



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 de cisplatino/epirrubicina”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
Oncología Pediátrica

Tesista:

Dr. Jorge Guzmán Domínguez
Residente de Oncología Pediátricas
UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI
gunner_red@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

Ciudad de México

2019



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.



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **13 CI 09 015 192** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **12/12/2014**

DR. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

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

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3603-75

ATENTAMENTE


DR. (A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **30/01/2019**

DR. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA

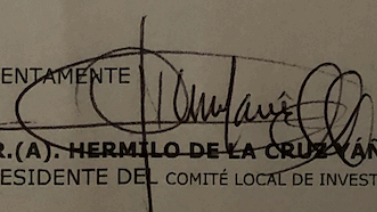
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **Respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma en un hospital de tercer nivel comparando dos dosis de cisplatino/epirrubicina** y con número de registro institucional: **R-2016-3603-75** y que consiste en:

Cambio de coautores
Cambio de alumnos

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE


DR. (A) HERMILO DE LA CRUZ Y ÁÑEZ

PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. ANTECEDENTES.....	7
3. JUSTIFICACIÓN.....	15
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
6. OBJETIVOS.....	16
7. HIPÓTESIS.....	16
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
11. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	17
12. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
14. VARIABLES.....	18
15. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	20
16. ASPECTOS ÉTICOS.....	21
17. RESULTADOS.....	21
18. DISCUSIÓN.....	22
19. CONCLUSIONES.....	25
21. REFERENCIAS.....	26
22. ANEXOS.....	29

RESUMEN

Antecedentes: El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente. Tiene una sobrevida reportada de 60% en enfermedad localizada y 20% en enfermedad metastásica. El factor independiente más importante para el pronóstico es la respuesta de Huvos. Se desconoce si las altas dosis de drogas empleadas como quimioterapia neoadyuvante influyen en un mayor grado de respuesta histológica.

Objetivo: Determinar la asociación entre la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante y las altas dosis de cisplatino y epirrubicina utilizadas para el tratamiento de pacientes pediátricos con osteosarcoma, en comparación con dosis convencionales.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de una Cohorte, retrospectivo; se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años con diagnóstico de osteosarcoma, diagnosticados y tratados por el servicio de Oncología de la Unidad médica de alta especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el período comprendido de enero 2012 a diciembre del 2018.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central media y mediana; medidas de dispersión valor máximo y mínimo. Para la búsqueda de asociación entre variables se utilizó Chi².

Resultados: Se incluyeron 125 pacientes, de estos 68 fueron masculinos y 57 femeninos con una proporción hombre mujer de 1.19:1. La edad media al diagnóstico fue de 12 años con un rango entre 4 a 17 años. La localización 85 femur, 22 de tibia y 18 de húmero, en 72 se realizó preservación y en 53 amputación. 52 tuvieron enfermedad metastásica. La respuesta histológica de Huvos fue la siguiente: Bueno en 35 pacientes y Mala 90. Se determinó una

supervivencia de 70% en aquellos pacientes con mala respuesta histológica a quimioterapia y en aquellos con buena respuesta 80% sin una diferencia estadísticamente significativa con una p : 0.14.

Conclusiones: No hay diferencia entre administrar dosis altas o bajas en cuanto a la respuesta de Rosen o sobrevida. Las metastasis pulmonares siguen siendo el factor pronostico mas importante en osteosarcoma. Se encontró una mejor sobrevida en aquellos con buena respuesta histologica, comparada con aquellos pacientes con mala respuesta histológica, aunque no estadísticamente significativa con una p : 0.14.

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

ANTECEDENTES

Los tumores óseos representan entre el 5 y 10% de las neoplasias en la infancia, 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 (Gill, Ahluwalia, Geller, & Gorlick, 2013) (Martins-Neves, y otros, 2016) (Matínez- Cedillo, 2012) (Bernal-Casseres & Páez-Aguirre, 2012) (Phillip A. Pizzo 2015).

Tiene una distribución bimodal, el primer pico en la segunda década de la vida, raro antes de los 5 años, el segundo pico es arriba de los 60 años. 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. En Estados Unidos se reportan 400 casos por año en menores de 20 años y en México se reporta una incidencia de 2 a 3.5 casos por millón por año y una mortalidad de 2.57 por millón de defunciones de acuerdo al último registro del Instituto Mexicano del Seguro Social (López-Aguilar, y otros, 2012) (Gorlick, y otros, 2011) (Buecker, Gebhardt, & Weber, 2005).

Se presenta con más frecuencia en las metáfisis de los huesos largos, ya que tienen un crecimiento acelerado, los sitios más frecuentes son fémur distal 23%, tibia proximal 23%, húmero proximal 10% (Gill, Ahluwalia, Geller, & Gorlick, 2013) (Gorlick, y otros, 2011) (Malignant bone tumors, 2011) (Palomo-Colli, y otros, 2012) (Longhi, Errani, De Paolis, Mercuri, & Bacci, 2006).

La presentación clínica más común es el dolor, sin embargo, no es el primer síntoma, generalmente aparece posterior a un ejercicio extenuante o traumatismo y progresa con el tiempo, incrementa por la noche. La inflamación, aumento de

volúmen y limitación funcional aparecen tardíamente. Pueden ocurrir fracturas en sitios patológicos de un 5 a 10% al momento del diagnóstico. Otros síntomas son incremento de la temperatura y eritema local, red venosa colateral. Puede haber síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, astenia y adinamia (Bernal-Casseres & Páez-Aguirre, 2012) (Longhi, Errani, De Paolis, Mercuri, & Bacci, 2006) (Palomo-Colli, y otros, 2012) (Majó, Cubedo, & Pardoc, 2010).

Los estudios de imagen iniciales para el diagnóstico son la radiografía simple del sitio afectado, en dos proyecciones longitudinales y comparativa, se observa destrucción ósea, reacción perióstica, producción de matriz osteoide, Triángulo de Codman y afección a tejidos blandos. Debido a que al diagnóstico el 20% presentan metástasis pulmonares macroscópicas, una radiografía simple de tórax puede ser de utilidad, pero la Tomografía de tórax de alta resolución es más sensible para la detección de estas. La resonancia magnética de la extremidad se realiza para determinar el involucro a partes blandas y al paquete neurovascular y la tomografía contrastada de la extremidad para determinar la extensión intra y extraósea (Bernal-Casseres & Páez-Aguirre, 2012) (Palomo-Colli, y otros, 2012) (Longhi, Errani, De Paolis, Mercuri, & Bacci, 2006).

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 (Bernal-Casseres & Páez-Aguirre, 2012) (Palomo-Colli, y otros, 2012) (Majó, Cubedo, & Pardoc, 2010).

Los factores de mal pronóstico en los pacientes con osteosarcoma son: histología telangiectásico, la localización en esqueleto axial, tumores que envuelven el periostio y dos o más estructuras adyacentes, pacientes menores de 10 años o mayores de 20 años, DHL elevada al diagnóstico, niveles elevados de fosfatasa alcalina. El factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico, los pacientes con enfermedad metastásica tienen un pronóstico desfavorable, con sobrevida entre 10-30% a 5 años. En 1976 se dio a conocer por Rosen y Huvos el grado de necrosis en el espécimen quirúrgico, como factor de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y se clasifica en cuatro grados de acuerdo a la necrosis: Grado I (menor 50%), grado II (51-89%), grado III (90-99%), grado IV (100%), considerándose como buena respuesta grado III y IV, hasta la fecha la respuesta de Huvos se considera el factor pronóstico independiente más importante (López-Aguilar, y otros, 2012) (Anderson, 2016).

Un porcentaje de necrosis del 90% o mayor se correlaciona con una sobrevida a 5 años del 75 al 90%; un porcentaje de necrosis menor al 90% tienen una sobrevida del 20 al 60% a 5 años (Borys, y otros, 2012).

En la actualidad los protocolos de tratamiento están basados en el uso de quimioterapia neoadyuvante (previo al tratamiento local que es la cirugía), seguida de la cirugía del tumor primario y quimioterapia adyuvante (posterior a tratamiento local) (Leal-Cavazos, 2012).

La cirugía es la piedra angular, pero no garantiza la cura del paciente, en 1970 los pacientes solo se trataban con la amputación de la extremidad y radioterapia, sin embargo, se reportaba una sobrevida a 5 años del 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 (Longhi, Errani, De Paolis, Mercuri, & Bacci, 2006) (Majó, Cubedo, & Pardoc, 2010).

En 1978 Rosen introdujo la quimioterapia neoadyuvante, el objetivo de esta era disminuir el volumen del tumor y así poder evaluar la respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria. El estudio histopatológico se efectúa a las piezas quirúrgicas, posterior a la preservación o amputación de la extremidad; primero se revisa la pieza quirúrgica para determinar los márgenes quirúrgicos, estos se clasifican como adecuados si son anchos y radicales; o inadecuados se encuentran intralesionales o contaminados. Posteriormente las piezas se dividen en bloques, se enumeran y fotografían. Después se cortan y se examinan para evaluar los efectos de la quimioterapia; y se clasifica dentro de cuatro grupos, propuestos por Huvos, de acuerdo al porcentaje de necrosis como efecto del uso de quimioterapia neoadyuvante (Palomo-Colli, y otros, 2012) (Longhi, Errani, De Paolis, Mercuri, & Bacci, 2006) (Leal-Cavazos, 2012) (Bacci, y otros, 2005) (Picci, Bacci, Campanacci, Gasparini, & Pilotti, 1985) (ROSEN, y otros, 1982).

Grado	Necrosis	Rango %
I	Nula o mínima	0-49%
II	Necrosis extensa más 10% de tumor viable	50-89%
III	Necrosis extensa menos del 10% de tumor viable	90-99%
IV	Necrosis completa	100%

Tabla 1. Grado histológico del efecto de la quimioterapia neoadyuvante en osteosarcoma (Palomo-Colli, y otros, 2012) (Palomo-Colli, Castellanos-Toledo, Peña-del Castillo, Juárez-Villegas, & Zapata-Tarrés, 2012).

La introducción de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante mejoró la sobrevida de menos del 20% a más del 60%. Además de incrementar las cirugías de preservación de extremidad, de un 20% a un 90%, disminuyendo el porcentaje de amputaciones (Longhi, Errani, De Paolis, Mercuri, & Bacci, 2006) (Bacci, y otros, 2005).

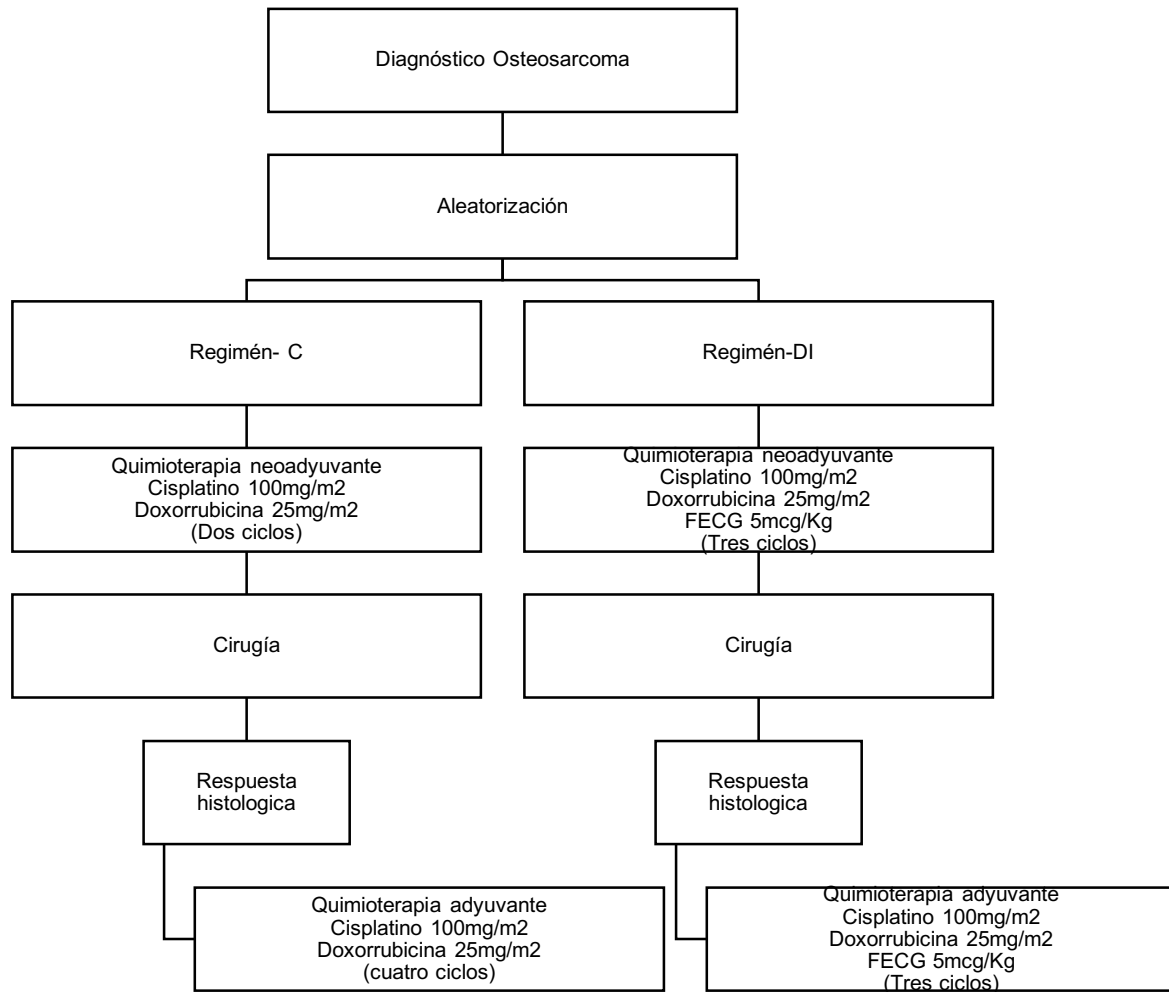
Desde 1990, a nivel mundial, los protocolos de tratamiento de osteosarcoma han estado compuestos por tres fármacos metotrexate, doxorubicina y cisplatino (MAP); en algunas ocasiones se agrega ifosfamida o etopósido al manejo dependiendo de la respuesta de Huvos. Se utiliza el Metotrexate a dosis altas 12g/m² (Dosis máxima 20g) en infusión de 4 horas de duración; Doxorubicina 75mg/m² por ciclo, dividido en 2 o 3 días; Cisplatino a 120mg/m² en 1 o dos días. Con este esquema de quimioterapia se ha reportado una sobrevida en enfermedad localizada del 65%. En pacientes con metástasis la sobrevida se reduce al 30-35% (Gill, Ahluwalia, Geller, & Gorlick, 2013).

Actualmente a nivel mundial se emplea el esquema de tratamiento EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Studies), desarrollado por grupos europeos y americanos dedicados al estudio del osteosarcoma (COG, grupo escandinavo SSG, grupo alemán COSS y EOI). Este estudio se desarrolló del 2005 al 2011. El tratamiento comprende quimioterapia neoadyuvante con metotrexate 12g/m² (M), doxorubicina 75mg/m² (A) y cisplatino 120mg/m² (P), la cirugía se realiza después de dos ciclos de quimioterapia con el esquema MAP. De acuerdo a

la respuesta histológica se elige la quimioterapia adyuvante a seguir, buena respuesta histológica se considera con un porcentaje de necrosis mayor al 90% y mala respuesta histológica un porcentaje de necrosis menor al 90%. Los pacientes con buena respuesta continuaron con esquema MAP por seis semanas o MAP más interferón 0.5-1.0u/kg/semana por 24 meses. Los pacientes con mala respuesta recibieron MAP o MAPIE (Ifosfamida 300mg/m², Etoposido 100mg/m²). Se reportó una sobrevida libre de enfermedad a tres años del 74% en grupo de pacientes tratados con MAPIE, de los que recibieron MAP + Interferón se reportó una sobrevida libre de enfermedad a tres años del 77% (Whelan, y otros, 2014) (Mora, 2007).

Otro esquema de tratamiento empleado a nivel mundial es el EOI (European Osteosarcoma Intergroup), tiene dos opciones de tratamiento. Régimen C se compone de seis ciclos cada tres semanas, con dos drogas cisplatino (100mg/m²) en infusión de 24 hrs y doxorubicina (25mg/m²) en infusión de 4 horas, los días 2 y 3. A los dos o tres ciclos se realiza la cirugía. Régimen DI consiste en seis ciclos con las mismas dosis de cisplatino cada dos semanas, además de factor estimulante de colonia de granulocitos (5mcg/kg/día) del día 4-3 de cada ciclo, la cirugía se realiza entre el ciclo tres y cuatro. La buena respuesta histológica (más 90% de necrosis tumoral) se observó en un 36% en los pacientes tratados con el Régimen-C% y en un 50% en los tratados con el 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%. La sobrevida a 5 años de acuerdo al Régimen-C fue 55% y con el Régimen-DI 58% (Lewis, y otros, 2007).

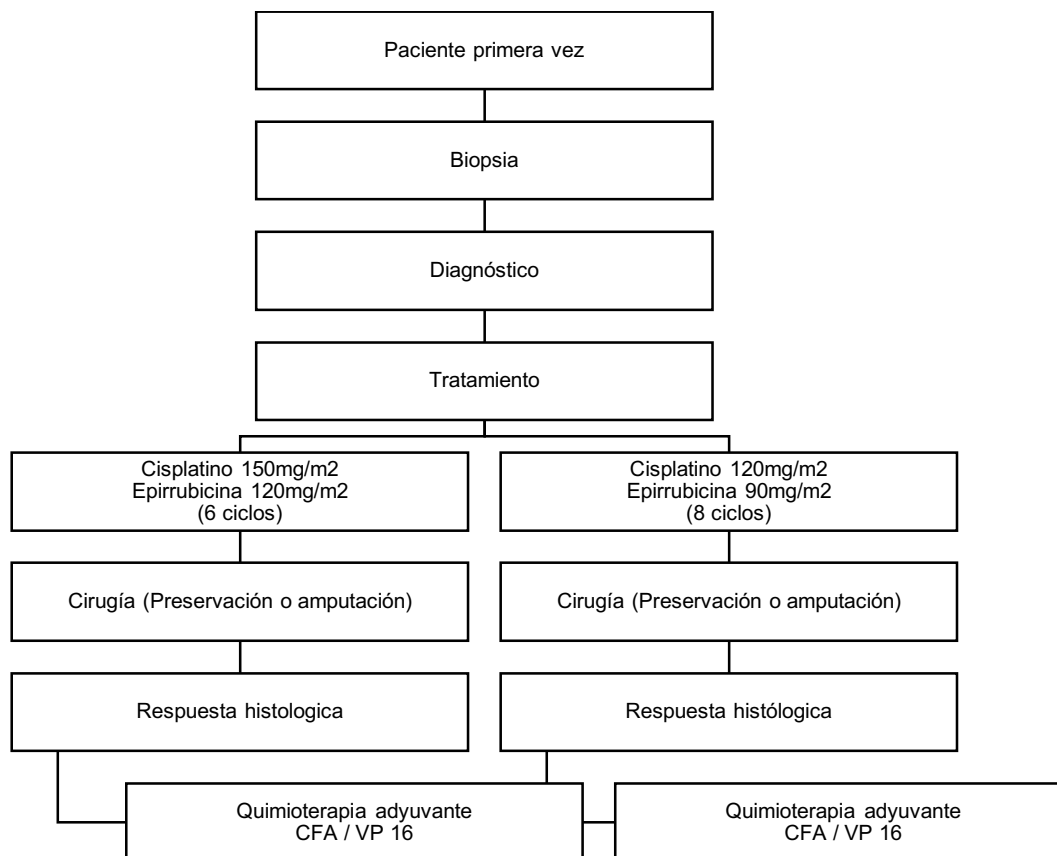
Cuadro 1. Algoritmo de esquema de tratamiento European Osteosarcoma Intergroup (EOI) (Lewis, y otros, 2007).



En nuestro hospital históricamente se utiliza esquema de tratamiento de acuerdo al protocolo EIO, se emplean dos drogas: cisplatino a dosis de 120 o 150mg/m²sc/día, repetido cada dos semanas por seis u ocho ciclos dependientes de la dosis; y epirrubicina a dosis de 90 o 120mg/m²sc/día cada cuatro semanas por tres o cuatro ciclos, posteriormente se realiza la cirugía de preservación o amputación de la

extremidad; en este momento se realiza el estudio de la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante, y se continua con quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida y etopósido hasta completar 10 ciclos, independientemente la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante. En el hospital se realizó un estudio que abarco un periodo de 10 años (2000-2010), en el cual se reportó una sobrevida global a un año del 40% y del 20% a cinco y diez años; las dosis de los fármacos empleadas en este periodo de tiempo eran menores a las utilizadas actualmente, Cisplatino 120mg/m² y Epirrubicina 90mg/m². En este estudio no se reportó la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante. (López-Aguilar, y otros, 2012)

Cuadro 2. Algoritmo de esquema de tratamiento UMAE Pediatría CMN Siglo XXI.



JUSTIFICACIÓN

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente, sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento la sobrevida continúa siendo baja, reportándose en 60% en pacientes con enfermedad localizada y del 20% en pacientes con enfermedad metastásica. Diversos factores se asocian a un mal pronóstico entre los que se encuentran la histología (Telangiectásico), localización en esqueleto axial, pacientes menores a 10 años o mayores a 20 años, niveles elevados de DHL y fosfatasa alcalina al momento del diagnóstico, la extensión de la enfermedad, el factor independiente más importante es el grado de respuesta histológica posterior al uso de quimioterapia preoperatoria. Es importante conocer si las altas dosis de las drogas empleadas como quimioterapia neoadyuvante influyen en un mayor grado de respuesta histológica en pacientes pediátricos con osteosarcoma, para lo cual es de suma importancia comparar la respuesta histológica presentada en los pacientes pediátricos con osteosarcoma tratados con dosis convencionales de quimioterapia con aquellos tratados a dosis altas y determinar la dosis a usar en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar en los avances del tratamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma, continúan con una baja sobrevida, se han asociado diversos factores a un pronóstico desfavorables, siendo el factor pronóstico independiente más importante la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante o respuesta de Huvos pero no se ha descrito si existe una relación entre las dosis de los medicamentos empleados en el tratamiento neoadyuvante y esta respuesta.

¿El uso de dosis altas de cisplatino y epirrubicina se asocia con un grado más alto de la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma, comparado con el uso dosis convencionales?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Determinar la asociación entre la respuesta histologica al tratamiento neoadyuvante y las altas dosis de cisplatino y epirrubicina utilizadas para el tratamiento de pacientes pediátricos con osteosarcoma, en comparación con dosis convencionales.

HIPÓTESIS

Los pacientes pediátricos con osteosarcoma tratados con altas dosis de cisplatino y epirrubicina se asocian con respuesta histológica mayor que los tratados con dosis convencionales de cisplatino y epirrubicina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó el estudio en la Unidad médica de alta especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Población de estudio: Todos los pacientes menores de 17 años con diagnóstico de Osteosarcoma, diagnosticados y tratados por el servicio de Oncología de la Unidad médica de alta especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el período comprendido de enero 2009 a diciembre del 2019.

Tipo de estudio: Estudio de una cohorte, retrospectivo

Criterios de selección

- Criterios de inclusión

Pacientes menores de 17 años con diagnóstico de osteosarcoma, diagnosticados y tratados por el servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Pacientes con expediente clínico completo

Pacientes que cuenten con reporte histopatológico de la respuesta de necrosis a la quimioterapia.

Pacientes que hayan concluido esquema de tratamiento con cisplatino/epirrubicina.

- Criterios de exclusión

Pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante en este hospital

Tamaño de la muestra: Se realizará muestreo por conveniencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo: para variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central media y mediana y como medidas de dispersión valor máximo y mínimo.

Para el análisis inferencial para buscar asociación entre variables se utilizó Chi², Kaplan Meier

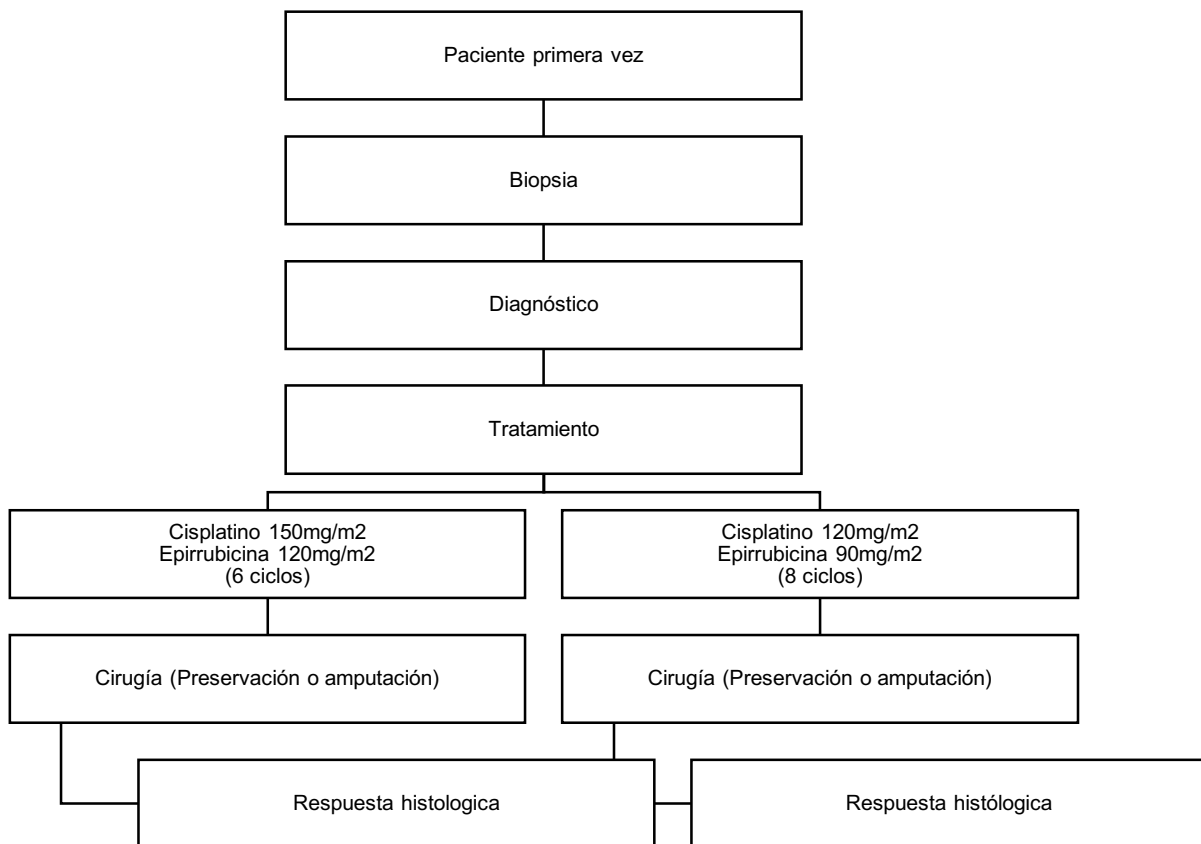
VARIABLES

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	Dependiente	Porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica al momento del tratamiento local (Grado I menor 50%,	Porcentaje de necrosis reportado en el reporte de patología después de	Grado I, Grado II, Grado III y Grado IV	Cualitativa ordinal

		Grado II 50-89%, Grado III 90-99%, Grado IV 100%) (Grado I y II mala respuesta a tratamiento, grado III y IV buena respuesta a tratamiento)	realizar el tratamiento neoadyuvan te		
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)	Cualitativ a nominal
Metástasis al diagnóstico	Confusión	Extensión discontinua de un tumor a territorio más o menos alejado de la neoplasia primaria.	Presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico	Presente Ausente	Cualitativ a nominal
Quimioterapia utilizada	Independiente	Modalidad terapéutica empleada para el tratamiento del cáncer.	Esquema de quimioterapia a neoadyuvan te utilizado ya sean dosis convencion ales o dosis altas	Dosis altas: Cisplatino 150mg/m2 Epirubicina 120mg/m2 Dosis convencionales: Cisplatino 120mg/m2 Epirubicina 90mg/m2	Cualitativ a nominal

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma en el periodo comprendido de enero 2009 a diciembre 2019, que hayan terminado esquema de tratamiento con cisplatino y epirrubicina; se registró la edad, sexo, respuesta histológica de necrosis a la quimioterapia neoadyuvante, localización de la lesión, metástasis, grado de necrosis, esquema de quimioterapia utilizado (dosis habituales o altas dosis) y meses de sobrevida; estos datos se anotaron en el programa de SPSS para su análisis estadístico y sus resultados se plasmaron en el presente trabajo de investigación.



ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue aprobado por el comité local de ética e investigación de salud el día 12 de Enero del 2016, con número de registro R-2016-3603-75 y enmienda el día 11 de Enero de 2019 con N° 3603.

RESULTADOS

El presente estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad Médica Hospital de Pediatría “Frenk Freud” Centro Médico Nacional S.XXI en el periodo comprendido de enero de 2009 a enero de 2019, se identificaron 130 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma de los cuales se incluyeron 125 los cuales contaban con las características solicitadas para el estudio y expediente completo para su análisis, de estos, 68 (54.4%) pacientes fueron masculinos y 57 (45.6%) femeninos con una relación hombre mujer de 1.19:1. La edad media al diagnóstico fue de 12 años con un rango entre 4 a 17 años (tabla 1).

En cuanto a la localización 85 (68%), 22 (17.6%) de tibia y 18 (14.4%) de húmero, con respecto al tipo de cirugía en 72(57.6%) pacientes se realizó preservación y en 53 (42.4%) amputación. 52(41.6%) pacientes tuvieron enfermedad metastásica, el restante 58.4% (73 pacientes) no presentaban metástasis al momento del diagnóstico. La respuesta histológica de Huvos fue la siguiente: Bueno > o = a 91% (35 (28%) y Mala <90 (90 (72%)) (tabla 1).

De los 125 pacientes 63(50.4%) recibieron dosis altas de cisplatino y 62 (49.6%) dosis bajas, de los pacientes que recibieron las dosis altas 41 (65%) presentaron una mala respuesta de Huvos y 22 (35%) una buena respuesta, de aquellos que recibieron dosis bajas 49 (79%) presentaron una mala respuesta y 13 (20.9%) una buena respuesta, sin ser estadísticamente significativo con una p : 0.062 (tabla 2)(gráfica 2).

DISCUSION

Realizamos un estudio para comparar la respuesta histológica presentada en la pieza quirúrgica de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma. Nuestros hallazgos en cuanto a las características de los pacientes fueron los siguientes.

El osteosarcoma se presenta con una distribución bimodal, presentando el primer pico durante la segunda década de la vida lo cual concuerda perfectamente con la edad de presentación de los pacientes en nuestra unidad en donde se presentó con una media de edad de 12 años, aunque el rango de edad es amplio.

Encontramos que se presentan predominantemente en el género masculino como lo reportado en la literatura mundial en donde se refiere una relación hombre: mujer de 1.3:1, en nuestro estudio fue de 1.19:1, siendo masculinos 54.4% el restante en femeninos (tabla 1).

Gill y colaboradores reportaron una frecuencia de osteosarcoma del 23% en fémur distal, 23% en tibia proximal y 10% en húmero; en nuestro estudio el sitio de mayor frecuencia fue a nivel de fémur con un porcentaje del 68%, tibia 16.8% y húmero 15.2% (tabla 1).

Internacionalmente se reporta que el 10% al 20% de los pacientes se presentan con metástasis pulmonares macroscópicas al momento del diagnóstico (tabla 1). En la Unidad el 41.6% de los pacientes estudiados presentan enfermedad metastásica al diagnóstico lo cual es probablemente debido a que se trata de un Centro de Referencia Nacional de tumores óseos en donde se reciben casos procedentes de toda la República incluyendo poblados en los que se tiene poco acceso a la atención de tercer nivel de forma inmediata y por lo cual es posible que los pacientes progresen a un estadio avanzado de la enfermedad. La extensión de la enfermedad es uno de los factores pronósticos de más relevancia para las pacientes con osteosarcoma.

El factor pronóstico independiente más importante en los pacientes con osteosarcoma es la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante o Rosen y Huvos (1976), en donde se evalúa la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante mediante la necrosis tumoral encontrada en el tumor resecado, considerando una buena respuesta un porcentaje de necrosis mayor a 90% y se correlaciona con una supervivencia a 5 años del 75-90%, por otro lado un grado de necrosis menor a 90% tienen una supervivencia a 5 años de 20-60%; en el estudio de Rosen se demostró el efecto benéfico que tiene el uso de quimioterapia preoperatoria en el grado de supervivencia en los pacientes con osteosarcoma. Se han realizado múltiples estudios basados en esta clasificación:

Ferrari y colaboradores en el 2001 en el instituto Rizzoli realizaron un estudio en 300 pacientes para identificar factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad en niños con osteosarcoma, encontraron una buena respuesta histológica a la quimioterapia primaria de manera positiva con una mayor supervivencia ($p=0.014$).

De igual manera Whelam y colaboradores en el 2014 en el estudio EURAMOS-1 determinaron el efecto que tiene la quimioterapia postoperatoria (adyuvante) sobre la supervivencia, basándose en la respuesta histológica, se determinó una buena respuesta histológica en el 50% de los pacientes estudiados los cuales tuvieron una mayor supervivencia a 5 años; también evaluaron el uso de terapia de mantenimiento en pacientes con buena respuesta histológica y la intensificación en aquellos con mala respuesta de Rosen.

Por lo anterior, en nuestro estudio clasificamos a nuestros pacientes de acuerdo al grado de necrosis y determinamos que el 28% de ellos tienen una respuesta histológica buena y el 72% mala respuesta histológica posterior a quimioterapia (tabla 1).

Finalmente, el 50.4% de nuestros pacientes recibieron dosis altas de cisplatino y el 65% de ellos tuvieron una mala respuesta y sólo el 35% buena respuesta histológica; por otro lado al 49.6% restante de todos nuestros pacientes se les administró dosis bajas de cisplatino, de los cuales el 79% presentaron mala

respuesta vs el 20.9% buena respuesta. Lo anterior sin una diferencia estadísticamente significativa con una p : 0.062 (tabla 2) (Gráfica 1).

Edward A. y colaboradores demostraron el perfil de efectos adversos del cisplatino, y por el momento las estrategias de prevención para aliviar la insuficiencia renal debida al tratamiento son menos conocidas, se ha postulado el uso de hidratación con manitol durante varios años para aliviar la toxicidad asociada con esta terapia, sin embargo, los resultados no han sido convincentes.

Otro efecto adverso de gran importancia y subestimada es la ototoxicidad secundaria a CDDP, esta se manifiesta como una hipoacusia sensorineural que puede ser severa y profunda, se ha demostrado con audiometría de alta frecuencia que con una dosis de 150 a 220 mg/m², el 100% de los pacientes presenta algún grado de deterioro auditivo, no hay cura o tratamiento preventivo disponible hasta el momento; Fabián Rubio M y colaboradores (2014), utilizaron n-acetilcisteína en su estudio, reportando un efecto beneficioso para la prevención de la ototoxicidad sin resultados concluyentes.

Como ya se mencionó se han reportado diversos efectos tóxicos relacionados con el cisplatino, más aun si se tratan de dosis elevadas, en nuestro estudio no encontramos diferencia entre ambas dosis por lo cual consideramos que es importante disminuir dosis de quimioterapia para evitar dichos efectos deletéreos ya que nuestra respuesta tumoral es similar.

También consideremos que se debería ampliar el presente estudio en un futuro o realizar otros estudios para determinar los efectos adversos que se encontraron en los pacientes tratados con ambas dosis de platino y realizar una determinación aun más fidedigna.

CONCLUSIONES

- No se encontró diferencia significativamente estadística entre administrar dosis altas o bajas de cisplatino/epirrubicina.
- Las metastasis pulmonares siguen siendo el factor pronóstico más importante en osteosarcoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Leal-Cavazos, C. A. (2012). Tratamiento del osteosarcoma no metastásico. 11(5).

Lewis, I. J., Nooij, M. A., Whelan, J., Sydes, M. R., Grimer, R., Hogendoorn, P. C. Taminiau, A. H. (2007). Improvement in Histologic Response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase iii trial of the european osteosarcoma intergroup. 99.

Longhi, A., Errani, C., De Paolis, M., Mercuri, M., & Bacci, G. (2006). Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: State of the art. 32.

López-Aguilar, J. E., Rioscovian-Soto, A. P., Ponce de León-Herrera, A., Aguilar-Román, B., Cortés-Mercado, L., Siordia-Reyes, G., & Sepúlveda-Vildósola, A. C. (2012). Factores pronósticos y sobrevida en niños con sacoma osteogénico Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. 11(5).

Anderson, M. E. (2016). Update on Survival in Osteosarcoma. (47).

Bacci, G., Longhi, A., Fagioli, F., Briccoli, A., Versari, M., & Picci, P. (2005). Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy. 41.

Bacci, G., Mercuri, M., Longhi, A., Ferrari, S., Bertoni, F., Versari, M., & Picci, P. (2005). 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. 2005(41).

Bernal-Casseres, L. E., & Páez-Aguirre, S. F. (2012). Osteosarcoma, experiencia en un hospital de tercer nivel. 11(5).

Borys, D., Canter, R. j., Hochc, B., Martinez, S. R., Tamurian, R. M., Murphy, B., Horvai, A. (2012). P16 expression predicts necrotic response among patients with osteosarcoma receiving neoadjuvant chemotherapy. (43).

Buecker, P. J., Gebhardt, M., & Weber, K. (2005). Liddy Shriver Sarcoma Initiative. Recuperado el 26 de Junio de 2016, de Liddy Shriver Sarcoma Initiative: <http://sarcomahelp.org/translate/es-osteosarcoma.html>

Gill, J., Ahluwalia, M. K., Geller, D., & Gorlick, R. (2013). New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacology & Therapeutics*, 137, 89-99.

Gorlick, R., Bielack, S., Teot, L., Meyer, J., Randall, L. R., & Marina, N. (2015). Osteosarcoma: Biology, Diagnosis, Treatment, and Remaining challenges. En P. A. Pizzo, & D. G. Poplack, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

McTiernan, A., Jinks, R. C., Sydes, M. R., Uscinska, B., Hook, J. M., Van Glabbeke, M., Whelan, J. S. (2011). 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. (48).

Malignant bone tumors. (2011). En P. Lanzkowsky, Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Burlington: Elsevier.

Majó, J., Cubedo, R., & Pardoc, N. (2010). Treatment of Osteosarcoma. A Review. 5(54).

Martins-Neves, S. R., Paiva-Oliveira, D. I., Wijers-Koster, P. M., Abrunhosa, A. J., Fontes-Ribeiro, C., Bovée, J. V., . . . Gomes, C. M. (2016). Chemotherapy induces stemness in osteosarcoma cells through activation of WNT-B-catenin signaling. 370.

Matínez- Cedillo, J. (2012). Osteosarcoma. Logros de la quimioterapia adyuvante ¿Después de 25 años... ha algo nuevo...? 11(5).

Mora, J. (2007). Cure4kids. Obtenido de Oncopedia: [Http://www.cure4kids.org](http://www.cure4kids.org)

Palomo-Colli, M. Á., Castellanos-Toledo, A., Peña-del Castillo, H., Juárez-Villegas, L. E., & Zapata-Tarrés, M. (2012). Utilidad de la resonancia magnética en osteosarcoma. 11(5).

Palomo-Colli, M. Á., Peña-del Castillo, H., Juárez-Villegas, L. E., Lezama-del Valle, P., Cortés-Rodríguez, R., & Zapata-Tarrés, M. (2012). Resultados del ratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital infantil de México Federico Gómez. 11(5).

Picci, P., Bacci, G., Campanacci, M., Gasparini, M., & Pilotti, S. (1985). Histologic evaluation of necrosis in Osteosarcoma induced by chemotherapy. 56.

ROSEN, G., CAPARROS, B., HUVOS, A. G., KOSLOFF, C., NIRENBERG, A., CACAVIO, A.URBAN, C. (1982). Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. 49.

Souhami, R. L., Craft, A. W., Van der Eijken, J. W., Nooij, M., David, S., Bramwell, V. H. Machin, D. (1997). Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. 350.

Whelan, J., Bielack, S. S., Marina, N., Smeland, S., Jovic6, G., Hook, J. M. Dhooge, C. (2014). EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. 26.

Zhang Ya, He Zewei, Duran Yanping, Does intensified chemotherapy increase survival outcomes of osteosarcoma patients? A metaanalysis (2018) 54-60.

Ya Zhang, Jingqing Yang , Na Zhao , Cao Wang , Santosh Kamar Progress in the chemotherapeutic treatment of osteosarcoma (Review) ONCOLOGY LETTERS 16: 6228-6237, 2018.

Noah Federman, William Tap, ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA European Oncology & Haematology, 2011;7(3):183-7

Katherine P Morgan, Larry W Buie, Scott W Savage. The Role of Mannitol as a Nephroprotectant in Patients Receiving Cisplatin Therapy. January 31, 2012

Edward A. Hartshorn, Ajay J. Anand, Baquar Bashey Newer Insights into Cisplatin Nephrotoxicity.

Fabián Rubio M., Mariela Torrente A. Efecto otoprotector de N acetilcisteína en pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Rev Hosp Clín Univ Chile 2015; 26: 19 - 23

ANEXOS

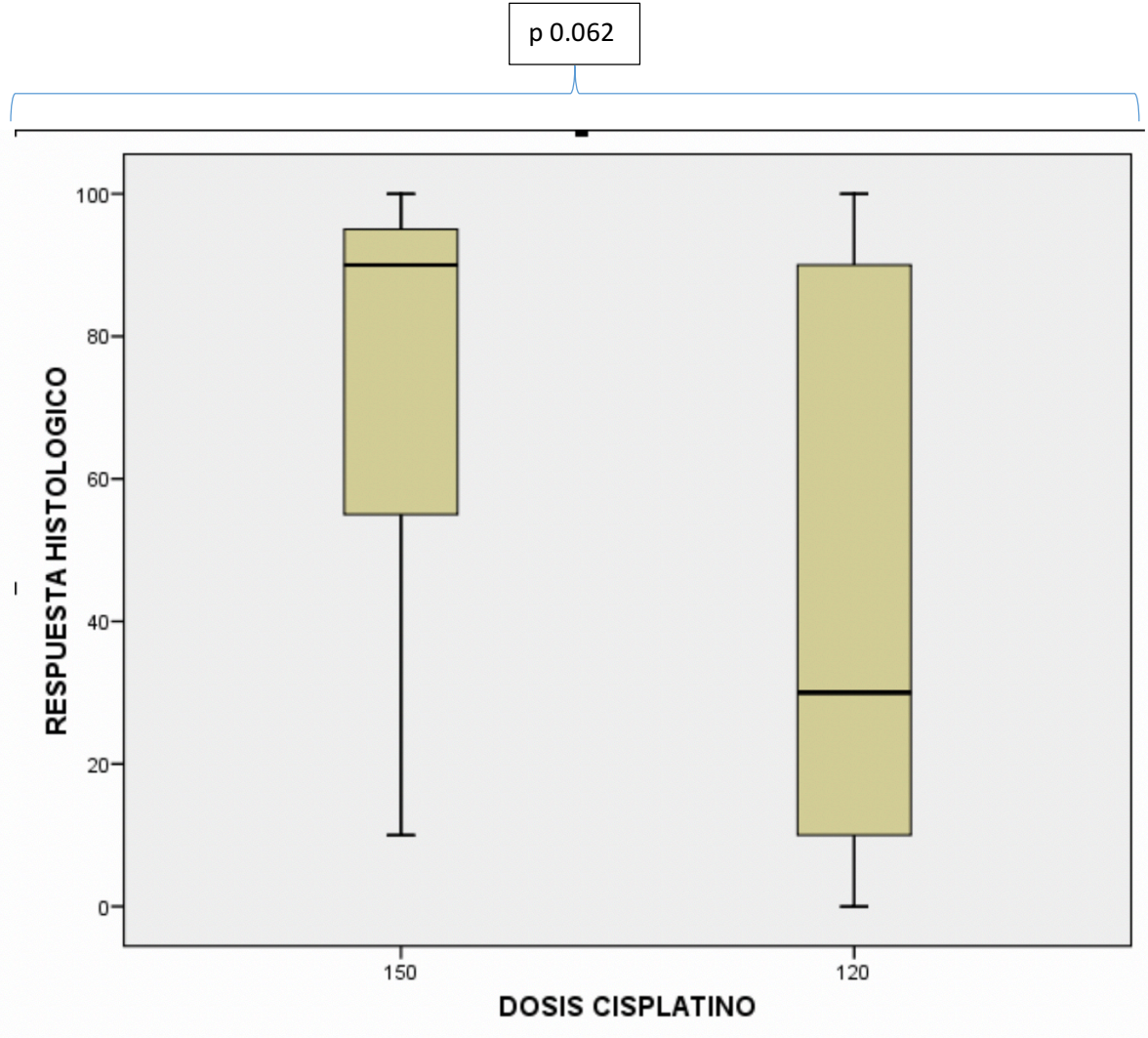
Tabla 1. Características de la Población

VARIABLE	PACIENTES n=125	MEDIA 100%
GENERO		
Masculino	68	54.4
Femenino	57	45.6 %
LOCALIZACIÓN		
Fémur	85	68%
Tibia	21	16.8%
Húmero	19	15.2%
METASTASIS		
Sí	52	41.6%
No	73	58.4%
TIPO CIRUGÍA		
Preservación	72	57.6%
Amputación	53	42.4%
HUVOS		
Buena	35	28%
Mala	90	72%
ESTADO ACTUAL		
VIVO	94	72.8%
MUERTO	34	27.2%
CDDP		
ALTA	63	50.4%
BAJA	62	49.6%

Tabla 2. Comparación de respuesta tumoral de acuerdo a dosis de cisplatino administradas en pacientes con Osteosarcoma.

Respuesta de Huvos	Dosis altas de cisplatino/epirrubicina n=63	Dosis bajas de cisplatino/epirrubicina n=62	Valor de <i>p</i>
Buena Respuesta (90%)	22 (35%)	13 (20.9%)	0.062
Mala Respuesta (90%)	41 (65%)	49 (79%)	

Grafica1: Distribución de necrosis de acuerdo a dosis recibidas de cisplatino/epirrubicina.



Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos

Nombre:		
NSS:		No. Paciente
Sexo		Edad
Localización		
Metástasis al diagnóstico	Si	No
Necrosis		Tiempo evolución
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
		Grado II
		Grado III
		Grado IV