90, 2002.
- (12) Kim MS, Cho WH, Song WS, et al.: time dependency of prognostic factors in patients with stage II osteosarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 463: 157-65, 2007.
- (13) Bacci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003;97: 3068–75.
- (14) Huvos A. *Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
- (15) Bielack S, Marina N, Smeland S, Whelan J, Bernstein N. A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy. EURAMOS-1 Protocol, Version 3.0, 21 July 2011

- (16) Whelan J, Bielack S, Marina N, Smeland S, Whelan J, Bernstein N. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Annals of Oncology* 26: 407–414, 2015
- (17) Palomo-Colli MA y cols. Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *GAMO* Vol. 11 Núm. 5, septiembre – octubre 2012; 306-313.
- (18) Hryniuk W, Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281-1288, 1984
- (19) Van Rijswijk RE, Haanen C, Dekker AW, et al: Dose intensity of MOPP chemotherapy and survival in Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 7:1776-1782, 1989
- (20) Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MD: The role of dose intensity in determining outcome in intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 9:339-347, 1991
- (21) Cheung N-KV, Heller G: Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9:1050-1058, 1991.
- (22) Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al: Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 83:1460-1470, 1991
- (23) Delepine N, Delepine G, Bacci G, et al: Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteosarcoma: Analysis of the literature. *Cancer* 78:2127-2135, 1996
- (24) Bacci G, Ferrari S, Picci P, et al: Methotrexate serum concentration and histological response to multiagent primary chemotherapy for osteosarcoma of the limbs. *J Chemother* 8:472-478, 1996
- (25) Lewis IJ, Weeden S, Machin D, Stark D, Craft AW. Received Dose and Dose-Intensity of Chemotherapy and Outcome in Nonmetastatic Extremity Osteosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 24 (December 15), 2000: pp 4028-4037.
- (26) Longo DL et al. The Calculation of Actual or Received Dose Intensity: A Comparison of Published Methods. *J Clin Oncol* 9:2042-2051, 1991.

- (27) Miller TP, Dahlberg S, Weick JK, et al: Unfavorable histologies of non-Hodgkin's lymphoma treated with ProMACE-CytaBOM: A groupwide Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 8:1951-1958, 1990.
- (28) Hryniuk W, Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281-1288, 1984.
- (29) Hryniuk W, Frei E III, Wright FA. A Single Scale for Comparing Dose-Intensity of All Chemotherapy Regimens in Breast Cancer: Summation Dose-Intensity. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 9 (September), 1998: pp 3137-3147.
- (30) Bacci G, et al. Predictive Factors of Histologic Response to Primary Chemotherapy in Osteosarcoma of the Extremity: Study of 272 Patients Preoperatively Treated With High-Dose Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 2 (February), 1998: pp 658-663.
- (31) Bacci G, Forni C, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: Intensification of preoperative treatment does not increase the rate of good histologic response to the primary tumor or improve the final outcome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:845–853.
- (32) Kushnir I, et al. Is it important to maintain high-dose intensity chemotherapy in the treatment of adults with osteosarcoma? *Med Oncol* (2014) 31:936. DOI 10.1007/s12032-014-0936-1
- (33) Eselgrim M, et al. Dose Intensity of Chemotherapy for Osteosarcoma and Outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) Trials. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:42–50
- (34) Lingling S, Yingjun L, et al. Analysis of Chemotherapy Dosage and Dosage Intensity and Survival Outcomes of High-Grade Osteosarcoma Patients Younger Than 40 Years. *Clinical Therapeutics / Volume 36, Number 4, 2014. 567-578.*
- (35) Picci P, Bacci G, et al. Histologic Evaluation of Necrosis in Osteosarcoma Induced by Chemotherapy. *Cancer* 56:1515-1521, 1985.