



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

“Respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma en un hospital de tercer nivel comparando dos dosis (esquemas) de cisplatino/epirrubicina”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

Pediatría médica

Tesista: ***Dra. Carmen Eurídice Ulloa Salaices***

Médico Residente de Pediatría médica

UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

eu_salaices@hotmail.com

Tutor:

Dra. Mariana Ortiz Azpilcueta

Médico adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica

UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

mariana_ortizazpilcueta@hotmail.com

Cotutor:

Dr. Mario Enrique Rendón Macías

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

drmariorendon@hotmail.com

Ciudad de México, 2017



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.

RESUMEN

Introducción: El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente, con una supervivencia informada de un 60% en la enfermedad localizada y 20% en la metastásica. El factor pronóstico independiente más importante es la respuesta de “Huvos”. Se desconoce si dosis altas (intensiva) de drogas empleadas como quimioterapia neoadyuvante influyen en éste.

Objetivo: Evaluar la respuesta histopatológica de la quimioterapia neoadyuvante con Cisplatino y Epirubicina en dosis altas (intensiva) contra habitual en pacientes pediátricos con osteosarcoma.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional, analítico y retrolectivo. Se comparó la respuesta histopatológica (HUVOS) y supervivencia a dos esquemas de tratamiento neoadyuvante (Cisplatino-CDDP a 150 mg/m²sc con epirubicina a 120 mg/m²sc [dosis intensivas (DA)] contra CDDP 120 mg/m²sc con Epirubicina 90 mg/m²sc [dosis habitual (DH)]). Pacientes < 17 años de edad y con diagnóstico de osteosarcoma. **Análisis estadístico:** Se compararon las diferencias entre los esquemas con respecto a los porcentajes de necrosis, la proporción de necrosis tumoral >90% y supervivencia a 3 años.

Resultados: 36 pacientes recibieron esquema DH y 35 DA. No hubo diferencias en las medianas de porcentaje de necrosis entre los grupos (DH= 98% contra DA=76%, p=0.47), tampoco en las proporciones de necrosis >90% (DH=14/23 ó 60% contra 16/24 ó 66%, p=0.68; RR= 1.1, IC_{95%} de 0.7 a 1.7) ni en la supervivencia a 3 años (DH=65% contra DA=67%, p=0.85). Los pacientes con osteosarcoma metastásico mostraron mayor supervivencia con esquema intensivo (DH=4/4 contra DA=3/6).

Conclusiones: El administrar dosis altas no mejoró la respuesta en HUVOS. Sin embargo, pudiera ser una opción para los estadios avanzados, más estudios son necesarios para confirmar esta observación.

Palabras clave: Osteosarcoma, Respuesta de Huvos, Tratamiento osteosarcoma.

ÍNDICE

	Página
Marco Teórico	4
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	11
Objetivos del estudio	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Material y métodos	13
Lugar donde se realiza el estudio	13
Población de estudio	13
Criterios de selección	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
Periodo del estudio	13
Tipo de estudio	13
Tamaño de la muestra	13
Metodología	14
Definición de variables	15
Análisis estadístico	17
Aspectos éticos	18
Resultados	19
Discusión	29
Cronograma de actividades	32
Anexos	33
Referencias	34

MARCO TEÓRICO

Los tumores óseos representan entre el 3 y 4% de las neoplasias en la infancia ⁽¹⁾.

El osteosarcoma es el tumor maligno primario de hueso más frecuente y es derivado de células mesenquimales primitivas, caracterizado por la presencia de estroma celular fusiforme productor de osteoide ⁽¹⁻⁴⁾.

Tiene una distribución bimodal, con un primer pico encontrado en la segunda década de la vida, rara vez antes de los 5 años; el segundo pico se presenta a la edad de 60 o más años ^(4, 6). La incidencia a nivel mundial es de 4.4 casos por millón por año en menores de 24 años. De acuerdo al género se reporta una incidencia en hombres de 5.2 casos por millón por año y en mujeres de 4.5 casos por millón por año ⁽⁶⁾. En Los Estados Unidos se reportan 400 casos por año en menores de 20 años y en México, en menores de 15 años, se reporta una incidencia de 2 a 3.5 casos por millón por año ⁽⁵⁻⁷⁾. En particular la mortalidad en nuestra institución (IMSS) se ha estimado de 2.57 casos por millón al año ⁽⁵⁾.

El osteosarcoma es un tumor que suele encontrarse en las metáfisis de los huesos largos, sito en los niños de alto crecimiento acelerado; por ello, los sitios más frecuentes donde aparecen son: fémur distal 23%, tibia proximal 23%, húmero proximal 10% ^(6,8-10). Su presentación clínica más común es el dolor asociado a un ejercicio extenuante o traumatismo, el cual suele progresar y frecuentemente más intenso por las noches. El aumento de volumen del miembro afectado, así como la limitación funcional suelen aparecer más tardíamente. En el 5 al 10% de los casos, se diagnostican por una fractura espontánea o asociada a golpes no intensos ^(4, 6, 10, 11). Otros síntomas son incremento de la temperatura y eritema local, red

venosa colateral, lo cual traduce inflamación local. Otros síntomas como fiebre, pérdida de peso, astenia y adinamia pueden asociarse ⁽⁹⁾.

El principal estudio de imagen inicial para el diagnóstico es la radiografía simple del sitio afectado en proyección longitudinales y comparativa al miembro sano. En ella se observa destrucción ósea, reacción perióstica, producción de matriz osteoide, un “Triángulo de Codman” y afección a tejidos blandos ⁽⁹⁾. Dado la posibilidad en un 20% de los casos de metástasis al diagnóstico se hace meritoria una radiografía de tórax (lesiones macroscópicas) o una Tomografía computada de alta resolución para mejor valoración de lesiones microscópicas ⁽⁴⁾. Para una mejor valoración del tumor, se recomienda una resonancia magnética de la extremidad afectada, ello mostrará si hay involucro a partes blandas y el paquete neurovascular. Las tomografías contrastadas de la extremidad también son útiles para determinar la extensión intra y extraósea ^(4, 10).

La biopsia de la lesión es la clave para la confirmación diagnóstica, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) los subtipos histológicos son los siguientes: Convencional (Osteoblástico 50%, fibroblástico 25%, condroblástico 20%), telangiectásico 4%, de células pequeñas, central de bajo grado, secundario, parosteal, periosteal y variantes superficiales de alto grado ^(9, 11, 12).

Los factores de mal pronóstico en los pacientes con osteosarcoma son: histología telangiectásico, una localización en esqueleto axial, tumores que envuelven el periostio con dos o más estructuras adyacentes, pacientes menores de 10 años o mayores de 20 años, DHL elevada al diagnóstico y unos niveles elevados de fosfatasa alcalina ⁽⁵⁾.

El factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico, ya que pacientes con una enfermedad metastásica en este tiempo tienen un pronóstico desfavorable, es decir, una supervivencia entre 10-30% a 5 años (13, 14).

La cirugía de resección tumoral es la piedra angular en el tratamiento del paciente con osteosarcoma, pero no garantiza su curación; en 1970, cuando solo se les realizaba la amputación de la extremidad y radioterapia, la supervivencia observada a cinco años era de solo el 12%. Por lo que inicio el uso de quimioterapia adyuvante intentando controlar las metástasis. Las primeras drogas empleadas fueron la doxorubicina y metotrexate. Otras drogas fueron vincristina, bleomicina y dactinomicina abandonadas por su falta de efectividad (10, 11, 16).

1976 se dio a conocer por Rosen y Huvos, que el grado de necrosis en el espécimen quirúrgico era un indicador de una respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante y por ello agregaron una clasificación de cuatro grados de acuerdo a la necrosis: grado I con menor 50%, grado II de 51-89%, grado III de 90-99% y grado IV cuando es del 100%. Sin embargo, los mismos autores consideran como buena respuesta cuando se encontraron grados III o IV. Es de remarcar que, hasta la fecha, la respuesta de Huvos se considera el factor pronóstico independiente más importante (5, 12-14, 18, 19, 21).

Tipo de Respuesta Histológica	Grado	Porcentaje de Necrosis
Mala	I	<50%
	II	51-89%
	III	90-99%
Buena	IV	100%

Figura 1. Tipo de respuesta Histológica de acuerdo a necrosis.

Ante la importancia de lograr el mayor nivel de necrosis tumoral, para 1978 Rosen introdujo la quimioterapia neoadyuvante. Esta quimioterapia tuvo como objetivo disminuir el volumen del tumor antes de la cirugía, mejorar la resección tumoral, así como, poder evaluar la respuesta histopatológica a la misma ^(14, 20).

Con la introducción de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante post-quirúrgica se mejoró la supervivencia de los pacientes en más del 60%; además de observarse un incremento en las cirugías de preservación de la extremidad de un 20% a un 90% ^(10, 17, 22).

Por esta respuesta favorable, hasta el momento, la clasificación de Huvos ha sido un marcador pronóstico, ya que según el estudio de Borys y colaboradores, pacientes con un porcentaje de necrosis del 90% o mayor alcanzaron una supervivencia a 5 años del 75 al 90%; mientras aquellos con un porcentaje menor una supervivencia del 20 al 60% ⁽¹⁵⁾.

Con respecto a las quimioterapias utilizadas para el tratamiento de osteosarcoma, desde 1990, a nivel mundial, el esquema angular ha sido el uso de: metotrexate, doxorubicina y cisplatino (MAP). Con este esquema de quimioterapia aunada a la cirugía, la supervivencia promedio ha sido del 65%, aunque menor para los pacientes con metástasis, en quienes se reduce al 30-35% ^(1, 23).

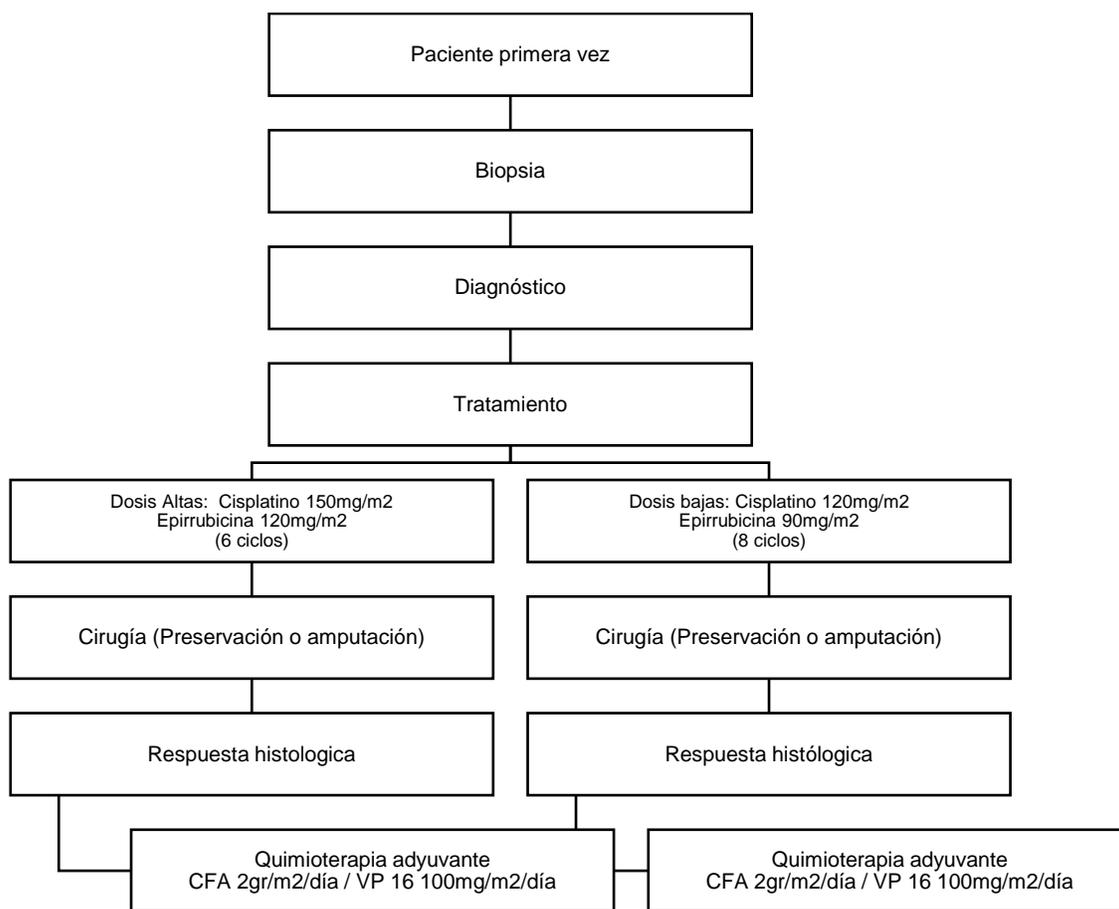
En los años del 2005 al 2011, la EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Studies) desarrollaron un protocolo consistente en: quimioterapia neoadyuvante con metotrexate 12 g/m² (M), doxorubicina 75 mg/m² (A) y cisplatino 120 mg/m² (P). La cirugía se realizaba después de dos ciclos de quimioterapia neoadyuvante. De acuerdo a la respuesta histopatológica en la pieza tumoral, los pacientes con buena respuesta (necrosis mayor a 90%)

continuaban solo con un esquema MAP por seis semanas; o éste más interferón 0.5-1.0 u/kg/semana durante 24 meses. Por otro lado, si hubo una mala respuesta recibieron (necrosis <90%) un esquema con MAP o éste más etopósido con ifosfamida MAPIE (Etoposido 100mg/m², Ifosfamida 3000mg/m²). Los pacientes con buena respuesta a la terapia neoadyuvante tuvieron una supervivencia a tres años solo con MAP de 74%, en los que se agregó interferón fue del 77% ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Otro esquema de tratamiento actual es del EOI (European Osteosarcoma Intergroup). Éste consiste en dos opciones: el Régimen C consistente en el uso de cisplatino (100mg/m²) en infusión de 24 y doxorubicina (25mg/m²) en infusión de 4 horas. Estos se dan en seis ciclos cada tres semanas. Después de dos o tres ciclos se realiza la cirugía. El Régimen DI, además de las dosis de cisplatino y doxorubicina se le aplica factor estimulante de colonia de granulocitos (5mcg/kg/día) entre el día 3 a 4 de cada ciclo. Los autores comentan una buena respuesta histológica en el 36% en los tratados con el Régimen-C% y del 50% en los del Régimen-DI. La supervivencia reportada a 5 años de pacientes con buena respuesta histológica fue de 71%, comparada con los de mala respuesta histológica 51%. A ambos grupos se les proporciona una quimioterapia adyuvante con cisplatino (100 mg/m²) y doxorubicina (25 mg/m²) por tres y cuatro ciclos. La supervivencia a 5 años con el Régimen-C fue del 55% y con el Régimen-DI del 58% ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

En nuestro hospital históricamente se utiliza esquema de tratamiento de acuerdo al protocolo EOI, con dos drogas: cisplatino a dosis de 120 mg/m² o dosis altas 150 mg/m²sc/día, repetido cada dos semanas por seis (dosis alta) u ocho ciclos (dosis bajas); y la epirrubicina a dosis de 90 mg/m²sc/d o dosis altas de 120

mg/m²sc/d cada por tres o cuatro ciclos, posteriormente, se realiza la cirugía de preservación o amputación de la extremidad. Con base en la respuesta histopatológica al tratamiento neoadyuvante se continua con quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida y etopósido con 10 o más ciclos, dependiendo de la respuesta. Con este esquema, en nuestro hospital se ha encontrado para el periodo del 2000 al 2010, una supervivencia a un año del 40% y del 20% a cinco y diez años ⁽⁵⁾. En este estudio no se informa sobre la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante.



Cuadro 1. Algoritmo de esquema de tratamiento UMAE Pediatría CMN Siglo XXI.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente, sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento la supervivencia continúa siendo baja, del 60% para la enfermedad localizada y del 20% en la metastásica al diagnóstico. Diversos factores se han asociado a un mal pronóstico, entre los que se encuentran: a) una histología del tumor desfavorable (telangiectásico), b) una localización en esqueleto axial, c) edades menores a 10 años o mayores a 20 años, d) tener niveles elevados de DHL y fosfatasa alcalina al momento del diagnóstico, e) un estadio avanzado al diagnóstico y principalmente, f) el grado de respuesta histopatológica al uso de quimioterapia neoadyuvante.

En nuestro hospital se han otorgado dos esquemas de quimioterapia neoadyuvante, una con la aplicación gradual recomendada mundialmente (esquema habitual) y otra intensiva con dosis alta por curso de quimioterapia tanto cisplatino como epirrubicina sin haberse evaluado la eficiencia de comparada entre ellas en la respuesta de necrosis del tumor y en la supervivencia de los pacientes.

Por ello, nos realizamos la siguiente pregunta de investigación

¿El uso de dosis altas en los ciclos de cisplatino y epirrubicina (esquema intensivo) se asocia con una mayor respuesta necrótica en el estudio histopatológico después del tratamiento neoadyuvante en pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma, comparado con el esquema habitual?

¿Influye el esquema recibido en la supervivencia de nuestros pacientes considerando el estadio al diagnóstico?

HIPÓTESIS

Los pacientes pediátricos con osteosarcoma tratados con altas dosis (esquema intensificado) de cisplatino y epirrubicina presentarán una respuesta histopatológica con mayor necrosis a la quimioterapia neoadyuvante comparados con los tratados con el esquema habitual de cisplatino y epirrubicina.

La supervivencia a tres años de los pacientes será mayor en los tratados con esquema intensivo, independientemente de su estadio al diagnóstico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la respuesta histopatológica (necrosis tumoral) de la quimioterapia neoadyuvante con Cisplatino y Epirrubicina entre pacientes con osteosarcoma que recibieron esquema intensificado (dosis altas) contra el esquema habitual.

Determinar el efecto de la intensificación de la quimioterapia neoadyuvante en la supervivencia a tres años de pacientes con osteosarcoma.

Objetivos específicos

1.- Comparar el grado de necrosis tumoral según el esquema neoadyuvante utilizado (dosis alta o intensiva contra bajas o habitual) en los pacientes pediátricos con osteosarcoma.

2.- Comparar las características clínicas de los pacientes (edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico, niveles de DHL, presencia o no de metástasis al diagnóstico, niveles de fosfatasa alcalina) que recibieron el esquema neoadyuvante con dosis alta contra los de dosis bajas.

3.- Determinar la proporción de pacientes que pudieron ser evaluados en su respuesta histopatológica a la terapia neoadyuvante según esquemas.

4. Comparar las tasas de necrosis tumoral mayor del 90% según esquemas recibidos.

5.- Construir las curvas de supervivencia general totales y según estadio según esquema de tratamiento neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicio de Oncología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Población de estudio: pacientes mexicanos con menores de 17 años de edad y con diagnóstico de osteosarcoma.

Criterios de selección:

Inclusión

- Menores de 17 años
- De cualquier sexo
- Con diagnóstico histopatológico de osteosarcoma
- Sometidos a quimioterapia neoadyuvante en nuestro hospital y con las dosis referidas.
- Seguidos por período mínimo de tres años.
- Diagnosticados y tratados por el durante el periodo del 1 de enero 2009 al 31 de diciembre del 2015.

Exclusión

- Pacientes enviados con tratamientos previos

Periodo de estudio: 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2015.

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, observacional, analítico y retrolectivo.

Tamaño de la muestra: Se incluyeron a todos los disponibles en el periodo señalado que cumplieron con los criterios de selección.

Metodología

De la carpeta de registro de todos los pacientes atendidos en el hospital con diagnóstico de osteosarcoma se obtuvo el nombre y cédula del paciente. Una vez, confirmados los datos se buscó el expediente electrónico y físico para confirmar el diagnóstico y el periodo de estudio. De cada paciente se recuperó el reporte de la pieza extraída del tumor, la cual se indagó en el expediente o en su defecto en el archivo del Servicio de Patología del Hospital.

En el reporte de histopatología post-tratamiento neoadyuvante se tomó la información sobre el porcentaje de necrosis.

Del expediente se además se recolectó la información sobre las características de los pacientes con relación a su edad, sexo, sitio del tumor, tipo de tumor, estadio al diagnóstico y características de laboratorio (niveles de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina al diagnóstico).

Se determinó la quimioterapia neoadyuvante administrada a los pacientes, dosis aplicada y ciclos recibidos antes de la amputación o preservación del hueso. Con esta información se determinó el tipo de esquema recibido por el paciente (ver definición operacional).

De los pacientes se obtuvo el estadio al diagnóstico a través del registro de cánceres de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

Definición de variables

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición
Edad	Universal	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad ⁽³²⁾	Edad reportada en el expediente al momento del diagnóstico	Meses	Cuantitativa continua
Sexo	Universal	Se refiere al género de una persona ⁽³²⁾	Género reportado en el expediente al momento del diagnóstico	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
Quimioterapia	Independiente	Esquema utilizado para reducir el tumor y tratar las micro-metástasis ⁽³¹⁾	Esquema recibido como quimioterapia neoadyuvante	Dosis alta o intensiva (Cisplatino 150 mg/m ² sc/d y epirrubicina 120 mg/m ² sc/d) Dosis baja o habitual (Cisplatino 120 mg/m ² sc/d y epirrubicina 90 mg/m ² sc/d)	Cualitativa nominal dicotómica
Respuesta de Huvos	Dependiente	Porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica al momento del tratamiento local ⁽¹⁴⁾	Porcentaje de necrosis reportado en el reporte de patología después de realizar el tratamiento neoadyuvante	Grado I < 50%, Grado II 50-89%, Grado III 90-99%, Grado IV 100%	Cualitativa ordinal
Tipo de respuesta histopatológica	Dependiente	Porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica al momento del tratamiento local ⁽¹⁴⁾	Porcentaje de necrosis reportado en el reporte de patología después de realizar el tratamiento neo-adyuvante	I y II mala respuesta, III y IV buena respuesta a tratamiento)	Cualitativa nominal
Supervivencia	Dependiente	Conservación de la vida desde el	Tiempo transcurrido desde el	Meses	Cuantitativa continua

		diagnóstico hasta la muerte ⁽³¹⁾	diagnóstico hasta la última consulta.		
Localización	Confusión	Lugar donde se localiza la tumoración ⁽³¹⁾	Presencia del tumor en esqueleto axial o en extremidad al momento del diagnóstico	Axial/periférico (Húmero, fémur, tibia, etc.)	Cualitativa nominal
Metástasis	Confusión	Extensión discontinua de un tumor a territorio más o menos alejado de la neoplasia primaria. ⁽³¹⁾	Presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Histología del tumor	Confusión	Diferenciación y tipo predominante celular de un tejido en su evaluación microscópica ⁽⁶⁾	Tipo histológico descrito en el reporte de patología	Osteoblástico, Fibroblástico, Condrolástico, Telangiectásico, Células pequeñas, Central de bajo grado, Parosteal, Periosteal, Superficial de alto grado	Cualitativa nominal
Niveles séricos Deshidrogenasa láctica	Confusión	Enzima catalizadora localizada en varios tejidos del cuerpo, participa en la producción de energía de las células ⁽³¹⁾	Cifra de deshidrogenasa láctica reportada por laboratorio al diagnóstico.	U/L	Cuantitativa continua
Niveles séricos Fosfatasa alcalina	Confusión	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos fosfatos de nucleótidos, proteínas y alcaloides ⁽³¹⁾	Cifra de fosfatasa alcalina reportada por laboratorio al momento del diagnóstico	U/L	Cuantitativa continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo: se resumieron las características de los pacientes tratados con el esquema de dosis altas o intensiva y el de dosis baja o habitual. En las variables cuantitativas se calcularon sus medianas y rangos cuantiles. Para las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias simples y relativas en porcentajes según el esquema recibido. La contrastación entre los grupos de las medidas cuantitativas se realizó con prueba no paramétrica U de Mann Whitney y para las cualitativas se usó prueba de Chi cuadrada. La variable de edad mostró una distribución normal por lo que se contrastaron los grupos con la prueba t de student para grupos independientes, un análisis de dos colas. Para las variables de niveles séricos de fosfatasa alcalina y niveles séricos de deshidrogenasa láctica se utilizó la prueba de ANOVA una vía.

Así mismo se calculó el riesgo relativo con sus intervalos de confianza al 95% para alcanzar la necrosis >90. Esto solo se realizó para los pacientes en quienes se dispuso de la valoración histopatológica de necrosis.

Se construyeron curvas de Kaplan y Meier para determinar la supervivencia a tres años del diagnóstico entre los esquemas como grupos totales y según estadios. La contrastación se realizó con prueba de logaritmo de rango. Para los estimados de porcentaje de supervivencia se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20 y se considerará un nivel de significancia estadístico con un valor de p menor a 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se encuentra dentro de los lineamientos del reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación publicada en el diario oficial de la federación el 7 de febrero de 1984, el instructivo de operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación de Instituto Mexicano del Seguro Social.

En este estudio se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma menores de 17 años tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI, por lo que no se requirió de consentimiento informado y se consideró un estudio sin riesgo. En todo momento se mantuvo el anonimato en los datos reportados, así como la confidencialidad del paciente.

El proyecto fue sometido al comité de investigación y ética de nuestro hospital con número de aprobación **R2016-3603-75**.

RESULTADOS

Como se muestra en la Figura 1, 71 pacientes fueron diagnosticados con Osteosarcoma en el periodo de estudio, de ellos 36 (50.7%) fueron tratados con esquema intensivo (dosis altas) de CDDP+EPI y el resto (35 el 49.3%) con esquema habitual. Para el análisis final de la respuesta, solo se incluyeron a 24 pacientes (66.6%) del primer grupo y 23 (65.7%) del segundo. Esos pacientes correspondieron a los que contaban con pieza quirúrgica para valorar el porcentaje de necrosis (respuesta de Huvos), algunos pacientes no completaron el esquema de quimioterapia neoadyuvante, por toxicidad a quimioterapéuticos o por progresión tumoral. Del total de los pacientes, en 24 (33.8%) no se dispuso de la respuesta de Huvos, porque no se realizó tratamiento quirúrgico o no contaban con pieza quirúrgica para valorar porcentaje de necrosis, por tanto, no se incluyeron en el análisis de supervivencia.

Características de los pacientes.

Dada la importancia del análisis de la respuesta histopatológica tumoral a la terapia neoadyuvante, se realizó una comparación entre los pacientes tratados con el esquema intensivo (24/36) contra los de esquema habitual (23/35) pero que tuvieron valoración de HUVOS. Así mismo, los pacientes sin valoración de HUVOS tanto si habían recibido esquema intensivo o no fueron agrupados para establecer si diferían de los incorporados en el análisis posterior.

En las variables basales no se encontraron diferencias entre los grupos en relación a la proporción de pacientes masculinos y femeninos, la media de edad fue entre

11 y 11.5 años en los tres grupos. En cuanto a la localización el principal hueso afectado en los tres grupos fue el fémur, seguido del húmero y tibia. La principal histología reportada en los tres grupos fue osteoblástico, y en segundo lugar histología telangiectásico, otras histologías reportadas fueron condroblástico y fibroblástico. Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica estuvieron elevados en los tres grupos con una media en grupo de esquema intensivo de 524 U/L, grupo esquema habitual 632 U/L, pacientes sin Huvos 573 U/L. En cuanto a los niveles séricos de fosfatasa alcalina también se encontraron elevados en los tres grupos con una media en grupo de esquema intensivo de 232.7 U/L, grupo esquema habitual 321.4 U/L, pacientes sin Huvos 401.6 U/L. La proporción pacientes con metástasis al diagnóstico fue mayor en el grupo de pacientes sin Huvos 54.2%, en los pacientes tratados con esquema intensivo el 30.4% y el 25% de los pacientes tratados con esquema habitual.

Por otro lado, encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de pacientes sin tratamiento quirúrgico en los pacientes sin valoración de HUVOS, así como más casos de pacientes que no completaron la quimioterapia neoadyuvante. Con respecto a los pacientes con valoración de HUVOS fueron semejantes en todas las variables con excepción de los años de tratamiento; esto fue porque los pacientes que recibieron esquema intensificado se incluyeron sobre todo en los últimos tres años (Cuadro 1).

Respuesta de HUVOS según esquema recibido.

En este análisis solo se incluyeron a 47 pacientes (24 con esquema intensivo y 23 con el habitual). La figura 2, muestra la distribución en el puntaje de Huvos entre

los grupos de esquemas recibidos. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la mediana (intensivo 77.5 contra habitual 85); con esquema intensivo diez pacientes (41.6%) alcanzaron una necrosis de $\geq 90\%$, contra doce (52.1%) del grupo de esquema habitual.

Se analizó si la necrosis mayor al $\geq 90\%$ se relacionó con completar el esquema de quimioterapia neoadyuvante entre los grupos de dosis habitual y dosis alta, el porcentaje de necrosis fue similar en ambos grupos independientemente de la dosis, sin embargo, los pacientes que completaron el esquema de quimioterapia neoadyuvante alcanzaron una necrosis de $\geq 90\%$, comparándolos con los que no completaron el esquema de quimioterapia, como se muestra en la Figura 3.

Supervivencia relacionada con la dosis de CDDP+EPI

La supervivencia general de los pacientes fue evaluada en todos los tratados independientemente de si completaron o no el tratamiento neoadyuvante y si se tuvo o no estudio para HUVOS. La figura 4, muestra una supervivencia estimada a 3 años de un 65.4% (IC_{95%}; 46.2 a 84.6%) para la dosis alta contra 63.3% (IC_{95%}; 47.5% a 79.2%).

Al analizar la supervivencia con base a la presencia de metástasis o no al diagnóstico y el esquema utilizado se observó lo siguiente: en los pacientes con sin enfermedad metastásica (Figura 5) la mediana de supervivencia con esquema intensivo (dosis alta) fue 50% contra esquema habitual 76.9%. En los pacientes con enfermedad metastásica (Figura 6) la supervivencia general a tres años con el esquema intensivo (100%) contra habitual (50%), aunque no se alcanzó significancia estadística por el tamaño de la muestra.

Flujograma de pacientes

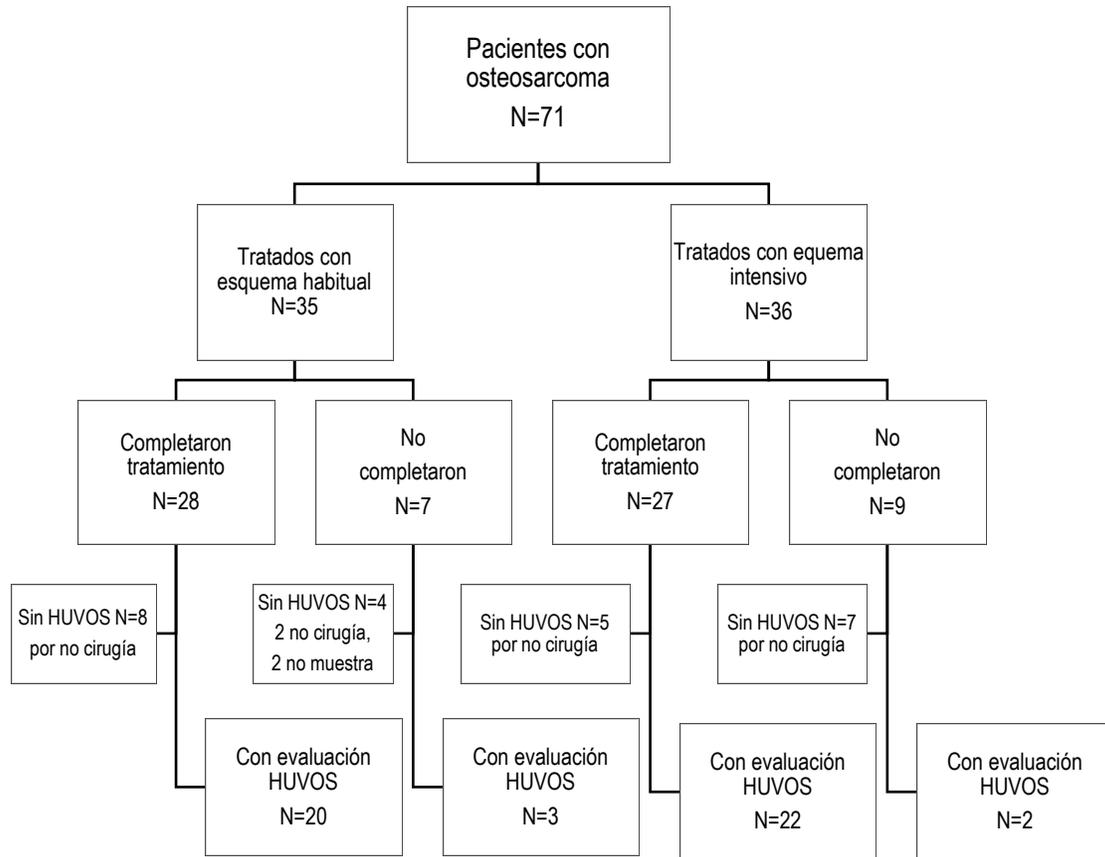


Figura 1. Seguimiento de los pacientes con osteosarcoma según el tratamiento recibido.

Cuadro 1. Características de los pacientes con Osteosarcoma según el tratamiento recibido (N=71)

Datos		Esquema intensivo Con HUVOS (N= 24)	Esquema Habitual con HUVOS (N=23)	Pacientes sin HUVOS (N=24)	Valor de p
Sexo					
	Masculino	10 (41.7%)	13 (56.5%)	11 (45.8%)	0.64*
	Femenino	14 (58.3%)	10 (43.5%)	13 (54.2%)	
Edad en años					
	Media (1 DE)	11 (3)	11.5 (3)	11.5 (3.5)	0.78+
Hueso afectado					
	Fémur	17 (70.8%)	14 (63.6%)	17 (70.8%)	0.63**
	Húmero	4 (16.7%)	2 (9.1%)	4 (16.7%)	
	Tibia	2 (8.3%)	5 (22.7%)	2 (8.3%)	
	Peroné	1 (4.2%)	1 (4.5%)	0	
	Maxilar	0	0	1 (4.2%)	
	Sin dato			1	
Metástasis al diagnóstico					
	No	18 (75 %)	16 (69.6%)	11 (45.8%)	0.08**
	Si	6 (25 %)	7 (30.4%)	13 (54.2%)	
Histología					
	Osteoblástico	18 (75%)	16 (69.6%)	18 (75%)	0.74**
	Telangiectásico	3 (12.5%)	4 (17.3%)	3 (12.5%)	
	Condroblástico	2 (8.3%)	1 (4.3%)	1 (4.2%)	
	Fibroblástico	2 (8.3%)	2 (8.6%)	1 (4.2%)	
	Mixto°	0	0	1 (4.2%)	
Química sanguínea: media (1DE)					
	DHL en U/L	524.9 (301)	632 (454)	573 (259)	0.56 ⁺
	FA en U/L	232.7 (248)	321.4 (682)	401.6 (459)	0.49 ⁺
Tratamiento quirúrgico					
	Sin cirugía	0	0	9 (37.5%)	<0.001**
	Preservación	14 (58.3%)	14 (60.9%)	10 (41.7%)	
	Amputación	10 (41.7%)	9 (39.1%)	5 (20.8%)	
No completaron quimioterapia		2 (8.3%)	3 (13%)	11(45.8%)	0.003*
Año de diagnóstico					<0.001***
	2009	1 (4.2%)	3 (13%)	7 (29.2%)	
	2010	1 (4.2%)	1 (4.3%)	3 (12.5%)	
	2011	0	3 (13%)	2 (8.3%)	
	2012	0	13 (56.5%)	3 (12.5%)	
	2013	9 (37.5%)	3 (13%)	6 (25 %)	
	2014	4 (16.7%)	0	3 (12.5%)	
	2015	9 (37.5%)	0	0	

DHL= deshidrogenasa láctica, FA= fosfatasa alcalino; °Osteoblástico/teleagnectásico; osteoblástico/condroblástico; Osteoblástico/fibroblástico y mixto. ⁺ Prueba de ANOVA una vía; ^{*}Prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates; ^{**} Prueba Chi cuadrada de Pearson, ^{***}Prueba Chi cuadrada de asociación lineal por lineal.

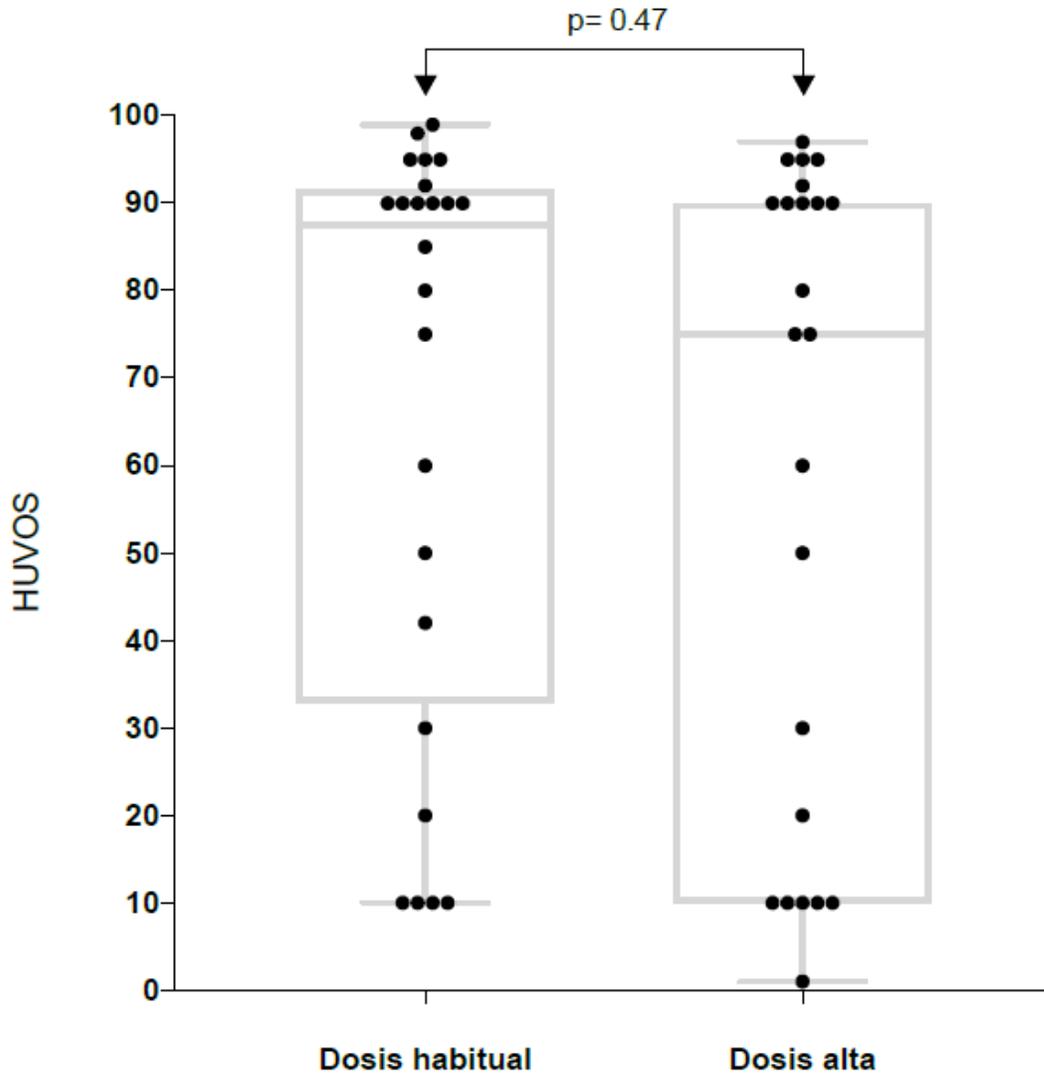


Figura 2. Distribución de puntajes de HUVOS según tratamiento recibido; dosis o esquema habitual N = 23, dosis alta o esquema intensificado N= 24. Prueba de U de Mann Whitney.

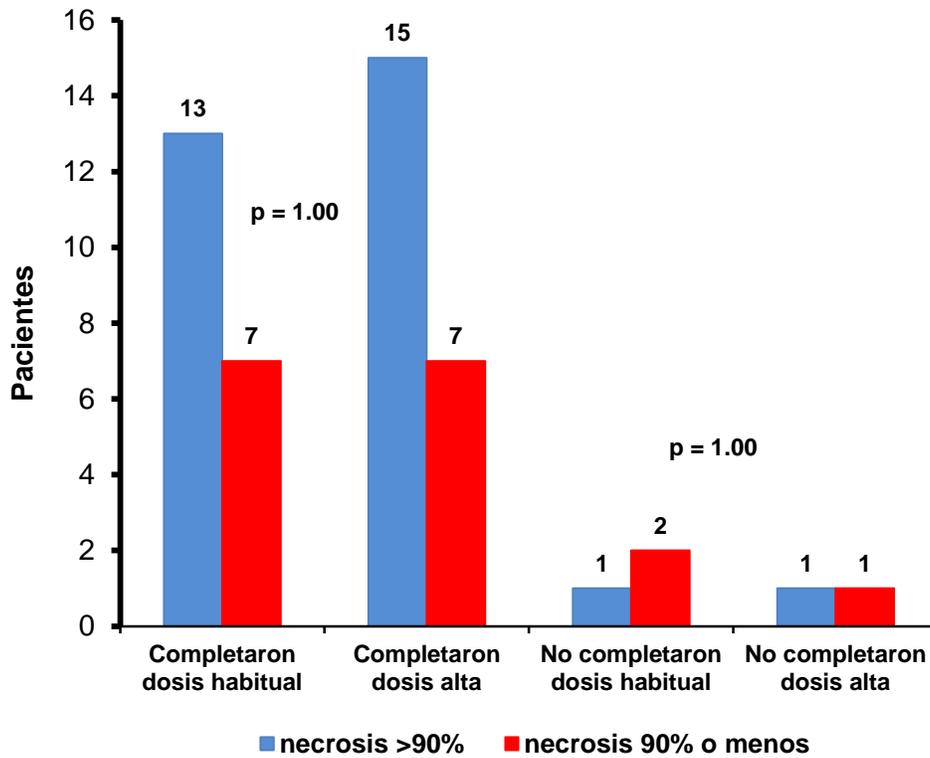


Figura 3. Distribución de pacientes que mostraron necrosis > 90% en la biopsia de hueso según la dosis recibida y si completaron o no el esquema de quimioterapia. La comparación se realizó con prueba Exacta de Fisher de dos colas.

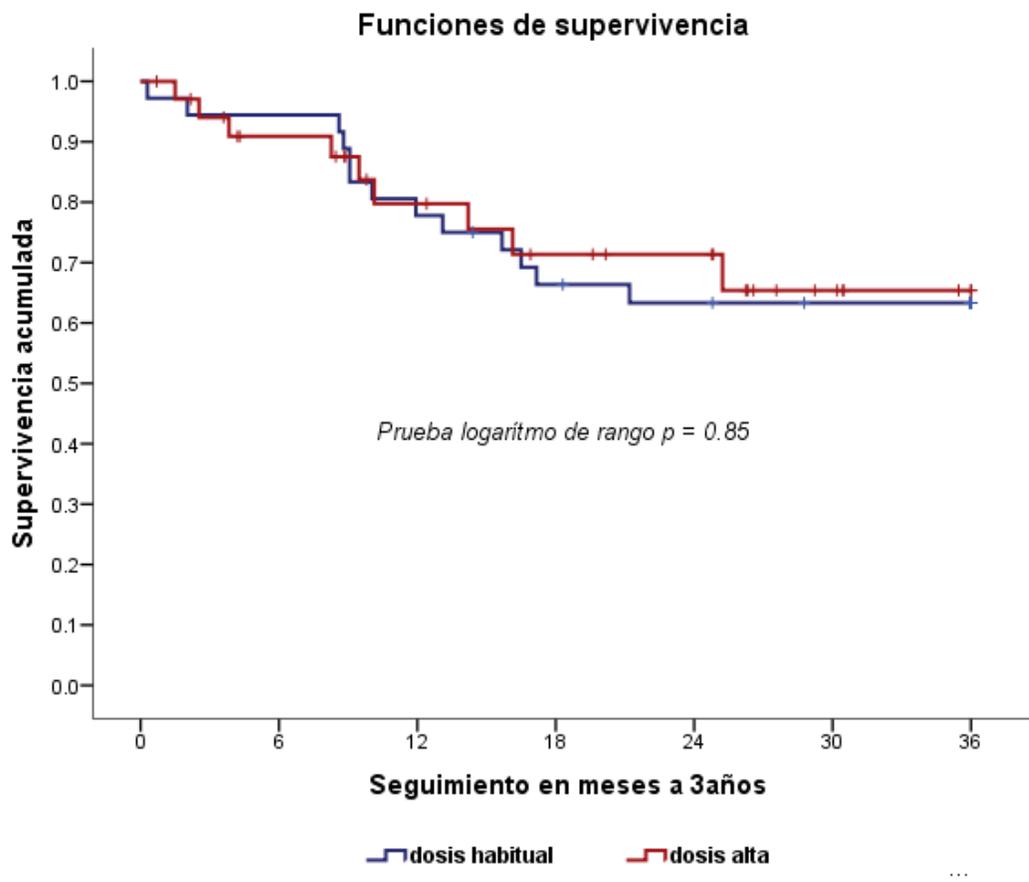


Figura 4. Supervivencia a 3 años según la dosis de tratamiento recibida por los pacientes pediátricos con osteosarcoma. (Esquema intensivo (dosis alta) N=36 y esquema habitual (dosis baja) N=35).

Supervivencia en pacientes con osteosarcoma no metastásico según tratamiento.

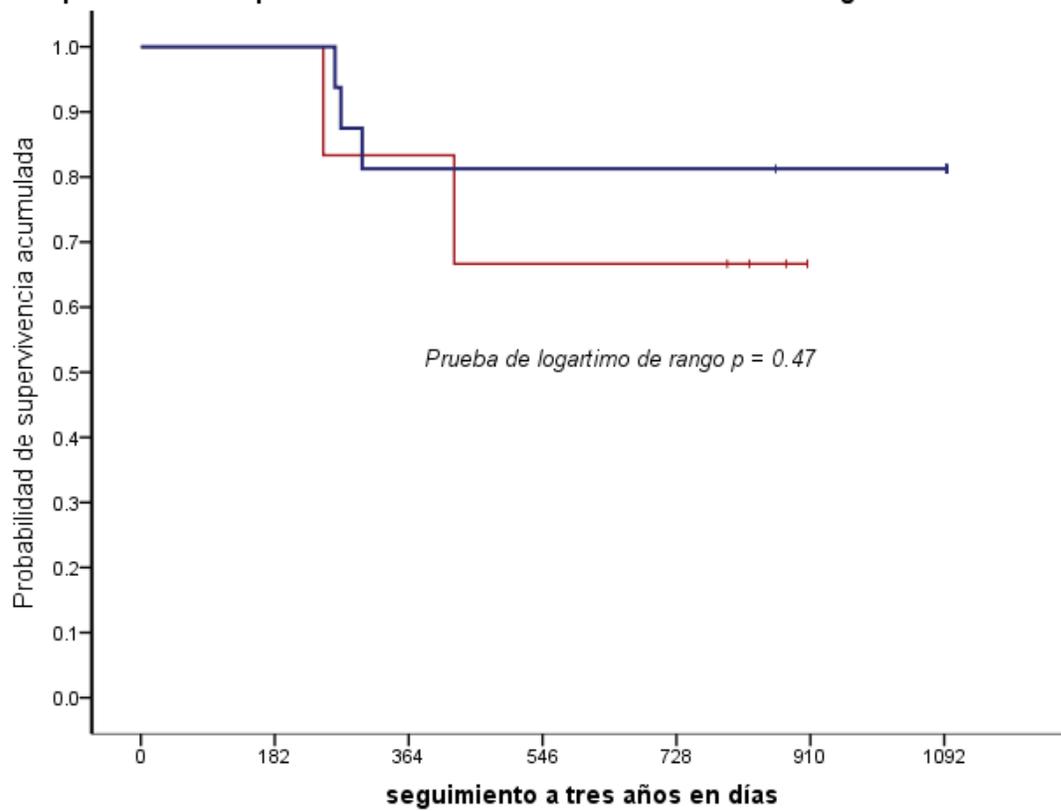


Figura 5. Supervivencia según tratamiento en pacientes sin metástasis al diagnóstico, en rojo tratamiento intensivo (N=6) y en azul tratamiento habitual (N=16).

Supervivencia a 3 años en pacientes con osteosarcoma metastásico al diagnóstico según esquema intensivo o habitual.

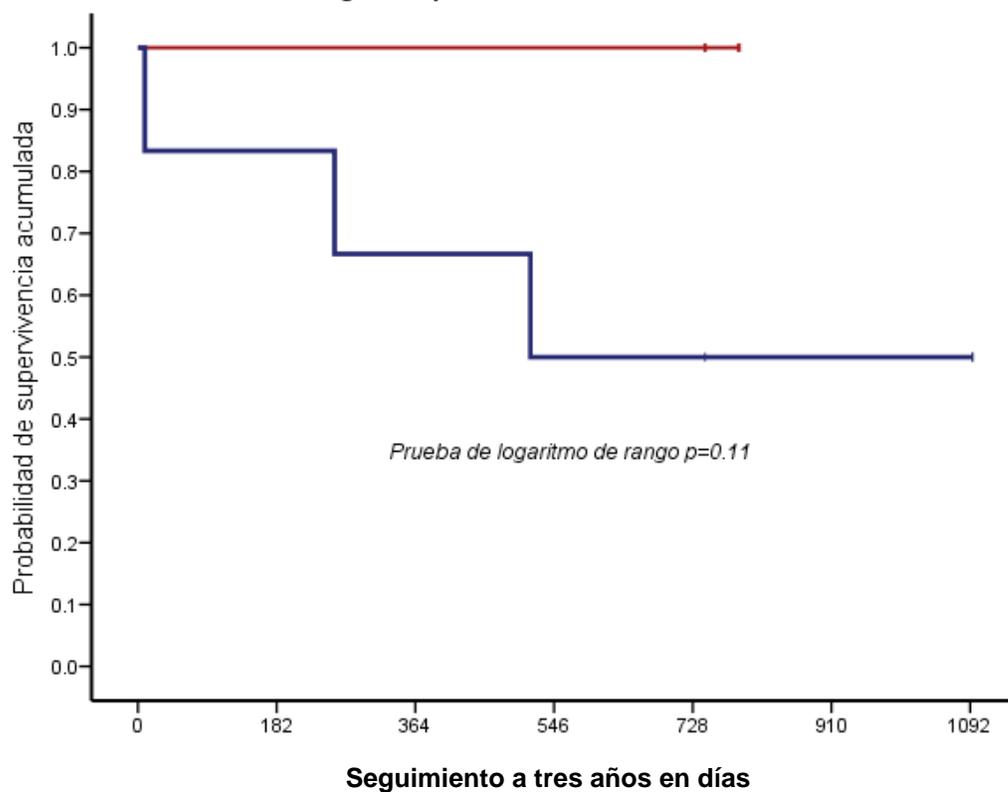


Figura 6. Supervivencia según tratamiento en pacientes en pacientes con metástasis; en rojo tratamiento intensivo (N=4) y en azul tratamiento habitual (N=6).

Discusión

La respuesta histopatológica de los tumores óseos como el osteosarcoma al tratamiento neoadyuvante, como se comentó en los antecedentes, ha demostrado ser un factor pronóstico para la recaída y la supervivencia de estos pacientes. Nosotros en este trabajo analizamos el impacto de dar un esquema intensivo con dosis por arriba de las habituales, en menores ciclos, con el objetivo de establecer si esta conducta incrementaba la posibilidad de afectar a las células tumorales mas rápidamente. Nuestros resultados no nos permiten concluir en una mayor necrosis en el grupo con el manejo intensivo. Así mismo, el impacto de esta modalidad en la supervivencia a tres años no difirió con respecto al uso de dosis en el esquema habitual. Aunque, para los pacientes con tumores en fases avanzadas la supervivencia parece mejoró para el grupo con tratamiento intensivo.

Las características de los pacientes de esta investigación, no difieren con las reportadas en publicaciones previas, la proporción de pacientes fue la siguiente masculinos (N=34) y femeninos (N=37). La media de edad para los tratados con esquema intensivo y los tratados con esquema habitual es similar, 11 años y 11.5 años respectivamente. Los huesos afectados fueron fémur 67%, húmero 14% y tibia 12%. En cuanto a las histologías en nuestra unidad se reporta la variedad telangiectásica en 14%, comparado al 4% reportado en la literatura. No hubo otras diferencias ^(6, 8, 10).

La respuesta de Huvos es un marcador pronóstico, un mayor porcentaje de necrosis se asocia a un incremento en la sobrevida, como la reportada por Borys y colaboradores (2012). En esta investigación se demostró que el administrar un

esquema intensivo no incrementa el porcentaje de necrosis, necrosis >90% esquema intensivo 41.6% contra 52.1% esquema habitual. Se observó que los pacientes que completaron el esquema de quimioterapia neoadyuvante independientemente del esquema utilizado, intensivo o habitual, obtuvieron un porcentaje de necrosis >90% ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la supervivencia general a 3 años reportada en este estudio 65.4% dosis alta contra 63.3% dosis habitual, es similar a reportada en la literatura internacional a 5 años, con el uso del esquema MAP reportada por Neyssa (2016) del 65% o la reportada por el EOI del 71% en pacientes con buena respuesta histológica contra 51% en pacientes con baja respuesta histológica ^(26, 26-28).

Al comparar la supervivencia con enfermedad localizada (DA=50%, DH=76.9%) y con enfermedad metastásica (DA=100%, DH=50%) obtenida con estudios realizados en Latinoamérica como la reportada por Vázquez (2016) en Perú con una sobrevida global 64.5% en pacientes con enfermedad localizada y del 14.4% en pacientes con enfermedad metastásica; o por Moreno (2017) en Argentina de enfermedad localizada en 52% y enfermedad metastásica del 22%, se observó en este estudio un incremento en la sobrevida de los pacientes con enfermedad metastásica, tratados con dosis altas, la sobrevida para enfermedad localizada es similar a los estudios antes descritos ^(29,30).

En este estudio se encontró que el uso de dosis altas en algunos casos incremento la presencia de efectos adversos, el principal encontrado fue la nefrotoxicidad (tubulopatía por cisplatino), otros efectos encontrados fueron la cardiotoxicidad y la agranulocitosis inducida por quimioterapia, deberán buscarse

mejores estrategias de tratamiento para intentar disminuir los efectos de efectos adversos relacionados con dosis altas de quimioterapia. En conclusión, el administrar dosis altas de quimioterapia no mejoró la respuesta de Huvos. Sin embargo, pudiera ser una opción para los estadios avanzados, más estudios son necesarios para confirmar esta observación.

CRÓNOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mayo	Junio - Agosto	Septiembre Octubre	Noviembre- Enero	Febrero Marzo	Abril Mayo	Junio
Delimitación del tema a estudiar	X						
Revisión y selección de la bibliografía		X					
Evaluación por el comité local de investigación			X				
Recolección de datos				X			
Análisis de los datos					X		
Elaboración de informe final						X	
Presentación de resultados							X

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

No. Paciente:			
Nombre:			
NSS:		Año del diagnóstico:	
Sexo:		Edad:	
Localización			
Metástasis al diagnóstico	Si	No	
DHL	U/L	Fosfatasa Alcalina	U/L
Histología del tumor	Osteoblástico Fibroblástico Condrolástico Telangiectásico Células pequeñas Central de bajo grado Parosteal Periosteal Superficial de alto grado		
Esquema de quimioterapia utilizada	Dosis altas: Cisplatino 150mg/m ² Epirrubicina 120mg/m ²		
	Dosis convencionales: Cisplatino 120mg/m ² Epirrubicina 90mg/m ²		
Respuesta de Huvos	Grado I	Mala respuesta	
	Grado II		
Grado III	Grado IV	Buena Respuesta	

REFERENCIAS

1. Gill J., Ahluwalia M., Geller D., et al. New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 137:88-99.
2. Martins-Neves S., Paiva-Oliveira D., Wijers-Koster P., et al. Chemotherapy induces stemness in osteosarcoma cells through activation of WNT-B-catenin signaling. *Cancer Letters*. 2016; 370:286-295.
3. Martínez J. Osteosarcoma. Logros de la quimioterapia adyuvante ¿Después de 25 años... hay algo nuevo...?. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11:293-295.
4. Bernal L., Páez S. Osteosarcoma, experiencia en un hospital de tercer nivel. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11:314-318.
5. López E., Rioscovian A., Ponce de León A., et al. Factores pronósticos y sobrevida en niños con sacoma osteogénico Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11:300-305.
6. Pizzo P., Poplack D., Adamson P., et al. Osteosarcoma: Biology, Diagnosis, Treatment, and Remaining challenges. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 2011; 34:1015-1044.
7. Buecker P., Genhardt M., Albritton K., et al. Osteosarcoma. The Liddy Shriver Sarcoma Initiative. <http://sarcomahelp.org/translate/es-osteosarcoma.html>.
8. Lanzkowsky P., Lipton J., Fish J., et al. Malignant bone tumors. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2011; 25:739-757.
9. Palomo M., Peña H., Juárez L., et al. Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11:306-313.
10. Longhi A., Errani C., De Paolis M., et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: State of the art. *Cancer Treatment Reviews*. 2006; 32:423-436.

11. Majó J., Cubedo R., Pardo N., et al. Treatment of Osteosarcoma. A Review. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2010; 5:329-336.
12. Chui M., Kandel R., Wong M., et al. Histopathologic Features of Prognostic Significance in High-Grade Osteosarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2016; 140:1231-1242.
13. Anderson M. Update on Survival in Osteosarcoma. *Orthopedics clinics*. 2016; 47:283-292
14. Rosen G., Caparros B., Huvos A., et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*. 1982; 49:1221-1230.
15. Borys D., Canter R., Hoch B., et al. P16 expression predicts necrotic response among patients with osteosarcoma receiving neoadjuvant chemotherapy. *Human Pathology*. 2012; 43:1948-1954.
16. Leal-Cavazos C. Tratamiento del osteosarcoma no metastásico. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11:324-327.
17. Bacci G., Longhi A., Fagioli F., et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma. *La Chirurgia degli Organi di Movimento*. 2001; 86:253-268.
18. 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. *European Journal of cancer*. 2005; 41(14):2079-2085.
19. Picci P., Bacci G., Campanacci M., et al. Histologic evaluation of necrosis in Osteosarcoma induced by chemotherapy. *Cancer*. 1985; 56(7):1515-1521.
20. Rosen G., Marcove R., Huvos A., et al. Primary Osteogenic Sarcoma: Eight-Year Experience with Adjuvant Chemotherapy. *Cancer Research Clinical Oncology*. 1983; 106:55-67.

21. Palomo M., Castellanos A., Peña H., et al. Utilidad de la resonancia magnética en osteosarcoma. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11:319-323.
22. Bacci G., Longhi A., Fagioli F., et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute. *European Journal of cancer*. 2005; 41:2836-2845.
23. Neyssa M., Smeland S., Bielack S., et al. Comparison of MAPIE versus MAP in Patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): and open-label, international, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30214-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30214-5)
24. Whelan J., Bielack S., Marina N., et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Annals of oncology*. 2014; 26:407-414.
25. Mora J. Osteosarcoma. *Oncopedia*. Cure4kids. 2007. <Http://www.cure4kids.org>.
26. EIO; GPOH; NCRI; SSG. EURAMOS-1 Protocol. 2011. 1:79
27. Lewis I., Nooij M., 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. *JNCI*. 2007; 99(2):112-128.
28. McTiernan A., Jinks RC., Sydes MR., et al. Presence of chemotherapy-induced toxicity predicts improved survival in patients with localised extremity osteosarcoma treated with doxorubicin and cisplatin: report from the European Osteosarcoma Intergroup. *European Journal of Cancer*. 2012; 48(5):703-713.
29. Vasquez L., Tarrillo F., Ocano M., et al. Analysis of Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities in Children: A 15-year Single Institution Experience. *Frontiers in Oncology*. 2016; 6:22
30. Moreno F., Cacciavillano W., Cipolla M., et al. Childhood osteosarcoma: Incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric

Cancer Registry. ROHA Network 2000-2013. Pediatric Blood and Cancer. 2017; e26533.

31. Instituto Nacional del Cáncer. NIH. 2017.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
32. Español. Oxford living Dictionaries. Oxford University Press. 2017.
<https://es.oxforddictionaries.com/>