



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA
PEDIÁTRICA

**“OSTEOSARCOMA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA
EN EL HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE
ONCOLOGÍA”**

DRA. KARLA ELIZABETH CAMPILLO CORTÉS

ASESOR:

DRA. LOURDES VEGA VEGA,

CO-ASESOR CLÍNICO:

DR. ALFONSO PÉREZ BAÑUELOS

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MARÍA DEL CARMEN ESMER SÁNCHEZ



*Hospital Infantil
Teletón de Oncología*

Querétaro, Qro. AGOSTO DE 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.

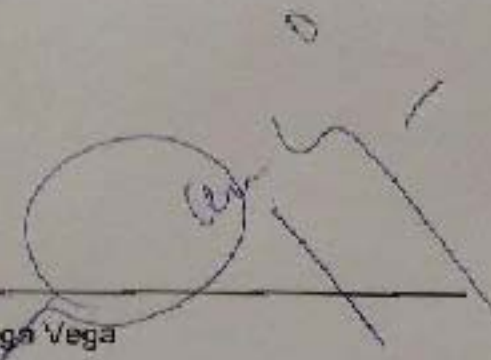
VoBo

Dra. Lourdes Vega Vega
Director general / Tutor y asesor
Hospital Infantil Teletón de Oncología

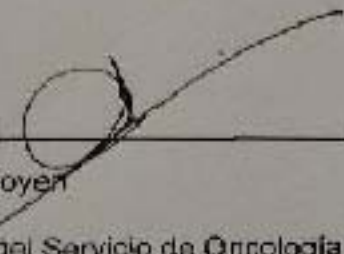
Dra. Andrea Ellis Irigoyen
Subdirector Médico del Servicio de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil Teletón de Oncología

Dra. María del Carmen Esmer Sanchez
Director de Enseñanza
Hospital Infantil Teletón de Oncología

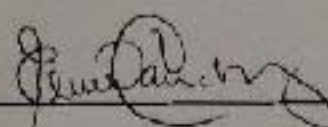
VoBo



Dra. Lourdes Vega Vega
Director general / Tutor y asesor
Hospital Infantil Teletón de Oncología



Dra. Andrea Ellis Irigoyen
Subdirector Médico del Servicio de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil Teletón de Oncología



Dra. María del Carmen Esmer Sánchez
Director de Enseñanza
Hospital Infantil Teletón de Oncología

A mis padres:

Nunca dejaron de creer en mí, incluso cuando ni yo lo hacía, por apoyarme y amarme tanto.

A mis hermanos:

Por acompañarme y ayudarme, cuidarme y apoyarme

A mis maestros:

Por enseñarme que la Oncología no es solo estudios sino una forma de vida.

A los niños:

Por hacerme parte de su lucha y enseñarme una forma de vida.

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. MARCO TEÓRICO	8
a) Tabla 1. Sistema de Estadificación AJCC	
b) Tabla 2. Sistema de Estadificación MSTs	
c) Tabla 3. Sistema de Estadificación UICC TNM	
d) Tabla 4. Criterios para enfermedad pulmonar metastásica de acuerdo a Ensayo EURAMOS I	
e) Figura 1. Esquema de tratamiento de acuerdo EURAMOS	
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. HIPÓTESIS	18
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
6. OBJETIVOS	18
7. METODOLOGIA	19
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	21
10. RESULTADOS FINALES	24
11. DISCUSIÓN	31
12. CONCLUSIÓN	33
13. ASPECTOS ÉTICOS	34
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
15. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

“OSTEOSARCOMA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA”

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia con un pico de incidencia entre los 15 y 19 años de edad; siendo raro antes de los 5 años de edad; en el mundo representa del 5-6% de todas las neoplasias malignas. Existen pocos estudios nacionales que describan las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma y su correlación con el pronóstico.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Describir la experiencia en la atención de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma atendidos en el Hospital Infantil Teletón de Oncología.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron pacientes que tuvieron diagnóstico de osteosarcoma entre enero 2014 y diciembre 2018. Se realizó de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, determinando diferencias con prueba log-rank para variables categóricas y regresión de Cox bivariado para variables numéricas.

RESULTADOS:

Se recolectaron un total de 23 casos, 12 mujeres (52%) y 11 hombres, la media de edad fue de 12.8 años (rango 6-19). La principal localización de tumor primario fue fémur distal 69%, seguido de húmero proximal en 26%. La principal histología fue osteoblástico en 79% (n=17) casos, seguido de condroblástico en 26% (n=3), y células gigantes, telangiectásico y periosteal en 1 caso cada uno. Al diagnóstico 10 pacientes presentaron metástasis a pulmón, 1 ósea, 2 a pulmón y/o hueso y corazón, se relaciona para supervivencia. Se inició protocolo de quimioterapia en 18 pacientes con intento curativo, con un rango de tiempo del inicio de quimioterapia al procedimiento quirúrgico de 11 a 15.1 semanas (mediana 12 semanas); se realizó

amputación en 8 pacientes, en 5 cirugía radical y en 7 se preservó la extremidad. Se reportó con buena respuesta histológica en 30% de los pacientes. Al momento del cierre de recolección de datos, 7 pacientes fallecieron y 16 se mantienen en seguimiento, con una mediana de sobrevida global de 24 semanas y una SLE de 16, teniendo como principal predictor la presencia de metástasis al momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES:

Los datos epidemiológicos en cuanto a edad, tipo tumoral, estadio al diagnóstico, presencia de metástasis se encuentran acorde con lo reportado en la literatura. Todos los pacientes a los que se ofreció la cirugía radical aceptaron la intervención y se realizó en tiempo de acuerdo al protocolo, enfatizando la importancia del manejo multidisciplinario con cirugía, rehabilitación y psicooncología. Además de la presencia de metástasis es posible que el tiempo entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía tenga un papel en la supervivencia lo que podrá determinarse con mayor seguridad cuando se complete el seguimiento de los casos.

2. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario del hueso que se origina a partir de células mesenquimales primitivas con la capacidad de formar osteoide o matriz ósea. Representa el 5–6% de todos los tumores pediátricos y el 56% de los tumores óseos malignos, seguido por el Sarcoma de Ewing. (1) Tiene una presentación bimodal, en adolescentes asociado con el periodo de crecimiento y después de los 60 años como neoplasias secundarias. (3)

En la primera década de vida son más frecuentes los tumores óseos benignos (2); en los malignos se ha documentado una prevalencia de 2 a 4% en menores de 14 años, en el grupo de 15 a 19 años, su incidencia y prevalencia aumenta hasta 6.7% de la población. (1) En México la incidencia del 2000 al 2009 fue de 5.7%, con predominio del sexo masculino 2:1. (4) Son los miembros inferiores el sitio más común de localización, principalmente el fémur en su tercio distal (42%), seguido de la tibia en tercio proximal (19 %) y con menor frecuencia el tercio proximal del húmero (10%); su localización en pelvis y mandíbula es menos común. (1)

La supervivencia de los pacientes ha mejorado con la aplicación adecuada de la quimioterapia de forma efectiva; anteriormente el 80 a 90 por ciento de los pacientes con osteosarcoma desarrollaba enfermedad metastásica a pesar de lograr el control local del tumor y moría por la enfermedad de base. (23)

FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo como el crecimiento lineal acelerado del hueso durante la adolescencia y en menores de 5 años; la talla alta que explica su predominio de localización en las metáfisis; el peso alto al nacer; enfermedades óseas como osteofibroma y displasias óseas; y algunos factores ambientales como la exposición a radiación, principalmente pacientes expuestos a dosis mayores a 5000 cGy, con un rango promedio de aparición de la neoplasia de 4 a 40 años. (5) También puede asociarse con síndromes de predisposición a cáncer como Síndrome de Li-Fraumeni por mutación en TP53 (17p13), retinoblastoma por mutación en gen RB

(13q14.2) y neurofibromatosis tipo I; menos frecuente el síndrome de Rothmund-Thomson por mutación en REQL4 (8q24.3), el síndrome de Werner por mutación en WRN (8p12) y el síndrome de Bloom por mutación en BLM (15q26.1). (6,7)

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Clínicamente inicia con dolor localizado al menos 3 meses previos al diagnóstico, un 10% acude por fractura patológica. (9) Los estudios de imagen permiten identificar características, el tamaño y volumen tumoral. El estudio de elección es la radiografía simple donde se observa una lesión con márgenes mal definidos, cortical ósea rota, signo del triángulo de Codman por levantamiento perióstico y osteólisis. La tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética permiten obtener más datos sobre afección a tejidos blandos circundantes, afección intramedular y poder realizar la planeación quirúrgica. (11) Los diagnósticos diferenciales por imagen incluye el signo de “capas de cebolla” observado en el Sarcoma de Ewing o el histiocitoma fibroso maligno; otros diagnósticos diferenciales son el osteoma osteoide, el fibroma, condroma o condroblastoma epifisiario, cada uno con patrones diferentes de acuerdo a la afección de partes blandas. (12) La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) logra identificar el sitio de mayor actividad tumoral correlacionando la avidéz de las células malignas por el radiofármaco y el grado del tumor, con valor de corte de SUV 2 permitiendo seguimiento y evaluación de la respuesta a tratamiento. (13) Los estudios de imagen y el cuadro clínico tienen importancia diagnóstica, sin embargo la biopsia y el estudio histopatológico es el estándar de oro para el diagnóstico; son posibles dos tipos de biopsias: incisional y excisional, las incisionales pueden ser cerradas (con aguja) y abiertas. (24)

El factor pronóstico adverso más importante es la presencia de metástasis, la mayoría de los pacientes presentan enfermedad micrometastásica desde el momento del diagnóstico, sin embargo, solo aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes se presenta radiológicamente. Del 80% al 90% del total de los pacientes desarrollarán enfermedad pulmonar metastásica, con mortalidad dentro de 1 a 2 años desde el diagnóstico. Los huesos distantes son el segundo sitio más

frecuente de metástasis; es rara, la afección a otros órganos. (24) La tomografía computarizada de tórax nos permite identificar nódulos pulmonares de 1 a 3mm; sin embargo para valorar la afección a ósea se requiere gammagrafía ósea con tecnecio-99 o metileno difosfonato (MDP). (10)

CLASIFICACIÓN/ ESTADIFICACIÓN

Los tumores óseos se clasifican por la Organización Mundial de la Salud de acuerdo a su localización anatómica en tumores en centrales o intramedulares (representan el 95% de los tumores), superficial o de superficie, intracortical, Maxilar, y extraesquelético; con varios subtipos dentro de cada grupo todos de alto o bajo grado. (8) (14). La clasificación corresponde a osteosarcoma convencional (osteoblástico, condroblástico o fibroblástico y de superficie), telangiectásico, células pequeñas, central de bajo grado, secundario, parosteal, periosteal (estos últimos considerados como benignos), superficie de alto grado. (24) Casi el 60% de los casos corresponden a la variedad osteoblástica, 24% fibroblásticos y el 20% los condroblásticos. (3)

Posterior a la confirmación histopatológica, la estadificación se realiza de acuerdo a American Joint Committee on Cancer (AJCC) y sistemas de la Musculoskeletal Tumours Society (MSTS/Enneking); la primera estadifica a los tumores del I al IV, considerando el tamaño del tumor, la presencia o ausencia de ganglios regionales y la presencia o no de metástasis a distancia, así como el grado histológico del tumor, siendo los estadios III y IV los que cuentan con peor pronóstico. (24)

Tabla 1. Sistema de estadificación de Osteosarcomas de acuerdo a AJCC

ESTADIO	GRADO	TAMAÑO	METÁSTASIS
IA	Bajo	<8cm	Ninguno
IB	Bajo	>8cm	Ninguno
IIA	Alto	<8cm	Ninguno
IIB	Alto	>8cm	Ninguno
III	Cualquiera	Cualquiera	Metástasis saltatorias
IVA	Cualquiera	Cualquiera	Metástasis pulmonares
IVB	Cualquiera	Cualquiera	Sin metástasis pulmonares

El sistema de Enneking/MSTS incorpora el grado histológico del tumor, el estado de los compartimentos y la presencia de metástasis. (15) Correspondiendo la clasificación en intracompartamentales (T1) o extracompartamentales (T2); de bajo grado (A) o de alto grado (B); y siendo T3, aquellos tumores con metástasis. (24)

Tabla 2. Clasificación y estadificación de acuerdo a Enneking/MSTS

ESTADIO	T	N	M	GRADO
IA	T1	N0	M0	Bajo Grado
IB	T2	N0	M0	Bajo Grado
IIA	T1	N0	M0	Alto Grado
IIB	T2	N0	M0	Alto Grado
III	T3	N0	M0	Cualquier Grado
IVA	Cualquier T	N0	M1a	Cualquier Grado
IVB	Cualquier T	N1	Cualquier M	Cualquier Grado
	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M	Cualquier Grado

La 6ª. Edición de la clasificación UICC TNM permite la estadificación de acuerdo al tamaño del tumor (8cm) y la presencia de metástasis pulmonares o a distancia;

además en esta se realiza la incorporación de la categoría “certero” para metástasis pulmonares mayores de 0.5cm y “posible” en lesiones más pequeñas, de acuerdo al grupo EURAMOS y su ensayo i.

Tabla 3. 6ª. Edición de la UICC TNM para la Clasificación de Tumores malignos

TNM	DEFINICIÓN
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤8cm
T2	Tumor ≥8cm
T3	Tumor discontinuo en hueso primario
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
Mx	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis a pulmón
M1b	Otros sitios de metástasis

Tabla 4. Criterios para enfermedad pulmonar metastásica de acuerdo a Ensayo EURAMOS I

TC TÓRAX	INTERPRETACIÓN
1 o más lesiones pulmonares/pleurales ≥1cm o 3 o más lesiones ≥0.5cm de diámetro máximo	Metástasis pulmonares “certeras”
Pocas o lesiones muy pequeñas	“Posible” enfermedad metastásica

TRATAMIENTO

La mayoría de los tumores en paciente pediátrico y adolescente corresponden a alto grado de malignidad frecuentemente con metástasis al diagnóstico (10-20% de los pacientes) y compromiso intramedular, de tal forma que el inicio de la quimioterapia se convierte en la piedra angular del tratamiento. (16)

La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma de alto grado aumentó del 10 al 20% en la última década. Los casos con enfermedad localizada tienen hasta un 5 a 10% mejor tasa de supervivencia con lo que logran una supervivencia libre de enfermedad de 60 a 70% entre 3 a 5 años. (17) El incremento se atribuye al uso de protocolos de quimioterapia sistémica combinada intensa en conjunto con una cirugía avanzada. (17)

Las dos modalidades de tratamiento son quimioterapia en dos fases (neoadyuvante y adyuvante) y cirugía (para salvamento de la extremidad o radical, amputación). El uso de quimioterapia fue aceptado como tal cuando en 1986 se publicaron los resultados del estudio MIOS (*Multi-Institutional Osteosarcoma Study*), un estudio prospectivo y controlado que demostró una mejor supervivencia libre de enfermedad para pacientes tratados con quimioterapia adyuvante (65 % vs 20%). Dos décadas y múltiples estudios fueron necesarios para que el concepto de quimioterapia efectiva fuera internacionalmente aceptado. Diversos fármacos se han utilizado, con alta efectividad para el tratamiento del osteosarcoma: mteotrexate en altas dosis, Doxorubicina y cisplatino (CDDP). Posteriormente ifosfamida (IFOS) y etopósido (VP-16). (25) La era de la quimioterapia neoadyuvante se originó con el objetivo de aumentar las posibilidades de realizar cirugía de salvamento de extremidad y no retrasar el tratamiento para la enfermedad metastásica no visible y permitir valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante a través de la evaluación de grados de respuesta histológica o del porcentaje de necrosis del tumor (4 grados), postquirúrgicos de acuerdo a la evaluación Memorial Sloan Kettering o HUVOS. Para los pacientes sin metástasis, la respuesta histológica del tumor primario a quimioterapia neoadyuvante es el factor pronóstico más importante. Aquellos que tienen más del 90% de necrosis se consideran buenos respondedores

con hasta un 84% de supervivencia libre de enfermedad. (18) Según la respuesta al tratamiento neoadyuvante, algunos grupos como el European Osteosarcoma Intergroup sugieren intensificar la quimioterapia, lo que produce una respuesta histológica favorable pero no aumenta la supervivencia libre de evento. (19) No se ha demostrado en diversos grupos estudios como el escandinavo (Scandinavian Sarcoma Group- SSG) o el italiano (Italia Sarcoma Group) así como por el European Osteosarcoma Intergroup que exista mejor respuesta con la intensificación de la quimioterapia; sin embargo el retraso en la aplicación del protocolo de quimioterapia influye en obtener menos grado de necrosis y se asocia a aumento en la recurrencia y en muerte. (21)

Tabla 5. Porcentaje de necrosis del tumor Memorial Sloan Kettering (HUVOS)

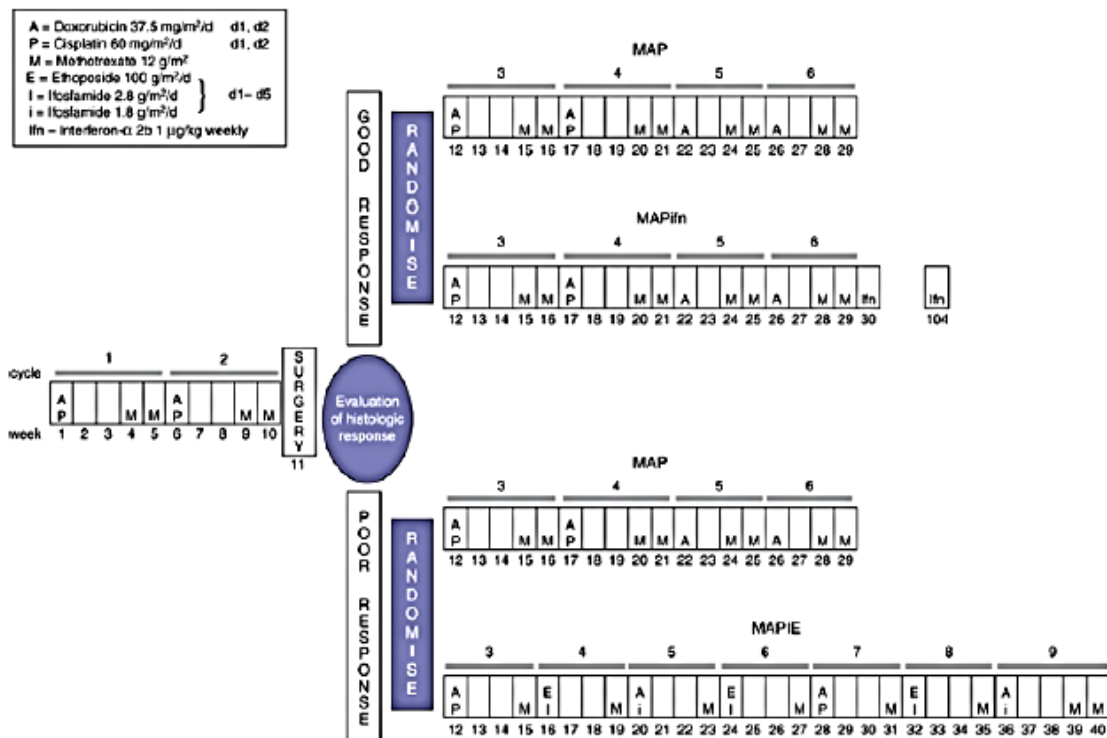
Grado I	Sin necrosis
Grado II	50 a 95% de necrosis
Grado III	Más del 95% pero menos del 100% de necrosis
Grado IV	100% de necrosis sin evidencia de viabilidad

El Intergrupo Europeo de Sarcoma (EIO) utilizaron un esquema basado en cisplatino, metotrexate y adriamicina (MAP) por seis ciclos como tratamiento estándar; al cual se agrega ifosfamida (IFOS) con lo que aumenta la supervivencia global al 70%. (21). La quimioterapia adyuvante se elige de acuerdo a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante; el European Osteosarcoma Intergroup sugieren intensificar la quimioterapia previa si hay respuesta histológica favorable sin embargo no aumenta la supervivencia libre de evento. (20)

Es así, como en base a estudios previos se realizó la colaboración de los principales grupos cooperativos dedicados al tratamiento del Osteosarcoma (COG (Cancer Oncology Group), EIO, SSG y COSS) en el año 2001, con el objetivo de realizar un estudio multinacional prospectivo, controlado y aleatorizado que llamaron EURAMOS-1, con el fin de mejorar la supervivencia de los pacientes modificando

el esquema de quimioterapia adyuvante dependiendo de la respuesta histológica posterior al evento quirúrgico. (25) Acordaron un fármaco común en el brazo de control en tratamiento neoadyuvante: dosis altas de metotrexato, doxorubicina y cisplatino (MAP) (20); en base a la respuesta histológica se dividirán en: buenos y malos respondedores. En los buenos respondedores un subgrupo continuará recibiendo MAP y otro recibirá MAP e interferón alfa pegilado como mantenimiento. Los malos respondedores también se dividirán en dos subgrupos, uno seguirá con el esquema MAP, y el otro recibirá MAP con ifosfamida y etopósido, como intensificación del esquema. (24,25)

Figura 1. Esquema de Tratamiento EURAMOS



Se han buscado otras estrategias de tratamiento, el Grupo de Oncología Pediátrica (POG), el Grupo de Cáncer Infantil (CCG) y el Grupo de Oncología Infantil (COG) realizaron un ensayo denominado INT0133, el cual se aplicó a pacientes entre noviembre de 1993 y noviembre de 1997; en este, se incluía una evaluación sobre

si la adición de ifosfamida y/o tripéptido de muramilo - fosfatidil etanolamina (MIFAMURTIDA) mejoraba el resultado en pacientes con osteosarcoma. El Tripéptido muramilo es un componente de la pared celular del bacilo de Calmette Guerin conjugado con fosfatidil etanolamina que se encapsula en liposomas, el cual es selectivo para pacientes con osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico; sin embargo, no hay evidencia de una interacción y una mejora significativa en la supervivencia general para los pacientes que reciben mifamurtida independientemente del régimen de quimioterapia. (20, 25)

En cuanto al tratamiento quirúrgico, cuando se decide preservar la extremidad es importante considerar los márgenes quirúrgicos pues al ser positivos tienen mayor riesgo de recaída local, se considera como margen negativo estrecho a menos de 5 mm de la resección. La resección de metástasis pulmonares mejora el resultado de los pacientes con un osteosarcoma de alto grado. (14)

Otros de los factores que influyen en el pronóstico y respuesta a tratamiento o resistencia a la quimioterapia, se relacionan con mutaciones en el gen MDR1. (20) La anormalidad en las vías de señalización como WNT o Notch, incrementa el potencial metastásico; el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se asocia con desarrollo de metástasis pulmonares mientras que la ausencia de pérdida de heterocigosidad (LOH) en el locus del gen RB muestra menos enfermedad metastásica. (20) Conociendo lo anterior se busca el uso de otros agentes biológicos, como el uso de inhibidores de HER-2 (trastuzumab), con la intención de disminuir la presencia de metástasis pulmonares; el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos de manera inhalada, el uso de inhibidores de la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico, así como el uso de inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, bevacizumab) con el fin de evitar las metástasis y la progresión de la enfermedad. (25)

3. JUSTIFICACIÓN

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en pediatría que se presenta en la segunda década de la vida entre los 15 y 19 años de edad. La incidencia mundial es alrededor del 5-6% de todas las neoplasias malignas similar a las estadísticas de nuestro país. Su diagnóstico en México es tardío comparado con países desarrollados, lo que ocasiona un aumento de la morbilidad y mortalidad.

Existen pocos estudios nacionales que describan las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma y su correlación con el pronóstico. Es importante conocer las características clínicas durante el diagnóstico, tratamiento y el desenlace en uno de los principales centros de atención oncológica de México dada su alta incidencia, discapacidad funcional causada por resecciones quirúrgicas extensas o amputaciones y elevada mortalidad.

4. HIPÓTESIS:

La epidemiología y el comportamiento clínico de los pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma del Hospital Infantil Teletón de Oncología es similar a lo descrito en la literatura.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia institucional en la atención de pacientes con Osteosarcoma en los primeros cinco años de operación (2014-2018)?

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la experiencia en la atención de pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma del **Hospital Infantil Teletón de Oncología del 2014 al 2018.**

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la incidencia de osteosarcoma en pacientes de edad pediátrica atendidos en el Hospital Infantil Teletón de Oncología en el periodo de estudio.
- Describir características como distribución por sexo, edad al diagnóstico, lugar de origen, sitio y tamaño del tumor primario, histología así como estadificación.
- Describir la prevalencia de metástasis al momento del diagnóstico y su papel en el pronóstico.
- Cuantificar el porcentaje de necrosis alcanzado en respuesta a la quimioterapia neoadyuvante e identificar su relación con la SG y SLE
- Describir la sobrevida libre de enfermedad y global de acuerdo con ciertas variables clínicas como el tamaño tumoral, la localización del tumor, la cirugía, la quimioterapia.

7. METODOLOGIA.

- **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Tipo de investigación: serie de casos, retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

- **LUGAR DE REALIZACIÓN**

Hospital Infantil Teletón de Oncología

- **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de osteosarcoma del HITO de enero 2014 a diciembre del 2018.

- **TIPO DE MUESTREO/CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyó a todos los sujetos con diagnóstico de Osteosarcoma en el registro hospitalario de enero 2014 a diciembre del 2018, no requiere aleatorización ni prueba piloto.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma y seguimiento en Hospital Infantil Teletón de Oncología de 2014 a 2018

EXCLUSIÓN

- Diagnóstico e inicio de tratamiento de osteosarcoma en otra institución.
- Ausencia de datos clínico-epidemiológicos en el expediente clínico.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Se utilizará el programa R Studio versión 3.5. Las variables categóricas se expresarán como frecuencias y porcentajes; y las variables numéricas como media +/- desviación estándar o mediana con rangos intercuartílicos, dependiendo si su distribución sea normal o no, previa determinación de normalidad por fórmula de Shapiro-Wilk.
- Se realizará análisis de supervivencia global por curva de Kaplan-Meier según variables predictoras para la asociación como factores de riesgo, por prueba de Log Rank para variables categóricas y regresión univariada de Cox para variables numéricas (si la muestra lo permite). O comparaciones simples de promedios o medianas mediante T de student, U-mann Witney o chi cuadrada para variables categóricas/dicotómicas con corrección de Yates si la n lo requiere.
- Se tomará como significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

9. DEFINICION DE VARIABLES

Nombre de variable	Definición	Tipo	Valores
Edad al diagnóstico	Edad del paciente al momento de diagnóstico histopatológico de osteosarcoma, medido en años.	Numérica	0 a 21 (años)
Género	Género fenotípico del paciente.	Dicotómica	-Femenino -Masculino
Procedencia	Estado de residencia del paciente al momento del diagnóstico.	Nominal	-Querétaro -Otro estado
Localización Primario	Sitio anatómico de ubicación del tumor primario al diagnóstico.	Nominal	-Fémur Distal -Húmero Proximal -Multicéntrico -Peroné proximal -Tibia distal -Tibia Proximal
Histología	Característica histopatológica del osteosarcoma.	Nominal	Convencional: -Condrolástico -Fibroblástico -Osteoblástico -Periosteal/Parosteal -Telangiectásico
Volumen	Volumen del tumor primario al momento del diagnóstico, medido en centímetros cúbicos, medido por tomografía axial computada o imagen por resonancia magnética.	Numérica	centímetros cúbicos
Metástasis	Presencia de metástasis al momento del diagnóstico, determinado por estudio de imagen.	Dicotómica	-Si -No
Sitio de metástasis	Sitio anatómico donde se presentó la metástasis del osteosarcoma.	Nominal	-Hueso -Pulmón -Pulmón y hueso -Pulmón y corazón

T	Tamaño del tumor definido por clasificación TNM.	Ordinal	-T1 -T2 -T3
N	Presencia de ganglios linfáticos positivos, según clasificación TNM.	Dicotómico	-N0 -N1
M	Clasificación de metástasis según TNM al momento del diagnóstico.	Ordinal	-M0 M1 -cM1a -cM1b -pM1a -pM1b
G	Grado histológico determinada por Ki-67 (índice de mitosis)	Ordinal	-G1 -G2 -G3
AJCC	Estadificación según clasificación AJCC.	Ordinal	-IA -IB -IIA -IIB -III -IVA -IVB
EC	Estadificación según etapa clínica	Numérica	1 a 4
Neoadyuvancia	Recibió Protocolo de quimioterapia previo a evento quirúrgico	Dicotómica	-si -no
Tiempo para Cirugía	Tiempo desde fecha de diagnóstico a la fecha de cirugía, medido en semanas.	Numérica	11 a 15 (semanas)
Tipo de cirugía	Tipo de cirugía llevado a cabo en el paciente	Ordinal	-Preservación -Radical -Amputación
Completa QT	Condición de paciente de término de protocolo de quimioterapia.	Dicotómico	-Si -No
Toracotomía	Realización de procedimiento de toracotomía por metástasis pulmonares.	Dicotómico	-Si -No
Control Quirúrgico adicional	Necesidad y realización de reintervención quirúrgica	Dicotómica	-Si -No

QT 2ª línea	Administración de quimioterapia de segunda línea	Dicotómica	-Si -No
RT	Necesidad y administración de radioterapia, paliativa.	Dicotómica	-Si -No
Mifamurtida	Uso de mifamurtida como tratamiento alternativo.	Dicotómica	-Si -No
Necrosis	Porcentaje de necrosis tumoral determinado por histopatología.	Numérica	0 a 100 (%)
HUVOS	Sistema para clasificar el grado de necrosis tumoral/r respuesta histológica postquirúrgico	Ordinal	-I -II -III -IV
Recaída	Presencia de datos sugestivos de actividad tumoral durante o posterior a tratamiento quirúrgico y/o al concluir tratamiento multidisciplinario	Dicotómica	0=No 1=Recaída
Tiempo de recaída (SLE)	Tiempo comprendido desde el diagnóstico de osteosarcoma al momento de presentar recaída o la última consulta en caso de no presentarla.	Numérica	1.2 a 52.4 (meses)
Mortalidad	Estado definido durante la última consulta donde se determina el estado vivo/muerto del paciente	Dicotómica	-0=Defunción -1=Vivo

10. RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes, 12 femeninos y 11 masculinos con 12.8 años de edad en promedio y rango de 6 a 19 años.

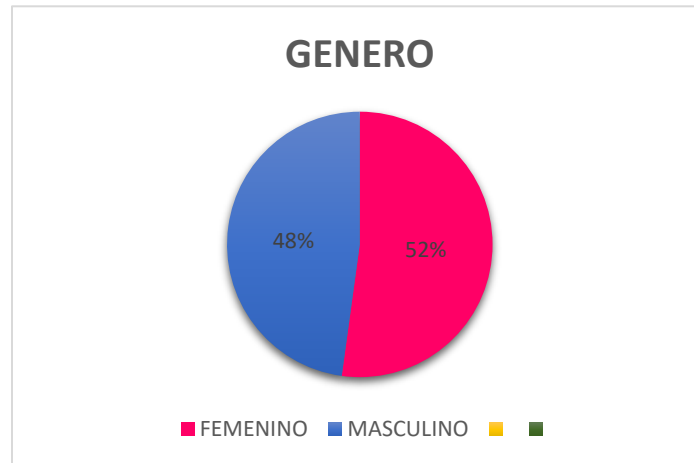


Gráfico 1. Número de casos de acuerdo al sexo.

Siete pacientes procedían de Querétaro y 16 de otros estados (5 de Guanajuato, 2 de Veracruz, 2 de Hidalgo, 2 de México y 1 de Jalisco, Zacatecas; Puebla, Tamaulipas y Quintana Roo, respectivamente).

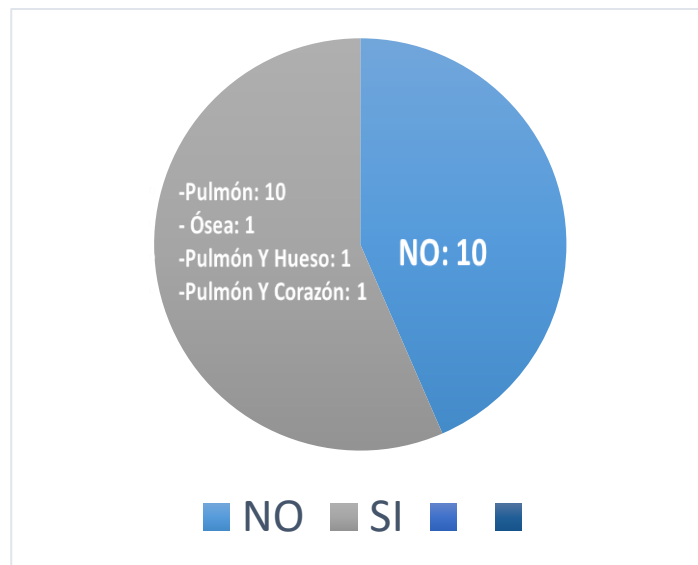
Con una incidencia que se muestra en la tabla 6:

AÑO DEL DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE PACIENTES
2014	5
2015	7
2016	4
2017	4
2018	3

El sitio primario de la lesión correspondió a fémur distal en 16 pacientes (69%), tres pacientes con afección en húmero proximal (13%), 1 multicéntrico (4%); 1 en peroné proximal (4%); 1 en tibia distal (4%)y 1 en tibia proximal (4%). El

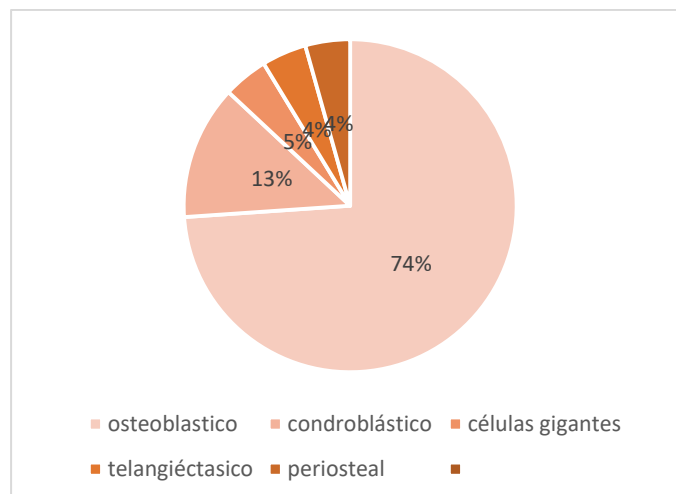
volumen tumoral al diagnóstico osciló entre 57cc y 4167cc con una media de 741cc, en uno de los casos no se reportó el volumen, pues el paciente falleció durante el abordaje inicial.

Diez pacientes no tuvieron metástasis al momento del diagnóstico (44%), otros 10 presentaron metástasis a pulmón, 1 con metástasis ósea, 1 a pulmón y hueso y 1 más a pulmón y corazón. En la siguiente gráfica se muestra, el hallazgo más frecuente.



Gráfica 2. Pacientes con presencia de metástasis al diagnóstico.

El diagnóstico histológico en 17 casos (74%) correspondió a variedad osteoblástica, 3 condroblástica, 1 de células gigantes, 1 telangiectásico y 1 paciente presentó osteosarcoma periosteal de histología favorable, como se muestra en la siguiente gráfica.



Gráfica 3. Número de pacientes de acuerdo a la variedad histológica.

De acuerdo a la estadificación al diagnóstico por UICC/TNM, se encuentra hasta el 64% del total de pacientes con un tumor mayor a 8cm; 80% del total de pacientes sin metástasis a ganglios linfáticos regionales; y 39% del total de pacientes sin presencia de metástasis al diagnóstico (cM0); el resto de las características se presentan en la siguiente tabla.

T1	T2	T3	N0	N1	cM0	cM1	cM1a	cM1b	pM1a	pM1b
2	15 (64%)	6	17 (80%)	5	9 (39%)	1	7	2	3	1

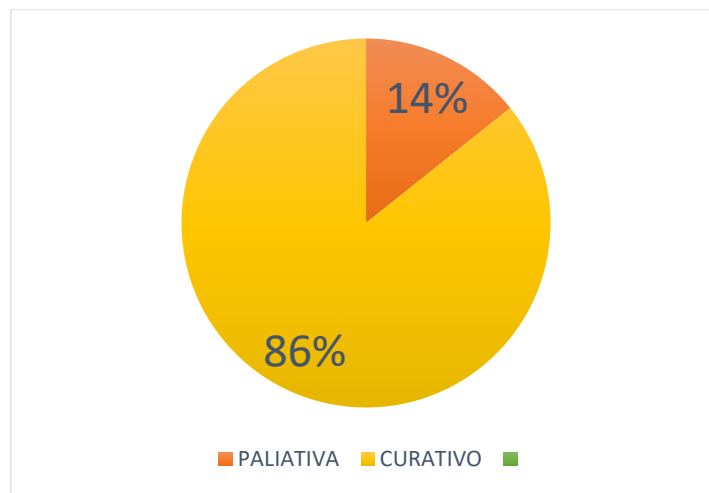
Tabla 7. Número de pacientes de acuerdo a la clasificación para tumores malignos de la 6ª. Edición de la UICC TNM

Con respecto a la clasificación de la AJCC/MSTS, los datos obtenidos se presentan en la siguiente tabla.

CLASIFICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES
IB (T2N0M0, bajo grado)	1
IIB (T2N0M0, alto grado)	8
III (T3N0M0, cualquier grado)	1
IVA (cualquier TN0M1a, cualquier grado)	7
IVB (cualquier T, N0, cualquier M y cualquier grado).	6

Tabla 8. Número de pacientes de acuerdo al sistema de estadificación de Osteosarcomas de acuerdo a AJCC

En 18 pacientes (86%) la quimioterapia se administró con intento curativo, 15 pacientes la completaron, de los 3 restantes una paciente completo tratamiento de 1ª línea sin embargo, presentó recaída y decide cese de tratamiento; otro de los pacientes presenta refractariedad a 2 líneas de tratamiento y progresión sin control de la enfermedad por lo que se suspendió tratamiento y el tercer caso presentó progresión de la enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante.



Gráfica 4. Aplicación de quimioterapia con intento curativo vs paliativo.

El paciente con osteosarcoma periosteal solo recibió tratamiento quirúrgico; 1 paciente falleció un mes después del ingreso por oclusión intestinal y anemia grave antes de iniciar quimioterapia. Se ofreció quimioterapia paliativa en 3 casos (14% del total de casos), un caso de 9 años con osteosarcoma osteoblástico extenso metastásico a pulmón y hueso, otro paciente de 16 años con enfermedad metastásica pulmonar y ósea completó dos cursos con quimioterapia y posteriormente deciden alta del tratamiento y otro caso con recaída local posterior a cirugía con metástasis intraabdominales.

El tratamiento que se ofrece a los pacientes con Osteosarcoma localizado y metastásico corresponde el protocolo del grupo colaborativo EURAMOS con MAP.

El período de tiempo de inicio de quimioterapia al procedimiento quirúrgico fue de 11 a 15.1 semanas (mediana 12 semanas); el tipo de cirugía se eligió desde el inicio de tratamiento, el total de procedimientos se muestra en la siguiente tabla.

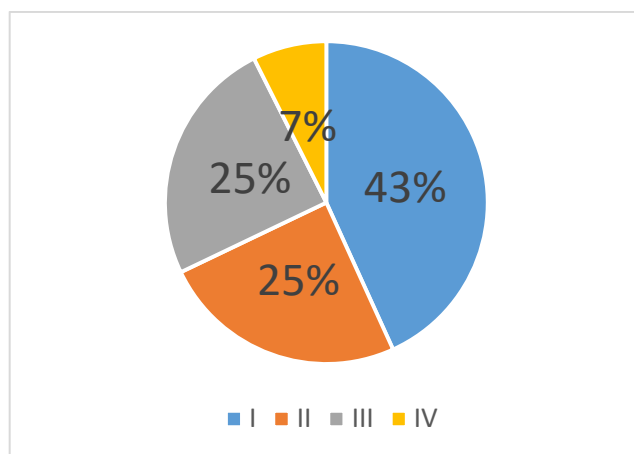
TIPO DE CIRUGÍA	NÚMERO DE PACIENTES
Amputación	8
Preservación de extremidad	7
Cirugía radical	5
Sin cirugía	3

Tabla 9. Cirugía realizada en los pacientes.

En aquellos que no se realizó cirugía fue por elección de tratamiento paliativo y defunción al inicio del abordaje. Seis pacientes de un total de 9 que presentaron recaída requirieron cirugía de control adicional; uno requirió a su vez aplicación de crioterapia.

En 7 pacientes se realizó toracotomía; en 2 de ellos en una ocasión, a 4 pacientes en 2 ocasiones y en un paciente se realizó tres veces. Al concluir tratamiento quirúrgico y de quimioterapia, 6 pacientes requirieron quimioterapia de segunda línea, 4 de ellos fallecieron sin respuesta y 2 se mantienen con seguimiento hasta el cierre de recolección de datos. En 2 pacientes se realizó aplicación de radioterapia como intento paliativo por dolor y volumen de la tumoración, ambas fallecieron.

En 17 de los casos se realizó evaluación histopatológica de la pieza quirúrgica posterior a la quimioterapia neoadyuvante a través de HUVOS; 7 casos HUVOS I (43%); 4 con HUVOS II (25%), 4 con HUVOS III (25% y 2 con HUVOS IV (7%). De los 5 restantes, en 2 se realizó preservación de extremidad, 2 tratamiento paliativo y 1 defunción.



Gráfica 6. Porcentaje de necrosis del tumor Memorial Sloan Kettering (HUVOS).

Al final del tratamiento, 9 de 18 pacientes presentaron recaída, de los cuales presentaban las siguientes características descritas en la tabla 10.

MIFAMURTIDA	HUVOS	FINADOS	METASTASIS AL DIAGNÓSTICO	SITIO PRIMARIO	HISTOLOGIA
2	I- 4 II- 1 III- 2 IV- 1	Total 4 HUVOS I:3	-Pulmón: 6 -Pulmón Y Corazón: 1	-Fémur Distal: 7 -Húmero Proximal: 2	Osteoblástico: 7 Condrolástico:2

Tabla 10. Características de los pacientes con recaída.

5 de estos pacientes con recaída recibieron tratamiento de 2ª línea y 4 fallecieron. La mediana del tiempo en días a la recaída fue de 494 (rango de 35-1572) y en meses de 16.5 (rango de 1.2 a 52.4).

En los 3 pacientes sin metástasis se aplicó Mifamurtide; 2 de ellos presentaron recaída y a uno de ellos requirió quimioterapia de 2ª línea, 1 cirugía de control adicional y el otro se encuentra en vigilancia sin datos de actividad tumoral.

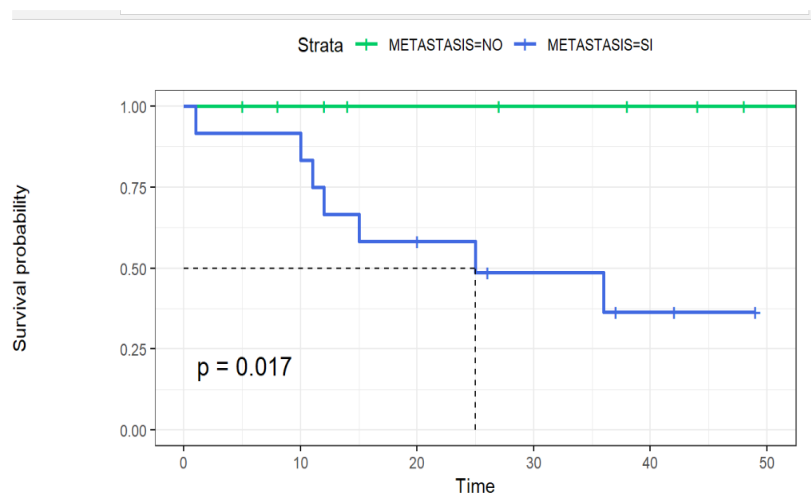
Al momento del cierre de recolección de datos, 7 pacientes fallecieron y 16 se mantienen en seguimiento, con una mediana de sobrevida global de 24 semanas y una SLE de 16 semanas, teniendo como principal predictor la presencia de

metástasis al momento del diagnóstico.

De los 7 pacientes finados, el periodo de tiempo entre el inicio de quimioterapia y el fallecimiento corresponde a 10 meses para 2 de los pacientes, 11 meses para 1, 15 meses, 18 meses y 35 meses para el resto de los pacientes; para uno de los fallecidos no se inició quimioterapia.

El tiempo en días de sobrevida al diagnóstico tuvo una mediana de 591 (20 meses).

En cuanto a los factores que influyen en la sobrevida, el análisis con regresión de Cox, identificó que la presencia de metástasis pulmonares fue la variable que interviene en la sobrevida al momento de realizar el análisis.



Gráfica 7. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad dividido por pacientes con metástasis al diagnóstico M0 (verde) y M1 (azul)

11. DISCUSIÓN

A través de esta revisión de casos, se encuentra que los datos epidemiológicos correspondientes a los pacientes del Hospital Infantil Teletón de Oncología se encuentran acorde con lo reportado en la literatura.

De estos datos destaca, la edad con un promedio de edad en nuestra población de 12.8 años (rango de edad 6-19años) equiparable con lo reportado en la literatura con un 2 a 4% en menores de 14 años y 6.7% de la población de 15 a 19 años; sin embargo no existe predominio de sexo como si hace referencia la literatura, en nuestra población fue muy similar su presentación, con un caso más para el sexo femenino, comparado con lo que se reporta con una prevalencia por el sexo masculino, hasta una relación 2: 1.

Correspondiente además por histología el tipo de Osteosarcoma más común, la variedad osteoblástica, se presenta en 17 pacientes de nuestra población comparable con la presentación de casi el 60% en la literatura, seguido por el Osteosarcoma condroblásticos con 3 casos, comparado con la literatura fibroblásticos y condroblásticos corresponden a un 24 y 20% respectivamente.

Otras características que también son equiparables se refieren a la localización, siendo el fémur distal el sitio más común con hasta un 42% comparado con nuestra población con 16 casos en ese sitio; además la presencia de metástasis al diagnóstico se reporta en 13 pacientes, siendo el sitio más común afectado como lo marca la literatura el pulmón con 12 pacientes, esto de acuerdo a que, funge como el factor pronóstico adverso más importante y que se sospecha que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad micrometastásica desde el momento del diagnóstico, aunque solo 10% al 20% de los pacientes se presenta radiológicamente.

Es importante destacar, que a todos los pacientes a los que se ofreció la cirugía radical aceptaron la intervención y esta se realizó en tiempo de acuerdo al protocolo, (posterior a la semana 11 de tratamiento con quimioterapia) con 11 a 15.1semanas con un promedio de 12 semanas, enfatizando la importancia del manejo multidisciplinario con cirugía, rehabilitación y psicooncología posterior al evento

quirúrgico, sin embargo no influyo en el porcentaje de necrosis o de respuesta histológica, puesto que solo 2 de esos pacientes presentaron HUVOS IV; el resto presento HUVOS I; de esos pacientes 2 permanecen vivos y sin recaída o complicaciones. Sería importante determinar con un período más largo de estudio para la población del hospital, si es un factor pronóstico que influye en la sobrevida de los pacientes.

Otro de los factores pronósticos que se reportan en la literatura, inclusive que se reporta como el factor pronóstico más importante, es la presencia de metástasis, es posible que el tiempo entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía tenga un papel en la supervivencia lo que podrá determinarse con mayor seguridad cuando se complete el seguimiento de los casos.

12. CONCLUSIÓN

En las últimas décadas, el Osteosarcoma deja de ser una enfermedad letal y da la posibilidad de curación a la mayoría de los pacientes, debido a los avances en técnicas quirúrgicas pero principalmente al tratamiento sistémico.

Los pacientes con osteosarcoma localizado recién diagnosticado deben recibir tratamiento con quimioterapia combinada con un esquema que al menos comprenda la aplicación de 3 fármacos, para brindar mejor respuesta histológica y favorecer su supervivencia global libre de evento. Es la combinación de Metotrexate, Adriamicina y Cisplatino (MAP) el esquema más utilizado a nivel internacional de acuerdo a EURAMOS y es el esquema que se ha elegido para aplicación en los pacientes del Hospital Infantil Teletón de Oncología, con el cual se ha logrado alcanzar una Supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años al menos de 65-70%, similar a lo marcado en la literatura.

Sin embargo, no todos los pacientes pueden ser curados; aunque la mayoría de los pacientes con metástasis responderán al esquema MAP; el pronóstico final de aquellos con metástasis, sigue siendo malo.

Así mismo, falta aún un esquema de tratamiento “estándar” a nivel mundial para pacientes cuyo tumor no responda al tratamiento de primera línea o en aquellos que han presentado recaída.

Es importante realizar una vigilancia estrecha de factores como el tratamiento previo, sitios de recaída, tiempo de recurrencia y los factores clínicos asociados que llevaron a esa recurrencia, para guiar las opciones de tratamiento.

Existen ya avances para el tratamiento como el uso de algunos inmunomoduladores e inhibidores de cinasas de proteínas que parecieran representar el futuro en la terapia con buena respuestas; sin embargo, un mejor entendimiento de la biología de la enfermedad, llevará al descubrimiento de tratamientos con baja toxicidad y alta eficacia.

13. ASPECTOS ÉTICOS:

Se realizó la investigación sin atentar contra la integridad física o moral de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Osteosarcoma; además mantiene confidencialidad de la información obtenida.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/ MES ASIGNADO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
Autorización del protocolo												
Revisión por comité de ética y de investigación												
Recolección de datos												
Análisis de datos obtenidos												
Discusión de resultados												
Presentación de resultados												
Validación de protocolo e impresión												
Exposición de protocolo												
Titulación												

15. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“OSTEOSARCOMA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA”

NOMBRE DE PACIENTE: _____

No. DE CASO: _____

REGISTRO HOSPITALARIO	PROCEDENCIA
EDAD Años	SEXO F: M:
FECHA DE DIAGNÓSTICO	RECAÍDA FECHA DE DIAGNÓSTICO DE RECAÍDA
LOCALIZACIÓN SITIO PRIMARIO	HISTOLOGÍA
VOLUMEN	METÁSTASIS/SITIO
TNM	AJCC
HUVOS	NECROSIS
TRATAMIENTO: -CIRUGÍA -NEOADYUVANCIA -MIFAMURTIDE RADIOTERAPIA	

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ottaviani G, Jaffe N: The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009; 152:3-13.
2. Hartford CM, Wodowski KS, Rao BN, Khoury JD, Neel MD et al.: osteosarcoma among children aged 5 years or younger: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:43-47
3. Rosai J: Bone and joints. En: Rosai J: Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10ª ed. Vol. 2. Cap. 24. Edimburgo, Mosby Elsevier, 2011: 2024-2032.
4. Pérez CR, Doubova SV, Zapata TM, Flores HS, Frazier L et al.: Scaling-up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (2): 196-203.
5. Troisi R, Masters MN, Joshipura K: Perinatal Factors, growth and development and osteosarcoma risk. *Br J Cancer* 2006; 95(11): 1603-1607
6. Tinat J, Bougeard G, Baert Desurmont S: 2009 version of the Chrompet criteria for Li Fraumeni Syndrome . *J Clin Oncol* 2009; 27:e108-e109
7. Siitonen HA, Kopra O, Kaarlainen H, Haravuori H, Winter RM et al.: Molecular defect of rapadilino síndrome expands the phenotype spectrum of RECQL diseases. *Hum Mol Genet* 2003; 12(21):2837-2844
8. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F(eds.): World Health Organization. Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Caps. 8 y 11. Lyon, IARC Press, 2002.
9. Morrison WB, Dalinka MK, Daffner RH et al.: Bone tumor. En: ACR appropriateness criteria. Reston, American College of Radiology, 2005: 1-5.
10. Darshana D et al.: Pulmonary metastases in children with osteosarcoma, characteristics and impact on patient survival. *Pediatr Radiol* 2011; 41:227-236
11. Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS: Fat-Saturated contrast-enhanced T1- weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *J Magn Reson Imag* 1997; 7(3): 585-589.

12. Greenfiel G, Earren D, Clark R: MR imaging of periosteal and cortical changes of bone. *Radiographics* 1991; 11:611-623.
13. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T et al.: FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001; 219; 774-777.
14. Lietman SA, Joyce MJ: Bone sarcomas: overview of management, with a focus on surgical treatment considerations. *Clev Clin J Med* 2010; 77 (Suppl 1): S8-S12.
15. Beckingsale TB: Osteosarcoma. *Orthop Trauma* 2010;24 (5): 321-331.
16. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH et al.: Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011; 47 (16): 2431-2445
17. Frampton JE: Mifamurtide. A review of its use in the treatment of osteosarcoma. *Pediatr Drugs* 2010; 12(3): 141-153
18. Ando K, Heymann MF, Stresing V, Mori K, Rédini F et al.: Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancer* 2013;5:591-616.
19. Ta HT, Dass CR, Choong PF, Dunstan DE: Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28: 247-263
20. Zhu L, McManus MM, Hughes DP: Understanding the biology of bone sarcoma from early initiating events through late events in metastasis and disease progressions. *Front Oncol* 2013;3 (230):1-17
21. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Picci P, Mercuri M et al.: High dose ifosfamide in combination with high dose methotrexate, adriamycin and cisplatin in the neoadjuvant treatment of extremity osteosarcoma: preliminary results of an Italian sarcoma group/Scandinavian Sarcoma group Pilot Study. *J Chemother* 2002; 14;198-206.
22. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115:1531-1543.
23. Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Current Opinion in Pharmacology* 2014, 16:15–23.

24. Pizzo P, Poplack D, Adamson P, Blaney S, Helman L. Principles and practice of pediatric oncology. 7th ed. LIPPINCOTT-WILLIAMS WILKINS; 2015.
25. Leal Cavazos, C. Treatment of non-metastatic osteosarcoma. Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO). Vol 11. Núm. 5, septiembre- octubre 2012.