



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

***QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL CON Y SIN MURAMILTRIPLEPTIDO Y SU
ASOCIACIÓN CON LA SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
OSTEOSARCOMA NO METASTÁSICO***

PRESENTA

DRA. LETICIA ARADI ANDRADE SARMIENTO

TUTOR

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

ASESOR

DRA. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA

CIUDAD DE MÉXICO A ENERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN ESTRUCTURADO

“Quimioterapia convencional con y sin muramiltripeptido y su asociación con la sobrevida en pacientes pediátricos con osteosarcoma no metastásico”

López-Aguilar Javier Enrique, Ortiz-Azpilcueta Mariana Andrade-Sarmiento Leticia Aradi

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, la cual no se ha logrado modificar en el tiempo, en la enfermedad localizada y 20% en la metastásica. El factor pronóstico independiente más importante es la respuesta de “Huvos”. Los esquemas con muramil tripeptido (MTP) contra los esquemas de quimioterapia habituales quimioterapia neoadyuvante han logrado un incremento en la sobrevida de los pacientes con enfermedad localizada.

Objetivo: Evaluar la sobrevida de los pacientes con enfermedad no metastásica entre pacientes que recibieron esquema habitual o esquema habitual y agregando MTP.

Metodología: estudio retrospectivo longitudinal de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico con y sin muramiltripeptido

Resultado: Se incluyeron 7 pacientes, con una relación H:M de 1.3:1, más frecuente en localización fémur 57% e histología osteoblástico 85%, los niveles de DHL > 400 U/L fue 57% y FA > 200 U/L en 71%, la respuesta de Huvos mala fue 28%, con una sobrevida a 13 meses de 85.7%.

Conclusión: El muramiltripeptido no previene el desarrollo de metástasis pulmonares si la necrosis fue con mala respuesta de Huvos.

Palabras clave: Osteosarcoma, muramiltripeptido, sobrevida, Tratamiento osteosarcoma

ÍNDICE

	Página
Marco Teórico	4
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	12
Objetivos del estudio	11
Objetivo general	11
Material y métodos	13
Lugar donde se realiza el estudio	13
Población de estudio	13
Criterios de selección	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Eliminación	14
Periodo del estudio	14
Tipo de estudio	14
Tamaño de la muestra	14
Metodología	15
Definición de variables	16
Análisis estadístico	18
Aspectos éticos	19
Resultados	21
Discusión	25
Conclusión	29
Anexos	30
Referencias Bibliográficas	31

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, sitio 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 ser 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 y 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 para búsqueda de 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 los pacientes con una enfermedad metastásica en este tiempo tienen un pronóstico desfavorable, es decir, una sobrevida 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 dactinomocina abandonadas por su falta de efectividad ^(10, 11, 16).

En 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 y hasta la fecha, la respuesta de Huvos se considera el factor pronóstico independiente más importante ^(5, 12-14, 18, 19, 21).

Ante la importancia de lograr el mayor nivel de necrosis tumoral, para 1978 Rosen introdujo la quimioterapia neoadyuvante. Ésta 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⁾.

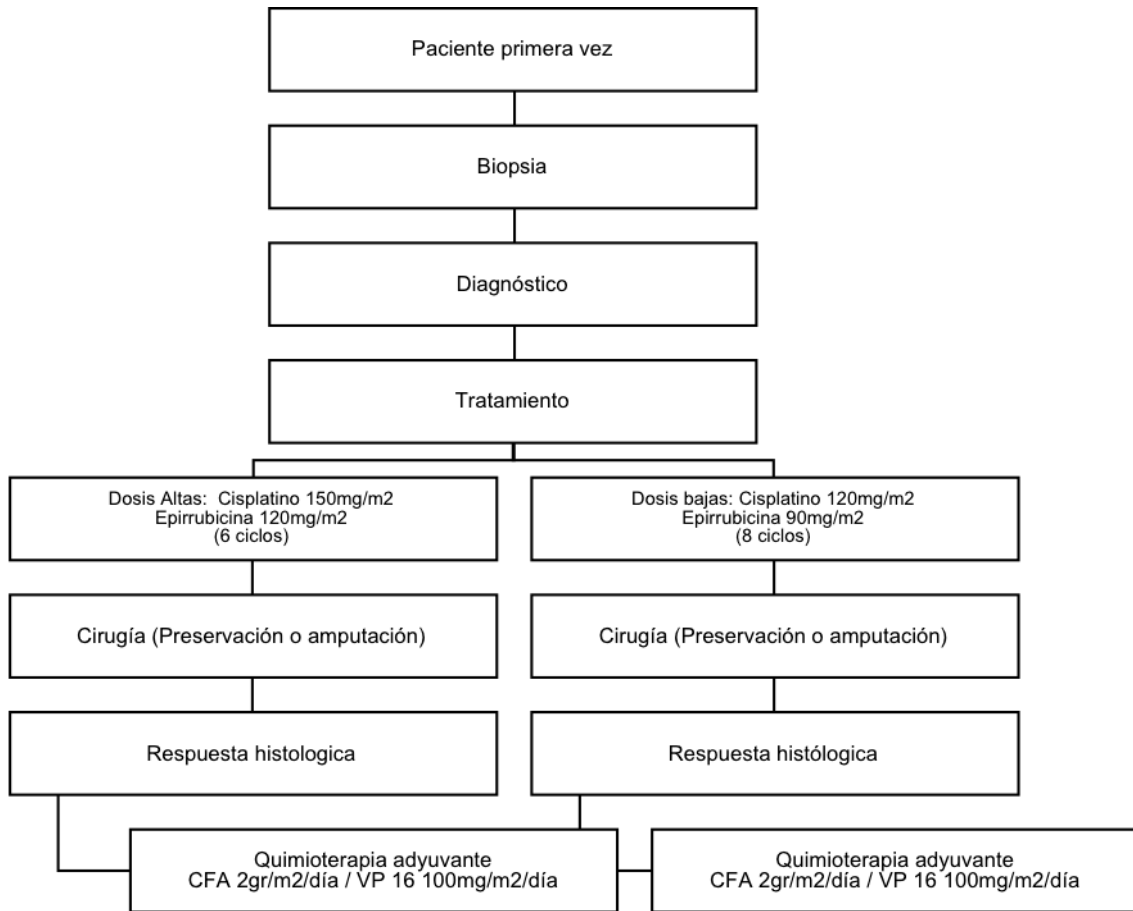
Con respecto a las quimioterapias utilizadas para el tratamiento de osteosarcoma, desde 1990, a nivel mundial, el esquema angular ha sido el uso de: metotrexate, doxorubicina y cisplatino (MAP). Con este esquema de quimioterapia aunada a la cirugía, la supervivencia promedio ha sido del 65%, aunque menor 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 mas etopósido con

ifosfamida) MAPIE (Etoposido 100mg/m², Ifosfamida 300mg/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 sobrevida 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 EIO, con dos drogas: cisplatino a dosis de 120 mg/m² repetido cada dos semanas por ocho ciclos; y epirubicina a dosis de 90 mg/m²sc/d cada cuatro semanas por 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. En otros estudios se han reportados una sobrevida global a 10 años con incremento de la sobrevida 75.6%.



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

Las infecciones asociadas con la cirugía de la extremidad pueden contribuir a un mejor pronóstico. Una cuenta absoluta mayor de linfocitos recuperada después de la quimioterapia se asocia con un incremento en la supervivencia. En efecto, la mejor evidencia de que el sistema inmune está involucrado en una supervivencia mayor, desde hace 20 años se ha estudiado el uso de un compuesto activador de macrófagos de fosfatidil colina + liposomas fosfatidil serina que contienen muramyl tripeptido fosfatidil etanolamina (L-MTP-PE)⁽³¹⁾.

Recientemente, el Children's Oncology Group publicó los resultados de un protocolo de seguimiento a largo plazo con quimioterapia con y sin mifamurtide (muramyl tripeptido liposomal-fosfatidiletanolamina, L-MTP-PE) en donde se reporta una mejoría en la supervivencia global a seis años de 70% con quimioterapia sola a 78% con quimioterapia y L-MTP-PE con un $p=0.03$, lo cual demuestra que

L-MTP-PE probablemente tenga un rol potencial en la mejoría de la supervivencia en pacientes con osteosarcoma^(29,31, 32).

L-MTP-PE un activador inmunomodulador, es un análogo sintético de un componente de la pared celular bacteriana del Bacilo Calmette-Guérin (BCG). L-MTP-PE activa los macrófagos y monocitos como un potente activador de la respuesta inmune^(29,30, 32).

In vitro la activación monocito/macrófago por MTP-PE está relacionado con la regulación positiva de la actividad tumoricida y la secreción de citocinas proinflamatorias incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8, óxido nítrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2), PGD2, son sintetizadas y liberados por las células murina de Kupffer, después de la exposición *In vitro* a MTP-PE.

Además L-MTP-PE induce la expresión de moléculas de adhesión incluyendo linfocitos con función asociada a antígeno 1 (LFA-1), molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y antígeno leucocitario humano (HLA-DR). Todas estas moléculas tienen interacción con células tumorales.

La dosis utilizada se recibe de forma intravenosa en infusión de una hora 2mg/m² por semana por 36 semanas⁽²⁹⁾.

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 quimioterapia recomendada mundialmente (esquema habitual) y otra del mismo esquema con dosis incrementadas sin embargo no hemos logrado incrementar la sobrevida de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la sobrevida global de los pacientes con osteosarcoma con el uso de MTP y este uso tendrá una relación menor de aparición de metástasis pulmonares posterior al diagnóstico?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico en pacientes que recibieron esquema con MTP.

HIPÓTESIS

Los pacientes pediátricos con osteosarcoma no metastásico tratados con altas dosis de cisplatino y epirrubicina más MTP presentarán una sobrevida 10% mayor que los pacientes que no se administró este último.

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 menores de 17 años de edad y con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico.

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 los esquemas referidos, uno con esquema habitual y otro con muramyl tripéptido.
- Diagnosticados y tratados por el durante el periodo 1 diciembre del 2016 al 31 de diciembre del 2017.
- Sin desarrollo de métastasis pulmonares en exámenes de extensión.

Exclusión

- Pacientes enviados con tratamientos previos

Eliminación

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes que hayan perdido la derechohabencia.

Periodo de estudio: 1 diciembre del 2016 al 31 de diciembre del 2017.

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

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

METODOLOGÍA

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron de primera vez en el período comprendido del 1 diciembre del 2016 al 31 de diciembre del 2017 con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico.



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	Edad reportada en el expediente al momento del diagnóstico	Meses	Cuantitativa continua
Sexo	Universal	Se refiere al género de una persona	Género reportado en el expediente al momento del diagnóstico	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
Respuesta de Huvos	Independiente	Porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica al momento del tratamiento local	Porcentaje de necrosis reportado en el reporte de patología después de realizar el tratamiento neo-adyuvante	Grado I < 50%, Grado II 50-89%, Grado III 90-99%, Grado IV 100%	Cualitativa ordinal
Localización	Confusión	Lugar donde se localiza la tumoración	Presencia del tumor en esqueleto axial o en extremidad al momento del diagnóstico	Axial/periférico (Húmero, fémur, tibia, etc.)	Cualitativa nominal
Histología del tumor	Confusión	Diferenciación y tipo	Tipo histológico	Osteoblástico, Fibroblástico,	Cualitativa nominal

		predominante celular de un tejido en su evaluación microscópica	descrito en el reporte de patología	Condroblástico, Telangiectásico, Células pequeñas, Central de bajo grado, Parosteal, Periosteal, Superficial de alto grado	
Niveles séricos Deshidrogenasa láctica	Confusión	Enzima catalizadora localizada en varios tejidos del cuerpo, participa en la producción de energía de las células	Cifra de deshidrogenasa láctica reportada por laboratorio al diagnóstico.	> 400 U/L y < 400 U/L	Cualitativa ordinal
Niveles séricos Fosfatasa alcalina	Confusión	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos fosfatos de nucleótidos, proteínas y alcaloides.	Cifra de fosfatasa alcalina reportada por laboratorio al momento del diagnóstico	> 200 U/L y < 200 U/L	Cuantitativa continua
Sobrevida	Dependiente	Tiempo transcurrido posterior a la fecha de diagnóstico	Meses	Meses	Cuantitativa

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo: se resumieron las características de los pacientes tratados con el esquema de dosis habitual y los pacientes con L-MTP-PE. En las variables cuantitativas se calcularon sus medianas y rangos cuartilares. Para las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias simples y relativas en porcentajes. Se construyeron curvas de Kaplan y Meier para determinar la supervivencia. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20 y se consideró un nivel de significancia estadístico con un valor de p menor a 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al artículo 17 en el numeral 1 de la Ley General de Salud en materia de investigación este protocolo es considerado una investigación sin riesgo, debido a que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de ninguna variable fisiológica, psicológica ni social de los pacientes que participen para el registro y solo se llevará a cabo la revisión de expedientes clínicos.

El registro de los pacientes se apegó al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y de la Declaración de Helsinki, esta investigación se justificó para que la población pediátrica de estudio se beneficie con los resultados del análisis de los datos que se obtuvieron.

BENEFICIO DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD: En esta investigación no existió beneficio individual o directo para los participantes, el beneficio como resultado de la investigación y análisis de los datos son para la sociedad ya que permitió la comprensión biológica y características clínicas de los pacientes con osteosarcoma, generando nuevos enfoques para el diagnóstico, así como el desarrollo en un futuro de terapias más efectivas que mejoren la supervivencia de los pacientes.

BALANCE RIESGO/BENEFICIO: Al ser un estudio sin riesgo, el beneficio para la población a través de la generación de conocimiento se considera favorable.

PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR LA CONFIDENCIALIDAD: Para asegurar la confidencialidad de cada individuo no se publicó en los resultados nombre o número de afiliación.

La información de los participantes se garantizó mediante el resguardo de la información de los pacientes con osteosarcoma, la cuál será únicamente del conocimiento del investigador principal. Los datos de los pacientes durante y posterior a la investigación son confidenciales, de manera que no se podrán identificar en ningún momento.

RESULTADOS

Se reunieron 7 pacientes en total de los cuales 4 (58%) del género masculino y 3(42%) al género femenino con una relación H:M 1.3:1, con un la edad promedio al diagnóstico de 12 años con un rango de 8 a 16 años; la localización más frecuente del osteosarcoma fue fémur un total de 4(57%), húmero 2(28%) pacientes y tibia 1(15%) paciente, el tipo histológico más frecuente fue el osteoblástico con 6(85%) pacientes y 1(15%) paciente con tipo histológico fibroblástico.

Los niveles de DHL por arriba de 400 U/L fue un 4(57%) pacientes y 3(42%) por debajo de 400 U/L con una mediana de 365 U/L dentro de un rango de 294 a 894 U/L, los niveles de FA por debajo de 200 U/L fueron 2(28%) y por encima de 200 U/L fueron 5(71%) con una mediana de 352 U/L en un rango de 164 a 1173 U/L.

En cuanto a la respuesta de Huvos 2 (28%) pacientes fueron grado I, 1(16%) grado II, 2 (28%) grado III y 2 (28%) grado IV.

De los 7 pacientes uno falleció secundario a choque séptico, lo que dio como resultado una supervivencia de 85.7% a un año. Se dio seguimiento por medio de estudios de imagen a nivel pulmonar con tomografía de alta resolución cada 4 meses así como a nivel local con gamagrama para viabilidad tumoral cada 3 a 4 meses.

Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1 y 2.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	Total (n=7)	Porcentaje	Mediana Rango
Género			
Masculino	4	58%	
Femenino	3	42%	
Edad al diagnóstico (años)	12		8-16

Localizacion			
Fémur	4	57%	
Húmero	2	28%	
Tibia	1	15%	
Tipo histológico			
Osteoblástico	6	85%	
Fibroblástico	1	15%	
Condroblástico	0		
Telangiectásico	0		
Células pequeñas	0		
Central de bajo grado	0		
Parosteal	0		
Periostial	0		
Superficial de alto grado	0		
Deshidrogenasa lactica			
< 400 U/L	4	57%	365 (294-894)
> 400 U/L	3	42%	
Fosfatasa Alcalina			
< 200 U/L	2	28%	352 (164-1173)
>200 U/L	5	71%	
Huvos			
I	2	28%	
II	1	16%	
III	2	28%	
IV	2	28%	

Los resultados se expresan en frecuencia absolutas (porcentajes) y medianas (mínimas y máximas)

A continuación se describirán las características de cada paciente:

- Paciente uno: Masculino de 8 años de edad con osteosarcoma osteoblástico en fémur distal izquierdo con DHL en 824 U/L y FA en 549 U/L con una buena respuesta de Huvos grado IV, sin desarrollo de metástasis pulmonares.
- Paciente dos: Femenino de 13 años de edad con tipo histológico osteoblástico en el fémur distal izquierdo con DHL y FA 365 U/DL y 164 U/L correspondientemente con una mala respuesta de Huvos grado II, sin desarrollo de metástasis pulmonares.

- Paciente tres: Femenino de 9 años de edad con FA en 352 U/L y DHL en 355 U/L con localización en fémur distal derecho de histología fibroblástico con mala respuesta de Huvos, grado I, presentó metástasis pulmonares en estudios de seguimiento en el primer control a los 4 meses, se identificó con neutropenia severa así como choque séptico en 3 ocasiones secundario a administración de quimioterapia, falleció por choque séptico a los 11 meses.
- Paciente cuatro: Masculino de 15 años de edad con osteosarcoma osteoblástico en húmero proximal izquierdo con DHL en 525 U/L y FA de 174 U/L con buena respuesta de Huvos, grado III, sin desarrollo de metástasis pulmonares.
- Paciente cinco: Masculino de 14 años de edad con tipo histológico osteoblástico en tibia proximal derecha con FA 451 U/L y DHL 305 U/L, con buena respuesta de Huvos, grado III, sin desarrollo de metástasis pulmonares.
- Paciente seis: Masculino de 16 años de edad con histología osteoblástico en fémur distal izquierdo con DHL 639 U/L y FA 1173 U/L con mala respuesta de Huvos, grado I, presentó metástasis pulmonares en estudios de seguimiento al primer control estudios de imagen, así como neutropenia severa llegando a choque séptico en dos ocasiones posterior a la administración de quimioterapia.
- Paciente siete: Femenino de 13 años de edad con osteosarcoma osteoblástico de húmero proximal derecho, FA 212 U/L y DHL 294 U/L, con buena respuesta de Huvos, grado IV, sin desarrollo de metástasis pulmonares.

Tabla 2. Características específicas de los pacientes

Paciente	Histología	Localización	Huvos	Metástasis
1	Osteoblástico	Fémur	IV	No
2	Osteoblástico	Fémur	II	No
3	Fibroblástico	Fémur	I	Si
4	Osteoblástico	Húmero	III	No

5	Osteoblástico	Tibia	III	No
6	Osteoblástico	Fémur	I	Si
7	Osteoblástico	Húmero	IV	No

Dentro de las reacciones adversas durante la administración del medicamento fueron con más frecuencia escalofríos 4(57%) pacientes, con fiebre presentaron 2(28%) y no reacciones solo 2(28%) de los pacientes, como efecto secundario el más importante se encontró neutropenia 71% y presencia de choque séptico en 2 (28%) pacientes así también en estos mismo dos pacientes se observo el desarrollo de metastásis en el primer control de tomografía a nivel pulmonar.

DISCUSIÓN

A pesar del tamaño de muestra es limitado y pequeño se puede realizar el análisis inicial del primer año de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico que recibieron tratamiento convencional agregando muramiltripéptido se encontró que las características generales fueron la mayoría en la edad adolescentes siendo el primer pico de incidencia acorde a la literatura mundial, en cuanto a la localización el fémur fue la más frecuente en un 57% de los casos; lo cual concuerda con lo reportado mundialmente siendo el sitio más frecuente la metafisis de los hueso largos, con mayor frecuencia del fémur distal en un 49%, tibia proximal en un 26% y el humero proximal en un 10% ^(6,8-10); la histología más frecuente fue la osteoblástica en un 85% como lo describe la Organización Mundial de la Salud que refiere que el osteoblástico se presenta en un 50% de los casos de los convencionales que se caracterizan por la presencia de células pleomórficas con evidencia focal de osteoide; en uno de los paciente (6) ^(9, 11, 12). encontramos cifras elevadas de DHL y FA, encontrando en dicho paciente desarrollo de metástasis pulmonares lo cual es bien establecido internacionalmente ya que cuando se encuentran niveles elevados de DHL el riesgo de enfermedad metastásica es elevado, esta enzima está relacionada con la conversión de lactato y piruvato que es un reflejo de la carga tumoral y se ha demostrado que tiene un significado pronóstico en varios tumores incluidos el osteosarcoma, teniendo una relación directa con la aparición de metástasis pulmonares hasta 8 veces más riesgo cuando sus niveles superan las 400 U/L ⁽⁵⁾; en este estudio se encontró que 2(28%) pacientes tuvieron una respuesta de Huvos grado I considerado también como mal pronóstico siendo este el factor pronóstico independiente más importante ya que dichos pacientes desarrollaron metástasis pulmonares, según Rosen y Huvos en 1979 describieron la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante a base de necrosis en la pieza tumoral resecada como: grado I ningún efecto de la quimioterapia, grado II respuesta parcial con un 50% de necrosis pero con áreas de tumor viables, grado III necrosis mayor al 90% y grado IV con una respuesta total sin presencia de áreas de tumor

viable, considerando con buena respuesta el grado III y IV asociado con mejor sobrevida de los pacientes, en el año 2011 Li, X. et al en una muestra de 44 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma describió la necrosis que en promedio fue del 70% y una relación inversamente proporcional entre necrosis y sobrevida de los pacientes, siendo la sobrevida de 66% en los pacientes con buena respuesta, lo que no se relaciona con la edad, género, tamaño tumoral, localización o esquema de quimioterapia, en este estudio de observo que el 66% de los pacientes tuvo una respuesta mala de necrosis (grado I y II) lo que se puede relacionar como un factor predictivo para el desarrollo de metástasis pulmonares^(5, 12-14, 18, 19, 21).

A nivel internacional la sobrevida del osteosarcoma con enfermedad no metastásica ha mejorado gracias a los esquemas combinados de quimioterapia, sin embargo ha sido un reto mejorarla e internacionalmente se reporta una sobrevida global máxima de 76% sin lograr una sobrevida mayor en estos pacientes debido al número limitado de fármacos a los que presenta respuesta este tipo de tumores y a las múltiples complicaciones asociadas al uso de esquemas intensivos de quimioterapia, es por esto que se han buscado terapias blanco para incrementar en la medida de lo posible la respuesta a tratamiento sin incrementar la toxicidad ⁽⁵⁾.

La terapia blanco se ha convertido en una opción de tratamiento debido a la alta morbilidad y mortalidad asociada a efectos secundarios, la que más se ha utilizado en los últimos 20 años según Meyers es el muramiltripeptido, este estudio reportó a 3 años una sobrevida del 78%, en otro estudio del mismo autor en 2008 se reportó un aumento en la sobrevida del 70% al 78% a 6 años; en el estudio que se realizó en este hospital aun no podemos reportar una sobrevida a largo plazo y confiable por el número de pacientes que se han ingresado así como el tiempo que se ha dado seguimiento siendo de solo 13 meses motivo por el cual se realizó un corte para descripción de los pacientes que han recibido muramiltripeptido hasta el momento ^(29,30, 32).

Cabe mencionar que la mayoría de los estudios donde se reporta el uso de muramiltripeptido lo usa con asociación con ifosfamida y en este hospital se utiliza con esquema de tratamiento de ciclofosfamida, ambos medicamentos son oxafosforinas con el mismo mecanismo de acción, sin embargo la ciclofosfamida nos permite utilizar dosis más altas siendo la sobrevida de los pacientes con enfermedad no metastásica que reciben tratamiento convencional en nuestro hospital es de 76.9%, y en los pacientes en los que se uso el esquema de muramiltripeptido la supervivencia fue de 85.7% a un año, sin embargo el número de pacientes y el tiempo de seguimiento hasta el momento es una limitante que amerita seguimiento y se considera que los pacientes con mala respuesta de Huvos tendrán un deceso a corto plazo ⁽⁵⁾.

Los efectos adversos del muramiltripeptico que se observan en las revisiones son principalmente escalofríos en 89%, fiebre de menos de 8 horas de duración en 85%, nauseas en 57%, vomito en 44%, estreñimiento o diarrea en <20%, dolor, mialgias y artralgias en <15% de la frecuencia, Anderson et al en 2014 reporto como efectos adversos asociados a la administración de medicamentos síntomas generales como fiebre, escalofríos astenia o adinamia, nauseas y vomito en la mayoría de los pacientes así como síntomas mas graves neutropenia febril con una frecuencia del 19% y pirosis en una 5%, y solo el 2% de los pacientes se observo efectos como pericarditis y derrame pleural lo que llevo a concluir que es necesario seguimiento por ecocardiograma así como radiografía de tórax; Meyes PA et al reporta en el 2008 como síntomas igual mas frecuente con fiebre y escalofríos a pesar de premedicación y progresión a nivel pulmonar a pesar de administración de MTP hasta en un tercio de los pacientes; dentro de los pacientes analizados en nuestro hospital se observa con mayor frecuencia fiebre y escalofríos, así como se observo neutropenia severa hasta llegar a choque sépticos en más de una ocasión lo que llevo a estancia en terapia intensiva en dos pacientes; así también llama la atención el desarrollo de metástasis pulmonares en el primer control de estudio de imagen en dos pacientes mismos que se observo la presencia de una respuesta de Huvos desfavorable DHL y FA

elevadas, haciendo hincapié en los factores pronóstico que se tiene en estos valores^(29,30, 32).

Los pacientes incrementaron la sobrevida sin embargo 2 pacientes tuvieron progresión a nivel pulmonar por lo que disminuye la sobrevida, sin embargo los pacientes que se reciben al año es aproximadamente 36 pacientes, por lo que la muestra de no metastásicos es menor a comparación de los metastásicos.

CONCLUSIÓN

El factor de riesgo con más relevancia para el desarrollo de metástasis pulmonares es la respuesta tumoral de Huvos, el muramiltripeptido no previene el desarrollo de metástasis pulmonares si la necrosis fue con mala respuesta, por lo que su uso debe ser limitado solo a pacientes que tengan una buena respuesta de Huvos, como conclusión el empleo de MTP no produce un efecto protector para el desarrollo de metástasis en los niños con osteosarcoma.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

No. Paciente:				
Nombre:				
NSS:		Año del diagnóstico:		
Sexo:		Edad:		
Localización				
DHL		U/L	Fosfatasa Alcalina	U/L
Histología del tumor		Osteoblásico Fibroblástico Condrolástico Telangiectásico Células pequeñas Central de bajo grado Parosteal Periosteal Superficial de alto grado		
Respuesta de Huvos		Grado I	Mala respuesta	
		Grado II		
		Grado III	Buena Respuesta	
		Grado IV		

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Da, Wijers-Koster 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...?. *GAMO*. 2012; 11:293-295.
4. Bernal L, Páez S. Osteosarcoma, experiencia en un hospital de tercer nivel. *GAMO*. 2012; 11:314-318.
5. López E, Rloscovian 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. *GAMO*. 2012; 11:300-305.
6. Pizzo P, Poplack D et al. Osteosarcoma: Biology, Diagnosis, Treatment, and Remaining challenges. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 2011; 34:1015-1044.
7. Buecker P, Genhardt M et al. Osteosarcoma. The Liddy Shriver Sarcoma Initiative. <http://sarcomahelp.org/translate/es-osteosarcoma.html>.
8. Lanzkowsky P. 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. *GAMO*. 2012; 11:306-313.
10. Longhi A, Errani C 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 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 Ca. Tratamiento del osteosarcoma no metastásico. *GAMO*. 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 RC, 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 et al. Utilidad de la resonancia magnética en osteosarcoma. *GAMO*. 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 JS, 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](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. Kosei Ando, Kanji Mori, Dominique Heymann. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma. *Expert opinion Pharmacother*. 2011.
30. Meyers Paul A., J. Chou A, et. Al, Muramyl tripeptide-phosphatidyl ethanolamine encapsulated in liposomes (L-MTP-PE) in the treatment of osteosarcoma. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014. 804:307-321.
31. Anderson P.M., MD, PhD, P. Meyers, MD, E. Kleinerman, MD. Mifamurtide in Metastatic and Recurrent Osteosarcoma: A Patient Access Study With

Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Assessments. *Pediatric Blood cancer*. 2014; 61: 238-244.

32. Meyers Paul A., Schwartz Cindy L., Kralio Mark D., et. Al. Osteosarcoma: The Addition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy Improves Overall Survival- A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 26(4) 633-638.

33. Meyers Paul A., Schwartz Cindy L., Kralio Mark D., et. Al. Osteosarcoma: A randomized, Prospective Trial of the Addition of Ifosfamide and/or Muramyl Tripeptide to Cisplatin, Doxorubicin, and High-Dose Methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 23(9) 2004-2011.