



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL**  
**BAJIO**

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y TIPO DE**  
**OSTEOSARCOMA EN MENORES DE 18 AÑOS TRATADOS**  
**EN EL HRAEB DE ENERO DE 2008 A DICIEMBRE 2021 CON**  
**RELACIÓN A DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE**  
**QUIMIOTERAPIA Y SU EFECTO EN LA SOBREVIDA A 10**  
**AÑOS.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

**PEDIATRIA**

PRESENTA:

**GWENDOLYNE JESÚS RAMÍREZ MONROY**

DR. GUILLERMO GAYTÁN FERNÁNDEZ

DRA. MARÍA MALDONADO VEGA



**HOSPITAL REGIONAL**  
**ALTA ESPECIALIDAD**

B A J Í O

LEÓN, GUANAJUATO, 12 DE SEPTIEMBRE DE 2022



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.

# 1 CONTENIDO

---

2	Investigadores .....	5
3	Resumen .....	6
4	Marco teórico .....	8
4.1	Introducción.....	8
4.2	Epidemiología.....	8
4.3	Etiología .....	9
4.4	Fisiopatología.....	10
4.5	Clínica .....	11
4.6	Diagnóstico .....	12
4.7	Clasificación .....	13
4.8	Estadificación .....	15
4.9	Tratamiento .....	17
4.9.1	Quimioterapia .....	18
4.9.2	Radioterapia .....	23
4.10	Pronóstico .....	24
5	Justificación .....	29
6	Planeamiento del problema .....	32
7	Pregunta de investigación .....	33
8	Objetivos.....	34
8.1	Objetivo general.....	34
8.2	Objetivos particulares .....	34
9	Hipotesis.....	36
10	Material y métodos: .....	37
10.1	Tipo de estudio.....	37
10.2	Tipo de diseño de investigación .....	37
10.3	Población, lugar y tiempo de estudio .....	37
10.3.1	Universo de estudio .....	37
10.3.2	Población, lugar y tiempo de estudio .....	37
10.3.3	Espacio de estudio .....	37
10.3.4	Tamaño de muestra .....	37

10.3.5	Estrategia de muestreo.....	37
10.4	Criterios de selección.....	38
10.4.1	Criterios de inclusión .....	38
10.4.2	Criterios de exclusión .....	38
10.5	Variables recolectadas.....	38
10.6	Método o procedimiento para captar la información .....	45
10.7	Análisis estadístico.....	46
10.8	Descripción de procedimientos .....	47
11	Aspectos éticos .....	48
12	Cronograma de actividades.....	50
13	Resultados .....	51
14	Discusión.....	68
15	Conclusiones.....	70
16	Posibles trabajos de continuación .....	71
17	Agradecimientos.....	72
18	Referencias .....	73

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Subtipos de osteosarcomas de acuerdo con la localización en hueso. ....	15
<b>Tabla 2.</b>	Clasificación de Enneking modificada por la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos (MSTS).....	16
<b>Tabla 3.</b>	Parámetros en el sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (TNMG) .....	16
<b>Tabla 4.</b>	Clasificación del AJCC.....	17
<b>Tabla 5.</b>	Esquema MAP seguidas de cirugía y MAP para el osteosarcoma no metastásico (brazo de control, COG AOST 0331) .....	20
<b>Tabla 6.</b>	Características de población pediátrica con diagnóstico de osteosarcoma atendidos en HRAEB periodo 2008-2021 .....	52
<b>Tabla 7.</b>	Tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico aplicado y distribución de pacientes de acuerdo con el sexo.....	53
<b>Tabla 8.</b>	Complicaciones agudas que se presentan en la población infantil con osteosarcoma y la distribución de acuerdo con el sexo .....	55
<b>Tabla 9.</b>	características de acuerdo con la presencia de metástasis.....	59
<b>Tabla 10.</b>	Complicaciones agudas observadas en la población infantil con osteosarcoma de acuerdo con el tipo de quimioterapia adyuvante utilizado.....	61

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Sobrevida que se presenta en la población infantil con osteosarcoma .....	56
<b>Gráfico 2.</b> Sobrevida según tipo de quimioterapia adyuvante .....	56
<b>Gráfico 3.</b> Comparación entre tratamiento y edad al diagnóstico y fallecimiento .....	57
<b>Gráfico 4.</b> Metástasis tiempos de presentación con respecto al esquema MAP y MAPIE para osteosarcomas en población infantil .....	58
<b>Gráfico 5.</b> Tamaño tumoral en relación con la presencia de metástasis .....	58
<b>Gráfico 6.</b> Tipo histológico y esquema de tratamiento MAP y MAPIE para osteosarcomas en población infantil .....	60
<b>Gráfico 7.</b> Dimensión tumoral primario y esquema de tratamiento MAP y MAPIE para osteosarcomas en población infantil .....	60
<b>Gráfico 8.</b> Complicaciones agudas en base al tratamiento QT <sup>1</sup> .....	62
<b>Gráfico 9.</b> Toxicidades en los pacientes en base al tratamiento de QT <sup>1</sup> <sup>1</sup> Significancia p <0.001 Comparación MAP vs. MAPIE. ....	63
<b>Gráfico 10.</b> Sobrevivientes y defunciones en relación con el tipo de quimioterapia adyuvante <sup>1</sup> <sup>1</sup> Significancia p <0.001 comparación MAP vs. MAPIE .....	64
<b>Gráfico 11.</b> Causas de muerte en relación con el tipo de quimioterapia adyuvante. ....	64
<b>Gráfico 12.</b> Supervivencia promedio de niños con osteosarcoma.....	65
<b>Gráfico 13.</b> Supervivencia de acuerdo con el tipo de quimioterapia adyuvante en niños con osteosarcoma .....	66
<b>Gráfico 14.</b> Supervivencia de los pacientes tratados en el HRAEB comparados con reportes internacionales .....	67

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1.</b> Picos de incidencia de osteosarcoma en población infantil y en adultos en EUA.....	9
<b>Ilustración 2.</b> Esquema de tratamiento para osteosarcoma en pediatría (EURAMOS). .....	21
<b>Ilustración 3.</b> Supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años de acuerdo con tipo de esquema instaurado.....	22
<b>Ilustración 4.</b> Relación entre necrosis observada en la resección quirúrgica definitiva después de la quimioterapia de inducción y la supervivencia libre de enfermedad. ....	25
<b>Ilustración 5.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global para significación pronóstica según el tipo de tumor primario. ....	27
<b>Ilustración 6.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global para significación pronóstica según sitio de metástasis.....	28
<b>Ilustración 7.</b> tipo de esquema de quimioterapia utilizado de acuerdo con la respuesta histológica posterior a quimioterapia neoadyuvante. ....	45

## 2 INVESTIGADORES

---

### INVESTIGADOR

**Dr. Guillermo Gaytán Fernández**

Médico especialista en Oncología pediátrica  
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

**Correo electrónico:** [memoigaytanf@gmail.com](mailto:memoigaytanf@gmail.com)

**Dirección:** Blvd. Milenio #130, San Carlos La Roncha, León, Guanajuato

### TESISTA

**Gwendolyne Jesús Ramírez Monroy**

Médico Residente de Pediatría  
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

**Correo electrónico:** [wenddy2007@hotmail.com](mailto:wenddy2007@hotmail.com)

**Dirección:** Av. Ladrilleras del Refugio #310, Los Héroes León, León, Guanajuato.

### COLABORADOR

**Dra. María Maldonado Vega**

Toxicología, Investigador en Ciencias Médicas  
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

**Correo electrónico:** [vega.maldonado.m@gmail.com](mailto:vega.maldonado.m@gmail.com)

**Dirección:** Blvd. Milenio #130, San Carlos La Roncha, León, Guanajuato

### 3 RESUMEN

---

#### **Título del trabajo:**

Descripción clínica, bioquímica y tipo de osteosarcoma en menores de 18 años tratados en el HRAEB de enero de 2008 a diciembre 2021 con relación a dos esquemas de tratamiento de quimioterapia y su efecto en la sobrevida a 10 años.

#### **Objetivo:**

Describir las características clínicas, bioquímicas y tipo histológico del osteosarcoma que se presenta en los casos de pediatría menores de 18 años atendidos en el HRAEB en el periodo 2008 a diciembre 2021 bajo cualquiera de los dos esquemas MAP o MAPIE.

#### **Material y métodos:**

Pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma menores de 18 años tratados en el servicio de Oncología Pediátrica en el Hospital de Alta Especialidad del Bajío de enero de 2008 a diciembre de 2021.

#### **Recursos e infraestructura:**

El financiamiento corrió a cargo del investigador principal y del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, en los diferentes servicios de la unidad como Oncología Pediátrica, laboratorio clínico, departamento de Patología e Imagen diagnóstica y terapéutica.

#### **Tiempo para desarrollarse:**

Este estudio se realizó de octubre del 2020 a julio 2022.

#### **Experiencia del grupo:**

**Dra. Gwendolyne Jesús Ramírez Monrroy.** Médico Cirujano graduada de la Universidad de Guanajuato, Médico Residente en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío con aval de la UNAM, conocimientos básicos en metodología de la investigación.

**Dr. Guillermo Gaytán.** Médico especialista en Oncología Pediátrica adscrito a la jefatura de Oncología en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

**Dra. María Maldonado Vega.** Doctorado en ciencias, con especialidad en toxicología. Adscrita a la Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

## 4 MARCO TEÓRICO

---

### 4.1 INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es un tumor óseo maligno pleomórfico productor de hueso osteoide que se origina en la mesénquima, con una amplia variedad de presentación clínica y radiológica, aspecto microscópico y evolución. (1)

Presenta dos picos de incidencia: el primero en los niños y adultos jóvenes (corresponde al tumor óseo maligno más frecuente en los pacientes pediátricos), y un segundo pico de incidencia en los adultos mayores de 65 años (vinculado con la enfermedad de Paget ósea). Según el NCI (*National Cancer Institute*), el osteosarcoma tiene una incidencia de 4.4 por millón de personas al año en menores de 25 años. (1)

Puede afectar cualquier hueso; su localización más frecuente es en la metáfisis de huesos largos (segmentos óseos de máximo crecimiento); en orden de frecuencia tenemos la metáfisis distal del fémur, metáfisis proximal de la tibia y el húmero proximal. (1,2)

El sitio más frecuente de metástasis es el pulmón (80% de los casos), disminuyendo la supervivencia a 5 años hasta 13-19%; sin enfermedad metastásica la tasa de curación potencial se eleva hasta el 60-80%, sin embargo, un 40% de los pacientes sin enfermedad metastásica al momento del diagnóstico presentarán metástasis en su evolución. (1,3,4)

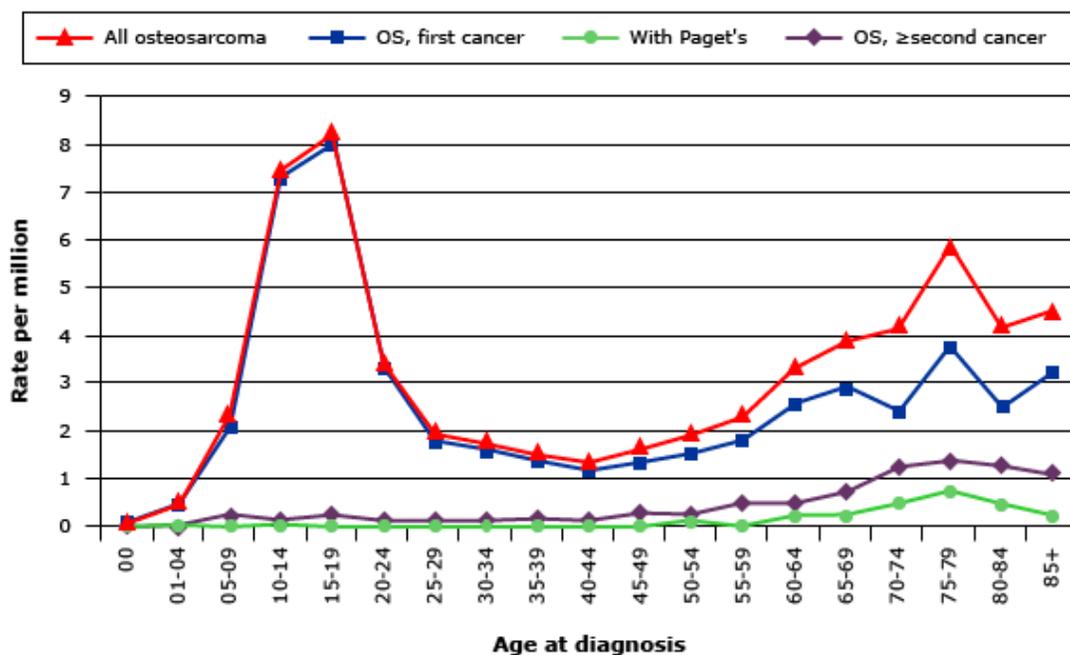
### 4.2 EPIDEMIOLOGIA

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en niños y adolescentes, representa la quinta neoplasia más común entre adolescentes y adultos jóvenes de 14 a 19 años. (5) Tiene una incidencia bimodal, el primero en los niños y adultos jóvenes (4), con un pico de los 15 a 19 años en los hombres y de los 10 a 14 años en las mujeres; y un segundo pico en los adultos mayores de 65 años (vinculado con la enfermedad de

Paget ósea). Según datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* y *Program* del *National Cancer Institute (NCI)*, la incidencia por grupos de edad es de: (1,6)

- En menores de 5 años de 0.4 casos por millón de niños por año
- De 5 a 9 años de 2.4 casos por millón de niños al año
- 10 a 14 años de 7.6 casos por millón de niños por año
- 15 a 19 años de 8.2 casos por millón de niños por año

**Ilustración 1.** Picos de incidencia de osteosarcoma en población infantil y en adultos en EUA



Fuente: Mirabello, (2009) (7)

### 4.3 ETIOLOGÍA

La etiología del osteosarcoma no es del todo conocida. La mayoría de los casos son espontáneos. Se ha observado que el riesgo aumenta en múltiples mutaciones, incluyendo el retinoblastoma hereditario (con una pérdida de su heterogenicidad en el

40-70% de los casos) (8), el síndrome de Rothmund-Thomson, Síndrome de Li Fraumeni, Síndrome de Bloom, entre otros, condicionando una predisposición genética. (1)

En las alteraciones genéticas destacan las mutaciones en genes supresores en p-53 (representado el 10-39%) y Rb (retinoblastoma), los genes MDM-2 (*Mouse Doble Minute 2*) y CDK-4 (Cyclin Dependent Kinase4): el gen MDM-2 inactiva al p-53, mientras que el CDK-4 inactiva la función del gen Rb. Se han encontrado innumerables alteraciones cromosómicas (las más comunes en 6p21.3 y 2p25.2), pero no ha sido posible una terapia dirigida a sus múltiples marcadores (1). Otras anomalías citogenéticas como ganancia de un cromosoma 1, pérdidas cromosómicas en los cromosomas 9, 10, 12 y/o 17, así como pérdida completa o parcial del brazo largo del cromosoma 6 (6q-) se han descrito en estudios recientes (9). Además, se ha observado que los pacientes con Enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta y mielorreostosis tienen una mayor predisposición a desarrollar osteosarcoma que la población general (1).

Se han reportado relación con mal pronóstico y aumento de la incidencia del osteosarcoma en el sexo masculino, mayor edad del paciente, pacientes con talla alta y en ascendencia afroamericana; otros factores ambientales que se han visto asociados a su desarrollo incluyen la exposición a la radiación, uso de teriparatida y consumo de agua potable fluorada durante la infancia. En un 3% de los osteosarcomas, la radiación ionizante es la causa directa de su generación, con tendencia al incremento debido al aumento en la supervivencia de los pacientes tratados por otro tipo de cáncer con radiación y alquilantes (1,8).

#### 4.4 FISIOPATOLOGÍA

Se sugiere que el osteosarcoma se inicia de células osteoprogenitoras, células estromales multipotenciales (como preosteoblastos o precursores de osteoblastos), estas células responden a hormonas en el periostio y la médula ósea, provocando su diferenciación en varios linajes, dependiendo de las señales ambientales. Algunos estudios reportan que la delección de p53 y Rb pueden causar la transformación maligna de los osteoblastos. Hay otros genes con expresión aberrante en el osteosarcoma, incluidos C-myc, AP-1, c-fos, TWIST, MMP, IGF-1, etc. (10,11).

La lesión primaria del osteosarcoma casi siempre se origina en la región de mayor crecimiento de los huesos largos y crece radialmente, formando una tumoración en forma de bola. Cuando la lesión penetra en la corteza ósea, comprime los músculos circundantes en una capa pseudocapsular denominada zona reactiva. Esta zona reactiva puede tener microextensiones denominadas satélites. Se dice que el tumor hace metástasis cuando algunas células de la lesión primaria se desprenden, sobreviven e inician eficazmente el crecimiento de las lesiones secundarias. Puede originar metástasis regionalmente (dentro de la misma extremidad) o sistémicamente (a otros órganos, principalmente pulmón). Los nódulos tumorales que crecen fuera del borde reactivo, pero dentro del mismo hueso (metástasis intraóseas) o a través de una articulación vecina (metástasis transarticulares) se denominan lesiones de salto (10).

El microambiente óseo proporciona un sitio ideal para que prosperen muchos cánceres distintos. Las células tumorales invaden el hueso, lo que resulta en la pérdida del equilibrio entre la formación y la resorción ósea. (11)

La hipoxia y la acidez son características comunes del microambiente óseo. Este ambiente altamente ácido hace que las células madre osteoprogenitoras secreten diferentes factores, incluidos factores mitógenos, clonogénicos, quimiotácticos y promigratorios mediante la activación de la vía NF- $\kappa$ B. Estos factores, a su vez, promueven la invasión y metástasis del osteosarcoma. Las expresiones aberrantes de varios genes inducidos por hipoxia y condiciones ácidas promueven la metástasis del osteosarcoma. La hipoxia desencadena una expresión del factor inducible por hipoxia (HIF), foco principal de la investigación en la metástasis de osteosarcoma. La angiogénesis es necesaria en el proceso de la metástasis. Se ha encontrado que el lncRNA MALAT1 induce la función proangiogénica y está altamente asociado con las respuestas de hipoxia y el desarrollo de osteosarcoma (11).

#### 4.5 CLÍNICA

La principal manifestación clínica del osteosarcoma es el dolor en zona de la localización del tumor, que inicia de manera insidiosa para progresar de un dolor intermitente a uno

continuo, que no cede con el reposo ni con los analgésicos comunes (1, 5). Se caracteriza por un rápido crecimiento desde su inicio, invadiendo otros compartimentos, como la articulación adyacente, lo que ocasiona alteraciones de la marcha y movimiento. Sin tratamiento, el dolor y el aumento de volumen originan un bloqueo articular. Otros síntomas agregados son los datos de estasis venosa o de compromiso vascular y red venosa colateral (1,5). La presencia de síntomas generales como anorexia, pérdida de peso, fiebre y fatiga están raramente asociados con esta neoplasia maligna. El 80% de los osteosarcomas ocurren en huesos tubulares; entre el 50% a 70% se encuentran próximos a la rodilla, siendo la región distal del fémur y proximal de la tibia, los sitios primarios más frecuentes; posteriormente le sigue en frecuencia el hombro (región proximal del humero). La presentación en esqueleto axial (pelvis, columna, mandíbula, entre otros) es infrecuente, siendo aún menor en tejidos blandos, glándula tiroidea, corazón, riñones, útero o pulmón (9).

Las metástasis clínicamente detectables al inicio del diagnóstico ocurren en menos del 20% en pacientes con osteosarcoma de alto riesgo y predicen un peor pronóstico, con supervivencias libres de enfermedad entre 10% a 40%. Las metástasis se localizan principalmente en el pulmón (80% de los casos), y en menor proporción en el hueso; las metástasis en órganos parenquimatosos o tejidos blandos son extremadamente raras (12).

#### 4.6 DIAGNÓSTICO

Se puede encontrar alteraciones radiológicas como la presencia de destrucción del hueso cortical y medular con reacción perióstica agresiva y discontinúa, en algunos casos puede aparecer la característica imagen del triángulo de Codman; en caso de extensión a partes blandas puede adoptar un patrón espiculado o en sol naciente (1,9).

No hay pruebas de laboratorio específicas para osteosarcoma. Se pueden encontrar niveles elevados de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina; cifras elevadas de deshidrogenasa láctica se acompañan de una evolución clínica desfavorable, sin

embargo, la fosfatasa alcalina continúa teniendo una mejor correlación con los factores pronósticos al relacionarse positivamente con el volumen del tumor. (1,5).

La tomografía computarizada (TC) permite determinar el grado de extensión tumoral a la médula ósea y localización de metástasis. La RNM es considerada la técnica más útil para evaluar el osteosarcoma: tiene mayor eficacia en el estudio de la extensión intraósea de tumor y la afectación a partes blandas, permite la identificación de afección extracompartimental y la invasión del sistema funcional muscular de la extremidad, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la situación precisa del paquete neurovascular. El gammagrama óseo permite observar la actividad tumoral, así como la detección de metástasis con la presencia de zonas de hipercaptación del marcador (1,5,6,8,13).

Para su diagnóstico definitivo, la biopsia es fundamental; puede tomarse guiada por tomografía (permite detectar la zona de mayor actividad tumoral), o realizar una biopsia incisional, con mayor riesgo de diseminación a sitios contiguos (1).

#### 4.7 CLASIFICACIÓN

Los osteosarcomas se pueden dividir en dos grandes grupos: los primarios y secundarios. Dentro de los osteosarcomas primarios podemos encontrar a los intramedulares (telangiectásicos, intramedular de bajo grado, células pequeñas o convencional, este último subdividido en ontogénico, condrogénico, fibrogénico o variantes raras), y los de superficie (en los que encontramos los paraostales, periostales, superficial de alto grado o extra esquelético). En los osteosarcomas secundarios encontramos a los relacionados con radiaciones, lesiones benignas o infecciones (1).

##### **Osteosarcomas primarios (1,4)**

- **Osteosarcoma convencional (85%):** Produce tejido osteoide y presenta abundantes células tumorales, afectando a la metáfisis con una reacción periódica agresiva. Dentro de este grupo encontramos 3 subtipos histológicos; el osteoblástico, condroblástico y fibroblástico.

- **Osteosarcoma de células pequeñas (1%):** Se presenta principalmente en la segunda década de la vida, se caracteriza por ser radiotransparente, de márgenes permeables y con reacción perióstica.
- **Osteosarcoma fibrohistiocítico:** Al igual que el anterior, se caracteriza por ser una lesión radiotransparente, con menor reacción perióstica, similar al histocitioma fibroso maligno, aparece principalmente en la tercera década de la vida.
- **Osteosarcoma telangiectásico de alto grado (5%):** lesión diafisaria radiotransparente múltiple con reacción perióstica agresiva.
- **Osteosarcoma con abundantes células gigantes (3%):** alto porcentaje de osteoclastos (células gigantes), lesión osteolítica y reacción perióstica menor.
- **Osteosarcoma central de bajo grado (bien diferenciado) (2%):** Lesión osteolítica con bordes esclerosos, puede aparentar ser benigna con un crecimiento lento (años).

#### **Osteosarcomas secundarios (1,4).**

- **Sarcoma de Paget:** Se origina en un hueso pagético, con mayor frecuencia en pelvis y fémur, presenta una lesión destructiva con hueso tumoral en el sitio de la lesión, asociado a fracturas patológicas y tumoración en partes blandas.
- **Osteosarcomas secundarios a radioterapia:** Tiene un periodo de latencia entre 4 y 42 años (media de 11 años). La lesión inicial y el sarcoma no deben de ser del mismo tipo histológico, la localización del nuevo tumor debe de localizarse dentro del campo donde hubo la radiación y debe de haber transcurrido al menos 3 años desde la radioterapia previa.
- **Osteosarcomas secundarios a lesiones benignas:** Se asocian a infartos óseos o displasia fibrosa.

En la **tabla 1** podemos observar los diferentes tipos de osteosarcoma y su clasificación de acuerdo a su grado: (6)

**Tabla 1.** Subtipos de osteosarcomas de acuerdo con la localización en hueso.

Table 1. Osteosarcoma Subtypes			
WHO Classification <sup>2</sup>	Synonyms	Grade	Incidence (% of OS)
Parosteal	Juxtacortical	Low	Rare (4)
Low-grade central	Low-grade intramedullary	Low	Rare (1-2)
Periosteal	Juxtacortical chondroblastic	Intermediate	Rare (1-2)
Telangiectatic	N/A	High	Rare (4)
Small cell	N/A	High	Rare (1-2)
High-grade surface	N/A	High	Rare (< 1)
Conventional	Chondroblastic, fibroblastic, osteoblastic	High	Most common

Abbreviations: N/A, not applicable; OS, osteosarcoma.

**Fuente:** Whelan J, Davis L. (2018) (6)

#### 4.8 ESTADIFICACIÓN

Se utiliza la Clasificación de Enneking modificada por la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos (MSTS) (**tabla 2**): (1,4).

- Grado: se pueden dividir en bajo grado (G1) y alto grado (G2).
- Tamaño o extensión: La extensión del tumor primario se clasifica de acuerdo con su extensión más allá del hueso en estructuras cercanas como Intracompartimental (T1) o extracompartimental (T2).
- Metástasis: se clasifica como M1 cuando se disemina a ganglios linfáticos u otros órganos.

También se puede clasificar de acuerdo con la clasificación de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (TNMG) (**tabla 3 y 4**).

**Tabla 2.** Clasificación de Enneking modificada por la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos (MSTS).

Estadio	Grado del tumor	Tamaño del tumor	Metástasis
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	Cualquier G	Cualquier T	M1

**Fuente:** Herrera-Gómez A, et al (2017), Wang L, Gebhardt M (2020) (1,4).

**Tabla 3.** Parámetros en el sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (TNMG)

T0	No hay evidencia de un tumor principal (primario)
T1	El tumor es menor de 8 cm
T2	El tumor es de 8 cm o mayor
T3	El tumor se ha diseminado a otro sitio o sitios en el mismo hueso
N0	El tumor no se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales (cercaños)
N1	El tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercaños
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Existe metástasis a distancia
G1-G2	Bajo grado
G3-G4	Alto grado

**Fuente:** Herrera-Gómez A, et al (2017), Wang L, Gebhardt M (2020) (1,4).

**Tabla 4. Clasificación del AJCC**

Estadio	Grado del tumor	Tamaño del tumor
IA	Bajo	<8 cm
IB	Bajo	>8 cm
IIA	Alto	<8 cm
IIB	Alto	>8 cm
III	El tumor se ha diseminado a otros sitios dentro del mismo hueso	
IVA	El tumor se ha expandido solo a los pulmones, no se ha propagado a los ganglios linfáticos	
IVB	El tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos o a otros órganos que no sean pulmón, puede ser de cualquier tamaño o grado	

**Fuente:** Herrera-Gómez A, et al (2017), Wang L, Gebhardt M (2020). (1,4)

#### 4.9 TRATAMIENTO

Posterior al diagnóstico histopatológico y estudios de extensión, se determina la etapa clínica según la estadificación de la AJCC y de Enneking para determinar el pronóstico y tratamiento (5). El tratamiento curativo para el osteosarcoma consiste en cirugía y quimioterapia. Un tratamiento uniforme con quimioterapia preoperatoria y postoperatoria en combinación con una cirugía agresiva ha sido la base de todos los protocolos de quimioterapia desde 1980 (14). Comparado con la cirugía sola, el tratamiento multimodal en el osteosarcoma incrementa la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de solo 10-20% hasta >60%. En los casos de tumores no resecables o en zonas de difícil acceso (como la columna vertebral) se utiliza la radioterapia en combinación con quimioterapia (5).

#### 4.9.1 Quimioterapia

Con la implementación de la quimioterapia se ha reducido la incidencia de las metástasis y su morbimortalidad; antes del uso de la quimioterapia el 80 a 90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban enfermedad metastásica a pesar del control local del tumor, muriendo a causa de progresión de la enfermedad (4). Los medicamentos utilizados en el tratamiento del osteosarcoma son: doxorubicina, cisplatino y altas dosis de metotrexato con rescates de ácido folínico. Los últimos estudios han incluido a la ifosfamida y etopósido para lograr el control de las enfermedades de alto grado, sin embargo, esto ha provocado controversia por los efectos indeseados de los quimioterapéuticos utilizados. (2)

Existen dos variantes en los regímenes utilizados para los esquemas de quimioterapia: el *American Osteosarcoma Study Group* y el europeo, *European Osteosarcoma Intergroup*; el primero considera como estándar de manejo la combinación de altas dosis de metotrexato, cisplatino y doxorubicina  $\pm$  ifosfamida/etopósido y la adición de mifamurtida (esquema MAPIE), el segundo grupo considera la combinación de cisplatino con doxorubicina el estándar de tratamiento (esquema MAP). (15)

Para niños y adolescentes se recomienda el régimen MAP como quimioterapia neoadyuvante (metotrexato, doxorubicina y cisplatino), utilizado en el grupo de control del protocolo 0331 (EURAMOS-1) del *American Osteosarcoma Study Group* (AOST), considerándose el estándar de referencia para el tratamiento del osteosarcoma. Este protocolo considera una quimioterapia neoadyuvante (antes del evento quirúrgico) de 10 semanas (2 ciclos) con un esquema MAP (conformado por metotrexato, doxorubicina y cisplatino); posteriormente, a la semana 11 de tratamiento se realiza la cirugía para remoción local del tumor (el tipo de cirugía depende de la localización y el deseo de preservar la extremidad); dependiendo de la respuesta histológica que presente el tumor (se habla de una buena respuesta cuando se encuentra una necrosis superior al 90% en la pieza de patología, y como una mala respuesta cuando la necrosis es menor al 90%) se decide el tipo de esquema de quimioterapia adyuvante que debe de recibir el paciente. Para los pacientes catalogados como con buena respuesta se decide continuar con

esquema MAP (metotrexato, doxorubicina y cisplatino) hasta completar 29 semanas, en el caso de que se encuentre disponible interferón, se decidirá agregarlo al manejo en la semana 30 (esquema conocido como MAPInt). En cambio, en los pacientes con una mala respuesta (necrosis del <90%) se implementa el esquema MAPIE, este esquema conserva los quimioterapéuticos utilizados en el esquema MAP (metotrexato, doxorubicina y cisplatino) y se agrega al manejo ifosfamida y etopósido, alargándose el tiempo de tratamiento a 40 semanas (vs 29 de esquema MAP), también se puede decidir continuar con el esquema MAP utilizado en pacientes con buena respuesta. (15)

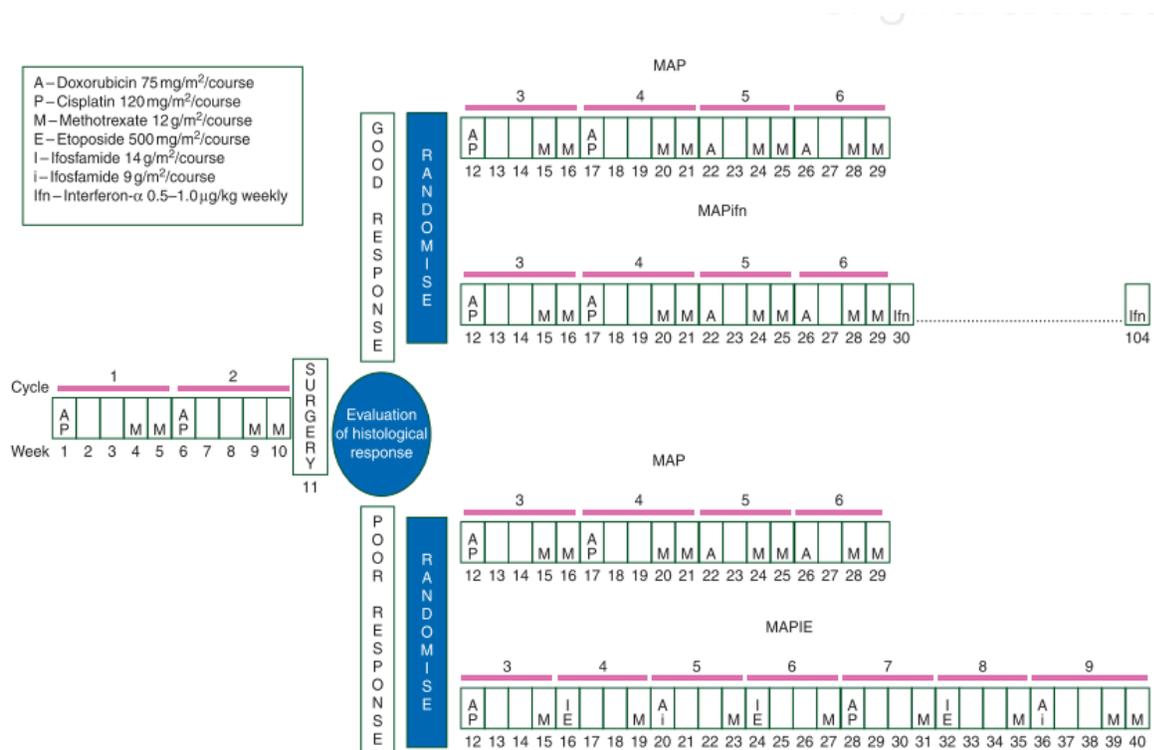
En la **tabla 5** e **ilustración 2** podemos ver el esquema de quimioterapia propuesto por el EURAMOS-1 para osteosarcoma en pediatría.

**Tabla 5.** Esquema MAP seguidas de cirugía y MAP para el osteosarcoma no metastásico (brazo de control, COG AOST 0331)

Semanas	Agentes	Dosis	Días
<b>MAP de inducción (semanas 1 a 10)</b>			
1, 6	Doxorrubicina	37.5 mg/m <sup>2</sup> /d IV infusión continua o bolo	Día 1 y 2
	Altas dosis de metotrexato	12 g/m <sup>2</sup> IV por 4 horas	1
4, 5, 8, 10	Rescates de ácido folínico	15 mg (aproximadamente 10 mg/m <sup>2</sup> ) cada 6 horas IV o VO por 10 dosis	Después de 24 horas posterior al inicio de metotrexato
11	Resección o amputación		
<b>MAP posoperatorio (semana 12 a la 29)</b>			
12, 17	Doxorrubicina	37.5 mg/m <sup>2</sup> /d IV infusión continua o bolo	1 y 2
	Cisplatino	60 mg/m <sup>2</sup> /d IV por 4 horas	1 y 2
22, 26	Doxorrubicina	37.5 mg/m <sup>2</sup> /d IV por 24 horas	1 y 2
15, 16, 20, 21, 24, 25, 28, 29	Altas dosis de metotrexato	12 g/m <sup>2</sup> IV por 4 horas	1
	Rescates de ácido folínico	15 mg (aproximadamente 10 mg/m <sup>2</sup> ) cada 6 horas IV o VO por 10 dosis	Después de 24 horas posterior al inicio de metotrexato

Fuente: Janeway K, Maki R. (2021) (13)

**Ilustración 2. Esquema de tratamiento para osteosarcoma en pediatría (EURAMOS).**



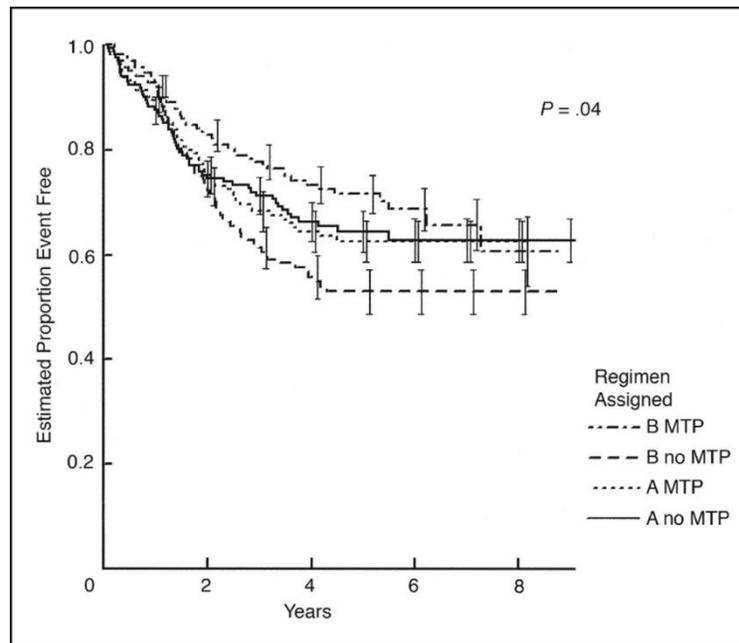
**Fuente:** Whelan J, et al. (2015) (15).

Existe controversia sobre si es mejor utilizar el esquema MAPIE en vez del esquema MAP en el osteosarcoma con mala respuesta histológica, ya que los resultados a largo plazo han demostrado un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad al agregar ifosfamida y etopósido al tratamiento, en comparación de solo el MAP. (15)

En un estudio realizado por Meyers et al., en 2005 se comparó la terapia tradicional con cisplatino, doxorubicina y metotrexato junto con la adición de ifosfamida y etopósido al tratamiento para evaluar la supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años, así como sus complicaciones a lo largo del tratamiento. La adición de ifosfamida y etopósido al tratamiento estándar parece disminuir la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (61% y 56% de SLE a los 3 y 5 años), mientras que el esquema tradicional de cisplatino, doxorubicina y metotrexato tuvo una SLE de 71% y 64% a los 3 y 5 años de tratamiento. (2)

En la **ilustración 3** podemos observar la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes según el tipo de tratamiento recibido en el estudio de Meyers et al., el régimen A consta de cisplatino, doxorubicina y metotrexato a dosis altas (grupo estándar), el régimen B incluyó a los mismos agentes con la adición de ifosfamida, los regímenes A+ y B+ también incluyeron mifamurtida (MTP) (2).

**Ilustración 3.** Supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años de acuerdo con tipo de esquema instaurado.



**Fuente:** Meyers P, et al. (2016) (2)

Hay diferentes estudios que comparan la eficacia en la supervivencia libre de enfermedad entre el esquema americano y el esquema europeo: el estudio INT-0133 demostró un beneficio absoluto de 7% en la supervivencia global a 5 años con la adición de ifosfamida o mifamurtida a los agentes más usados (doxorubicina, cisplatino y altas dosis de metotrexato), sin embargo, el grupo europeo demostró que la combinación de cisplatino/doxorubicina es tan efectiva como el esquema amplio americano tanto en la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global (estudio 80831 y 80861). (13,15).

El *Cooperative Osteosarcoma Study Group* (COSS) incorporó diversos quimioterapéuticos, pero fue el esquema de metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida el que tuvo una mejor respuesta con una supervivencia global a 10 años del 71%. El grupo escandinavo utilizó metotrexato, cisplatino y doxorubicina alcanzando una supervivencia global a 5 años de 74% y solo se utilizó ifosfamida o etopósido en los pacientes con mala respuesta. El grupo italiano reprodujo lo mismo que el grupo escandinavo demostrando en los pacientes con pobre respuesta resultados similares a los buenos respondedores cuando se agregaba en el manejo posoperatorio ifosfamida y etopósido. El estudio EURAMOS-1 (2015) involucró a 2260 pacientes (el grupo más grande hasta la fecha); se estudió la adición de ifosfamida y etopósido como quimioterapia adyuvante, encontrando altas tasas de toxicidad y de complicaciones sin mejorar la supervivencia libre de eventos. (13,15).

Los pacientes que presentan osteosarcoma con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico tienen un pronóstico precario (sobrevivencia libre de enfermedad a 5 años de 40%). Por lo general se acepta que las lesiones pulmonares son más susceptibles a la quimioterapia que las metástasis óseas, aunque existe una tendencia a perseguir quirúrgicamente las lesiones pulmonares de forma más agresiva. El tratamiento óptimo para los pacientes que presentan osteosarcoma metastásico no se ha definido en ensayos clínicos aleatorizados, por lo tanto, no existe un enfoque estándar único. Se han utilizado esquemas MAPI (metotrexato a dosis altas, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida) además de su combinación con etopósido (MAPIE). Sin embargo, pocos pacientes con osteosarcoma metastásico se curan y se necesitan nuevos enfoques terapéuticos. La quimioterapia de dosis intensiva con apoyo de células madre de sangre periférica es ineficaz en el osteosarcoma metastásico (13).

#### 4.9.2 Radioterapia

Generalmente el osteosarcoma se considera radio-resistente, aunque la variante de células pequeñas puede ser más radiosensible (13). La radiación puede ser útil como tratamiento paliativo, para tratar el dolor metastásico o lesiones con riesgo de fractura. No se ha demostrado que provoque una prolongación en la supervivencia (5,6).

La radioterapia de intensidad modulada es el estándar de tratamiento en caso de localizaciones axiales poco accesibles (base del cráneo, columna, sacro), en los que el paciente no es candidato a una cirugía o que el paciente rechace la cirugía, mientras que la irradiación con haz de protones puede ser una opción, particularmente en los pacientes más jóvenes, para reducir la dosis de radiación a los tejidos normales no afectados. La radioterapia adyuvante local no tiene ninguna función, excepto en pacientes con osteosarcomas resecados de manera incompleta (16). No mejora la supervivencia y aumenta el riesgo de tumores secundarios; solo debe de evaluarse como una opción en el contexto de un tumor primario irresecable o resecado de manera incompleta (13).

La radioterapia adyuvante incluye la radiación de todo el pulmón de manera profiláctica, se ha utilizado en un intento de mejorar los resultados después de la cirugía para la enfermedad localizada no metastásica; sin embargo, no es eficaz en ausencia de quimioterapia sistémica (13).

#### 4.10 PRONÓSTICO

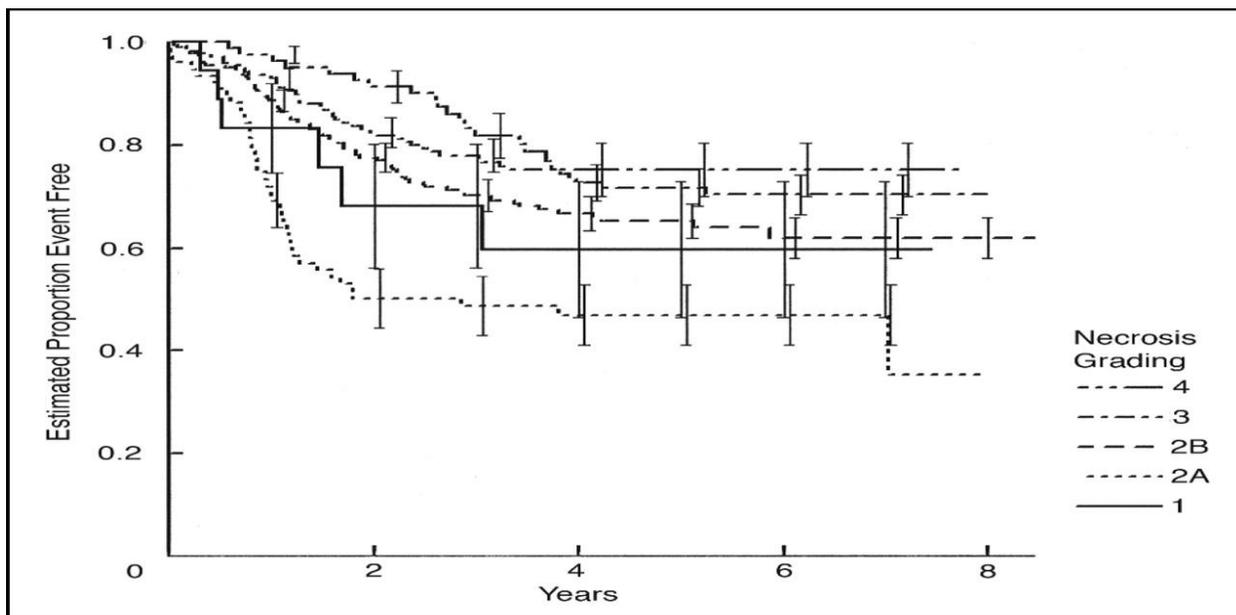
La sobrevida a cinco años para pacientes con osteosarcoma era de 10% a 20% antes de 1970, cuando el tratamiento consistía en la amputación de la extremidad afectada sin quimioterapia. El desarrollo de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, así como de técnicas quirúrgicas modernas no solo han elevado la sobrevida global, sino que además aumentaron la calidad de vida de estos pacientes, salvando en muchas ocasiones la extremidad con resección del bloque tumoral. Con esta terapéutica se ha reportado una sobrevida global de hasta 77% a 5 años (9).

Por lo general, el sexo, el sitio del tumor primario y la raza no se relacionan con la supervivencia libre de enfermedad, mientras que el volumen del tumor primario elevado, subtipo histológico, nivel de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina altos están relacionadas con una menor supervivencia libre de enfermedad (14,17).

Los pacientes con niveles de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica (DHL) por encima del límite superior normal se asocian peor pronóstico. Se ha observado que los pacientes con tumores proximales y tumores del esqueleto axial, especialmente los

tumores pélvicos primarios, tienen menor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad. Las recaídas después de iniciado el tratamiento se debe al desarrollo de clones tumorales a la quimioterapia. El grado de necrosis observada en el tumor primario en el momento de la resección quirúrgica definitiva después de la quimioterapia de inducción se correlaciona con la supervivencia libre de eventos; a mayor grado de necrosis, mayor supervivencia libre de enfermedad (**ilustración 4**) (2).

**Ilustración 4.** Relación entre necrosis observada en la resección quirúrgica definitiva después de la quimioterapia de inducción y la supervivencia libre de enfermedad.



**Fuente:** Meyers P, et al. (2016). (2)

Pacientes con >90% de necrosis tumoral después de la quimioterapia de inducción tienen una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 65% a 80% versus el 40% a 50% para aquellos con <90% de necrosis tumoral (18).

Ferrari S, et al., en (2001) analizaron los factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad en 300 pacientes con osteosarcoma no metastásico tratados con quimioterapia primaria y posterior cirugía, observaron: (17).

- Supervivencia libre de enfermedad del 66% a 8 años en tumores con volumen <150 ml vs 52% en tumores con volumen de >150 ml, aunque depende de la forma en que se calcule el volumen, siendo la medición tridimensional la mejor forma de estimar el volumen del tumor.
- Supervivencia libre de enfermedad a 8 años de acuerdo con tipo histológico: osteoblástico 54%, condroblástico 57%, telangiectásico 76% y fibroblástico 82%.
- Supervivencia libre de enfermedad a 8 años en pacientes de <12 años de 48% y en >12 años de 63%.
- Supervivencia libre de enfermedad a 8 años de acuerdo en nivel de fosfatasa alcalina (FA): 63% en pacientes con FA normal versus 55% en pacientes con FA elevada.
- Supervivencia libre de enfermedad a 8 años según el nivel de deshidrogenasa láctica (DHL): 63% en pacientes con DHL normal versus 51% en pacientes con DHL elevada.
- Supervivencia libre de enfermedad a 8 años según la respuesta histológica: 63% en pacientes con buena respuesta vs 52% en pacientes con mala respuesta histológica al tratamiento.
- Supervivencia libre de enfermedad a 8 años según el sitio del tumor primario: fémur 55%, peroné 60%, húmero 62%, tibia 64% y otras localizaciones 80%.
- Supervivencia libre de enfermedad a 8 años según el tipo de cirugía empleada: resección 62%, amputación 45% y plastia rotatoria del 43%.

Se puede concluir que el volumen del tumor primario, subtipo histológico, nivel de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina están relacionadas con una menor supervivencia libre de enfermedad (17).

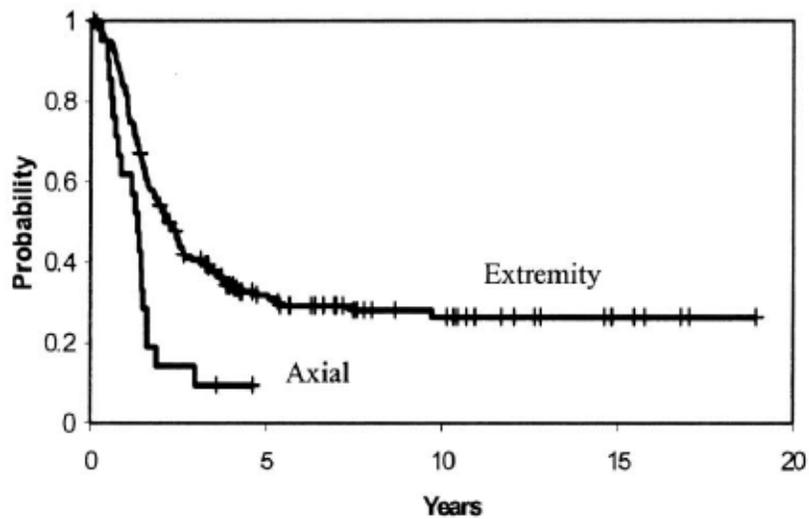
Las recurrencias después de un tratamiento multimodal de un osteosarcoma de alto grado usualmente ocurren en los primeros 3 años de diagnóstico. Las recurrencias después de 2 años tienen peor pronóstico. La supervivencia a 5 años para pacientes que tienen una recurrencia en un lugar resecable se acerca al 40%. (6)

Los pacientes con osteosarcoma primario metastásico son un grupo heterogéneo; la supervivencia libre de enfermedad a 5 años puede alcanzar hasta el 75% en pacientes

con metástasis unilaterales pulmonares, mientras que en metástasis multifocales en hueso por lo general tienen un pronóstico más sombrío. El retraso en la detección de metástasis se considera un factor de mal pronóstico.(12)

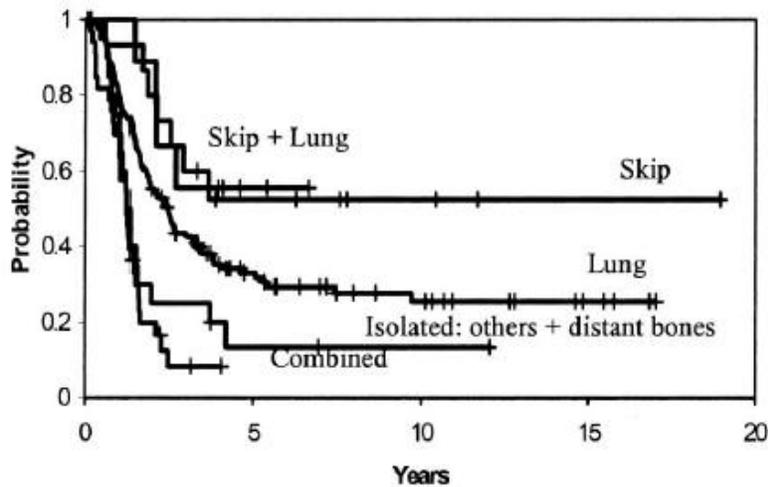
En un estudio realizado por Kager L, et al., siguieron a 202 pacientes con osteosarcoma de alto riesgo con metástasis al momento de su diagnóstico y se analizó la supervivencia libre de enfermedad según el lugar de tumor primario y características de las metástasis; la supervivencia a largo plazo fue del 24% (**ilustración 5 y 6**) (12).

**Ilustración 5.** *Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global para significación pronóstica según el tipo de tumor primario.*



**Fuente:** Kager L et al. (2003) (12).

**Ilustración 6.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global para significación pronóstica según sitio de metástasis.



**Fuente:** Kager L et al. (2003) (12)

Otras series de pacientes con osteosarcomas de alto grado con metástasis reportaron tasas de supervivencia a 5 años entre 16% (Intergrupo Europeo de Osteosarcoma con 45 pacientes) y 53% (Grupo de Oncología Pediátrica con 30 pacientes), aunque en este último grupo podría explicarse el mejor pronóstico por la exclusión a priori de los pacientes cuyos tumores primarios parecían irresecables (12). También se ha demostrado que el involucro de ganglios linfáticos en pacientes con osteosarcoma predice un pobre diagnóstico (12).

Los principales efectos adversos de la quimioterapia a largo plazo son los siguientes: segunda neoplasia, esterilidad, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y cardiomiopatía inducida por antraciclinas (19).

## 5 JUSTIFICACIÓN

---

El osteosarcoma representa el tumor óseo maligno más frecuente en los pacientes pediátricos, teniendo su primer pico de incidencia en niños y adultos jóvenes, con una incidencia de 4.4 pacientes por millón de personas al año en menores de 25 años. (1)

El HRAEB concentra entre 5 y 9 casos nuevos de osteosarcoma al año. A pesar de los esfuerzos en los últimos 20 años la sobrevida para estos pacientes se ha mantenido alrededor del 70% a 10 años según series internacionales. Dentro de la historia del hospital, se ha ofertado un esquema de tratamiento diferente (MAP o MAPIE) a los pacientes con osteosarcoma.

Los estudios en población mexicana pediátrica con osteosarcoma son escasos, por ello este trabajo interesa describir las características clínicas, bioquímicas, el tipo histológico del tumor y la respuesta al tratamiento de quimioterapia respecto a la sobrevida a 10 años.

Las guías internacionales de tratamiento para el osteosarcoma están basadas en estudios clínicos en población caucásica y americana, por ello interesa describir parámetros básicos en lo clínico, bioquímico y de la quimioterapia que puedan ser diferentes en la población de estudio.

Existe el antecedente de la aplicación de dos esquemas distintos de tratamiento de quimioterapia en pacientes pediátricos con osteosarcoma en el hospital (MAP o MAPIE), interesa obtener la respuesta de sobrevida en estos pacientes.

- **Factibilidad**

Fue factible realizar este estudio ya que se contó con los recursos humanos y materiales para el obtener los datos desde los expedientes clínicos, analizar e interpretar la información con base en los objetivos establecidos en el presente estudio.

El financiamiento corrió a cargo del investigador principal y del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

- **Interesante**

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente en la edad pediátrica, representando un 5% del total de neoplasias en los niños. El HRAEB es un centro de concentración de pacientes con osteosarcoma. Sin embargo, son pocos los estudios realizados en la región y el país sobre las características clínicas que el osteosarcoma tiene en nuestra población, además de que la supervivencia puede ser menor a lo observado en series internacionales, ya que los decesos se deben principalmente a complicaciones del tratamiento. Se tienen dos vertientes en el tratamiento del osteosarcoma, el grupo americano y el grupo europeo, en diferentes estudios se han contrastado acerca de cuál es la mejor terapia para utilizar, sin que hasta ahora los resultados sean concluyentes. En el HRAEB se han utilizado ambos regímenes de tratamiento, la finalidad de este estudio fue analizar la sobrevida y comparar los dos regímenes de tratamiento de acuerdo con el desenlace de los pacientes.

- **Novedosa**

Son varios los estudios reportados que han evaluado la eficacia de los tratamientos quimioterapéuticos valorando la supervivencia y complicaciones en el tratamiento del osteosarcoma, sin embargo, son pocos los estudios en población hispana, ya que solo se considera a la población caucásica en los estudios de control. Con nuestro estudio nos interesa demostrar el efecto de dos regímenes de quimioterapia (MAP vs MAPIE) en la población del HRAEB y los efectos secundarios que se han presentado en estos pacientes en el tratamiento del osteosarcoma. Además de que son pocos los estudios que han estudiado las características del osteosarcoma en nuestra población.

- **Ética**

En el presente estudio se trabajó solo con información de los expedientes electrónicos y físicos por lo que no se expuso la integridad de los pacientes (véase apartado de ética).

- **Relevante**

Existe poca información en nuestro país de las características clínicas del osteosarcoma en nuestra población, así como información sobre la sobrevida y la mortalidad de los pacientes pediátricos con osteosarcoma.

## 6 PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El osteosarcoma es un tumor maligno que se origina en la mesénquima con incidencia en población infantil, su frecuencia se ha incrementado 0.3% por año en la última década.

En la quimioterapia para el tratamiento del osteosarcoma se emplean: doxorubicina, cisplatino, metotrexato e ifosfamida como terapias combinadas. Se tienen dos variantes en el esquema de quimioterapia: el de E.U. y el europeo; el primero considera el uso de altas dosis de metotrexato, cisplatino y doxorubicina  $\pm$  ifosfamida y la adición de mifamurtida; el segundo esquema la combinación de cisplatino con doxorubicina.

Son varios los estudios que se han realizado para comparar ambos regímenes de tratamiento y demostrar cual es el mejor en cuanto mejor sobrevida y menor número de complicaciones, pero los resultados han sido ambiguos, sin llegar al mejor régimen de tratamiento. En nuestro país faltan estudios que comparen el rendimiento de los dos esquemas de tratamiento, por lo que se utilizan ambos regímenes sin que se tenga claro cuál es el mejor para los pacientes. Es necesario evaluar los resultados a largo plazo de ambos regímenes de tratamiento para definir cuál es mejor en nuestra población.

## 7 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

---

*¿Son diferentes las características clínicas, bioquímicas y el tipo histológico del osteosarcoma que se presenta en los casos de pediatría menores de 18 años con osteosarcoma del HRAEB? ¿La sobrevida de los pacientes menores de 18 años tratados en el HRAEB en alguno de los dos esquemas MAP y MAPIE está influida por la toxicidad a la ifosfamida/etopósido?*

## 8 OBJETIVOS

---

### 8.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, bioquímicas y tipo histológico del osteosarcoma que se presenta en los casos de pediatría menores de 18 años atendidos en el HRAEB en el periodo 2008 a diciembre 2021 bajo cualquiera de los dos esquemas MAP o MAPIE.

### 8.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- I. Evaluar las características clínicas de osteosarcoma respecto a la edad de presentación y género tratados en el Hospital de Alta Especialidad del Bajío de pacientes del periodo enero de 2008 a diciembre de 2021.
- II. Analizar las características bioquímicas de la concentración de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica al diagnóstico de los pacientes con osteosarcoma tratados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío del periodo de enero de 2008 a diciembre de 2021.
- III. Registrar el tipo histológico, tamaño tumoral, localización, presencia o no de metástasis del osteosarcoma al diagnóstico en pacientes menores de 18 años tratados en el Hospital de Alta Especialidad del Bajío del periodo enero de 2008 a diciembre de 2021.
- IV. Analizar el tipo de esquema de quimioterapia adyuvante (MAP y MAPI) respecto a la toxicidad presente en los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de enero de 2008 a diciembre de 2021.
- V. Analizar y contrastar la frecuencia de complicaciones agudas (mucositis, neutropenia, colon neutropénico, infecciosas, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad) en los pacientes menores de 18 años durante su tratamiento por osteosarcoma bajo los esquemas de MAP y MAPIE en el Hospital Regional de Alta Especialidad de enero de 2008 a diciembre de 2021.

- VI. Evaluar la sobrevida a 10 años en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma tratados bajo los esquemas de MAP y MAPIE en el Hospital Regional de Alta Especialidad de enero de 2008 a diciembre de 2021.

## 9 HIPOTESIS

---

Las características clínicas, bioquímicas y tipo histológico del osteosarcoma en pacientes menores de 18 años son diferentes a las observadas en cohortes internacionales, así como su sobrevida y morbilidad.

## 10 MATERIAL Y MÉTODOS:

---

### 10.1 TIPO DE ESTUDIO

Cohorte retrospectiva.

### 10.2 TIPO DE DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

### 10.3 POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO

#### 10.3.1 Universo de estudio

Pacientes del servicio de Oncología Pediátrica del HRAEB con diagnóstico de osteosarcoma.

#### 10.3.2 Población, lugar y tiempo de estudio

Pacientes con diagnóstico de osteosarcoma menores de 18 años que fueron tratados en el servicio de Oncología Pediátrica en el HRAEB de enero de 2008 hasta diciembre de 2021.

#### 10.3.3 Espacio de estudio

Servicio de Oncología Pediátrica en el HRAEB.

#### 10.3.4 Tamaño de muestra

Se incluyó a todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el servicio de oncología pediátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío desde enero 2008 a diciembre 2021 que cumplieron con criterios de inclusión para el estudio.

#### 10.3.5 Estrategia de muestreo

No probabilístico por conveniencia. Se trabajó con expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología pediátrica en el HRAEB.

## 10.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 10.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma
- Pacientes tratados por osteosarcoma en el servicio de oncología pediátrica en el HRAEB.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con tratamiento MAP o MAPIE.
- Expedientes que contenga completa la información clínica, hematológica, de patología y de cirugía

### 10.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con abandono de tratamiento
- Pacientes con expediente incompleto

## 10.5 VARIABLES RECOLECTADAS

- Características clínicas

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	OPERANACIONALIZACION DE VARIABLES	FUENTE DE INFORMACIÓN
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo de la vida en donde se diagnóstica una enfermedad.	Cuantitativa	Continua	1. Número de años al momento del diagnóstico.	Expediente Clinic.
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativo	Nominal dicotómica	1. Femenino 2. Masculino	Expediente Clinic.
<b>Muerte</b>	Cesación o término de la vida.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Expediente Clinic y físico.
<b>Fecha de defunción</b>	Fecha que aparece en certificado de defunción (en caso de que paciente haya fallecido)	Cuantitativa	Discreta	1. Fecha de defunción	Expediente Clinic y físico.
<b>Sobrevida global</b>	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos.	Cuantitativa	Continua	1. Número de años desde el diagnóstico hasta agosto del 2020 o su fallecimiento.	Expediente Clinic.
<b>Periodo libre de</b>	Tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la	Cuantitativa	Continua	1. Número de años, meses y/o días libre de	Expediente Clinic.

<b>enfermedad</b>	enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de esta o el fallecimiento del paciente por otra causa.			enfermedad posterior al tratamiento.	
-------------------	--	--	--	--------------------------------------	--

- **Características bioquímicas**

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	OPERANACIONALIZACION DE VARIABLES	FUENTE DE INFORMACIÓN
<b>Valor de Fosfatasa alcalina al momento del diagnóstico</b>	Enzima hidrolasa que desfosforila varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados. Presente en hueso, hígado, placenta, intestinos y riñón.	Cuantitativo	Continuo	2 a 10 años 1. Menor a 320 U/L 2. Mayor a 320 U/L Adolescente femenino 1. Menor a 320 U/L 2. Mayor a 320 U/L Adolescente masculino 1. Menor a 390 U/L 2. Mayor a 390 U/L	Harriet Lane, expediente Clinic, Modulab.
<b>Valor de Deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico</b>	Enzima catalizadora, reduce el piruvato a lactato gracias a la oxidación de NADH a NAD+. Presente en corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones.	Cuantitativo	Continuo	2 a 12 años 1. Menor a 295 U/L 2. Mayor a 295 U/L Mayor a 12 años 1. Menor a 190 U/L 2. Mayor a 190 U/L	Harriet Lane, expediente Clinic, Modulab.

- **Características del tumor**

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	OPERANACIONALIZACION DE VARIABLES	FUENTE DE INFORMACIÓN
<b>Localización de tumor primario</b>	Lugar del organismo en donde se origina el primer tumor.	Cualitativo	Nominal	1. Húmero derecho 2. Húmero izquierdo 3. Fémur proximal 4. Fémur distal 5. Tibia proximal 6. Tibia distal 7. Peroné Proximal 8. Peroné distal 9. Multicéntrico 10. Otros	Expediente Clinic, sistema de imagen Webpacs.
<b>Tipo histológico de osteosarcoma</b>	Tumor óseo maligno pleomórfico productor de hueso osteoide que se origina en la mesénquima.	Cualitativo	Nominal	1. Osteoblástico 2. Condrolástico 3. Fibroblástico 3. Telangiectásico	Expediente Clinic, Servicio de Anatomopatología.
<b>Tamaño del tumor</b>	Masa de tejido de una parte del organismo cuyas células sufren un	Cuantitativo	Continua	Tamaño del tumor al momento del	Expediente Clinic, sistema de imagen Webpacs.

	crecimiento anormal y no tienen ninguna función fisiológica.			diagnóstico en milímetros.	
<b>Grado de necrosis posterior a quimioterapia neoadyuvante</b>	Criterios de Huvos modificados en relación con el porcentaje de necrosis como efecto al uso de quimioterapia neoadyuvante.	Cuantitativa	Discreta	1. Buena respuesta: necrosis de >90% 2. Mala respuesta: necrosis de <90%	Expediente Clínico, Servicio de Anatomopatología.
<b>Metástasis</b>	Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente	Expediente Clínico, sistema de imagen Webpacs.

- **Características del tratamiento y complicaciones**

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	FUENTE DE INFORMACIÓN
<b>Esquema de tratamiento</b>	Esquema MAP (metotrexato, doxorubicina, cisplatino) o esquema MAPIE (metotrexato, doxorubicina, cisplatino, ifosfamida y etopósido).(15)	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Utilización de esquema MAP 2. Utilización de esquema MAPIE	Expediente Clínico.
<b>Cirugía</b>	Procedimiento para extirpar o reparar una parte del cuerpo, o para determinar la presencia de una enfermedad.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Conservadora 2. Radical (amputación)	Expediente Clínico y físico.
<b>Complicaciones agudas asociadas a quimioterapia</b>	Capacidad de una sustancia química de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo, al entrar en contacto con él.	Cualitativa	Nominal	1. Mucositis 2. Fiebre y neutropenia 3. Sepsis 4. Colitis neutropénica 5. Cistitis hemorrágica 6. Nefrotoxicidad 7. Hepatotoxicidad 8. Cardiotoxicidad 9. Neurotoxicidad 10. Ototoxicidad	Expediente Clínico y físico.
El número de complicaciones agudas se considerarán mientras los pacientes se encuentren en esquema de quimioterapia (quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia adyuvante); dentro de la quimioterapia adyuvante se considerarán 30 semanas para el esquema MAP y 40 semanas para el esquema MAPIE.					
<b>Complicaciones agudas: Mucositis (tipo)</b>	Reacción inflamatoria tóxica que afecta a todo el tracto gastrointestinal secundaria a la exposición a quimioterapia o radioterapia.(20)	Cualitativa	Nominal	1. Grado I 2. Grado II 3. Grado III 4. Grado IV	Expediente Clínico y físico.

<b>Complicaciones agudas: Mucositis (número de eventos)</b>	Numero de eventos ocurridos de mucositis (de acuerdo con grado I-IV) mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de mucositis (con fecha).	Expediente Clinic
<b>Complicaciones agudas: fiebre y neutropenia (tipo)</b>	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos <500 cels/mm <sup>3</sup> o <1000 cels/mm <sup>3</sup> cuando se predice una caída a una cifra de <500 cels/mm <sup>3</sup> en las primeras 24-48 horas siguientes con un registro único de una temperatura axilar de >38.5°C o dos mediciones de >38°C.(21)	Cualitativa	Ordinaria	1. De alto riesgo 2. De bajo riesgo	Expediente físico, Clinic y Modulab.
<b>Complicaciones agudas: fiebre y neutropenia (número de eventos)</b>	Numero de eventos ocurridos de fiebre y neutropenia (de acuerdo con grado) mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de fiebre y neutropenia de alto y bajo riesgo (con fecha).	Expediente Clinic
<b>Complicaciones agudas: infecciones (tipo)</b>	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo.(22)	Cualitativa	Ordinaria	1. Infección 2. Sepsis 3. Choque séptico 4. Disfunción multiorgánica	Expediente físico, Clinic y Modulab.
<b>Complicaciones agudas: infecciones (número de eventos)</b>	Numero de eventos ocurridos de infecciones (de acuerdo con grado: infección, sepsis, choque séptico, disfunción multiorgánica) mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de sepsis de acuerdo a grado (con fecha).	Expediente Clinic
<b>Complicaciones agudas: Colitis neutropénica (número de eventos)</b>	Síndrome que se manifiesta en pacientes con cifras menores de 500 neutrófilos/mm <sup>3</sup> con irrupción de barrera intestinal con invasión bacteriana intramural, con engrosamiento de la pared intestinal >4mm medido por USG o TAC abdominal.(23) Número de eventos ocurridos de colitis neutropénica mientras paciente se encontraba en	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de colitis neutropénica (con fecha).	Expediente físico, Clinic y sistema de imagen Webpacs.

	quimioterapia, con fecha de cada evento.				
<b>Complicaciones agudas: Cistitis hemorrágica (número de eventos)</b>	Hematuria microscópica asociada a micción dolorosa e irritativa y/o cambios cistoscópicos característicos en vejiga (neovascularización y telangiectasias, pequeñas áreas de hemorragia sobre o debajo del epitelio vesical, necrosis focal, fibrosis de pared vesical, áreas semejantes a tumores hiperplásicos y capacidad vesical reducida) posterior al uso de ciclofosfamida o ifosfamida.(24) Número de eventos ocurridos de cistitis hemorrágica mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de cistitis hemorrágica (con fecha).	Expediente físico, Klinik y Modulab.
<b>Complicaciones agudas: Nefrotoxicidad (tipo)</b>	Efecto secundario a la lesión renal generada por medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer con una disminución en la tasa de filtración glomerular de la basal del paciente (TFG <60 ml/min/1.73 m2).(25)	Cuantitativa	Continua	1. Estadio 1: >90 ml/min/1.73m2 2. Estadio 2: 60-90 ml/min/1.73m2 3. Estadio 3: 30-60 ml/min/1.73m2 4. Estadio 4: 15-30 ml/min/1.73m2 5. Estadio 5: <15 ml/min/1.73m2	Expediente físico, Klinik y Modulab.
<b>Complicaciones agudas: Nefrotoxicidad (número de eventos)</b>	Número de eventos ocurridos de nefrotoxicidad (de acuerdo con estadio) mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de nefrotoxicidad (dependiendo del estadio) (con fecha).	Expediente físico, Klinik y Modulab.
<b>Complicaciones agudas: Hepatotoxicidad (tipo)</b>	Efecto secundario a la lesión hepática generada por medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer con un nivel de alanina aminotransferasa de más de 5 veces el límite superior a la normalidad (LSN), fosfatasa alcalina de más de 2 veces por en LSN o un nivel de ALT de más de 3 veces	Cuantitativa	Nominal	1. Patrón hepatocelular 2. Patrón mixto 3. Patrón colestásico	Expediente físico, Klinik y Modulab.

	<p>superior al LSN, con la elevación simultánea de los niveles de bilirrubina de más de 2 veces por encima del LSN.</p> <p>El patrón de lesión hepática se puede evaluar por el valor R, donde <math>R = (ALT/ULN) / (ALP/ULN)</math>, con <math>R \geq 5</math>, que refleja un patrón hepatocelular, <math>2 &lt; R &lt; 5</math>, que refleja un patrón mixto, y <math>R \leq 2</math>, que refleja un patrón colestásico de lesión hepática.(26)</p>				
<b>Complicaciones agudas: Hepatotoxicidad (número de eventos)</b>	Número de eventos ocurridos de hepatotoxicidad (de acuerdo con tipo) mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de hepatotoxicidad (dependiendo del tipo, con fecha).	Expediente físico, Klinik y Modulab.
<b>Complicaciones agudas: Cardiotoxicidad (número de eventos)</b>	<p>Efecto secundario a la lesión cardíaca generada por medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer (antraciclinas) con una cardiomiopatía caracterizada por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 5%, a menos de 55%, acompañado de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, o una disminución mínima de 10%, por debajo de 55%, sin síntomas o signos de insuficiencia cardíaca; disfunción de la movilidad global o más severa en el septum; signos de insuficiencia cardíaca.(27)</p> <p>Número de eventos ocurridos de cardiotoxicidad mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.</p>	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de cardiotoxicidad (con fecha).	Expediente físico y Klinik.
<b>Complicaciones agudas: Neurotoxicidad</b>	Efecto secundario a la lesión en sistema nervioso central o a nivel periférico generada por medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer:	Cuantitativa	Discreta	1. Conteo de eventos de neurotoxicidad (con fecha).	Expediente físico y Klinik.

<b>(número de eventos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotrexato: Meningitis aséptica, mielitis transversa, encefalopatía</li> <li>• Cisplatino: Neuropatía periférica</li> <li>• Ifosfamida: crisis convulsivas, alucinaciones, confusión</li> <li>• Etopósido: neuropatía periférica.(28)</li> </ul> <p>Número de eventos ocurridos de neurotoxicidad mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.</p>				
<b>Complicaciones agudas: ototoxicidad (tipo)</b>	Efecto secundario a la hipoacusia generada por medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer, principalmente por cisplatino.(29)	Cuantitativa	Ordinaria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoacusia leve</li> <li>2. Hipoacusia moderada</li> <li>3. Hipoacusia severa</li> </ol>	Expediente físico y Clínico.
<b>Complicaciones agudas: ototoxicidad (número de eventos)</b>	Número de eventos ocurridos de ototoxicidad (dependiendo de tipo) mientras paciente se encontraba en quimioterapia, con fecha de cada evento.	Cuantitativa	Discreta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conteo de eventos de ototoxicidad (de acuerdo a tipo, con fecha).</li> </ol>	Expediente físico y Clínico.
<b>Complicaciones tardías asociadas a quimiotoxicidad</b>	Capacidad de una sustancia química de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo, al entrar en contacto con él.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Segunda neoplasia</li> </ol>	Expediente Clínico y físico.
	El número de complicaciones tardías se considerarán a partir de la finalización de tratamiento de quimioterapia: después de 40 semanas para los pacientes en esquema MAPIE y posterior a 30 semanas en los pacientes con esquema MAP.				
<b>Complicaciones tardías: Segunda neoplasia (número de eventos)</b>	<p>Crecimiento anormal de tejido que siguen a una neoplasia previa pero que no son una metástasis de ésta.(30)</p> <p>Número de eventos ocurridos de segunda neoplasia (con especificación de tipo de neoplasia) mientras paciente se encontraba en quimioterapia o posterior al termino de quimioterapia, con fecha de cada evento.</p>	Cuantitativa	Discreta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conteo de eventos de segunda neoplasia (con especificación de tipo, con fecha).</li> </ol>	Expediente físico y Clínico.

## 10.6 MÉTODO O PROCEDIMIENTO PARA CAPTAR LA INFORMACIÓN

Se recolectó y analizó los expedientes de pacientes menores de 18 años diagnosticados y tratados por osteosarcoma en el servicio de Oncología Pediátrica en el HRAEB de enero de 2008 hasta diciembre de 2021, de acuerdo con las secciones desglosadas en las variables de operacionalización y bajo los criterios de clasificación identificados para cada variable.

Tipo de tratamiento:

- **Tipo de cirugía:** conservadora o radical
- **Respuesta histológica:** buena respuesta (>90% necrosis) o mala respuesta (<90% necrosis)
- **Tipo de esquema de quimioterapia utilizado:** MAP (*Metotrexato, Adriamicina y Cisplatino*), MAPIE (*Metotrexato, Adriamicina, Cisplatino, Ifosfamida y Etopósido*).

El tipo de esquema utilizado depende de la respuesta histología que tenga la tumoración posterior a la quimioterapia adyuvante basada en MAP (Figura 1):



**Ilustración 7.** tipo de esquema de quimioterapia utilizado de acuerdo con la respuesta histológica posterior a quimioterapia neoadyuvante.

- Valores bioquímicos al momento del diagnóstico
  - Fosfatasa alcalina, DHL
- Número de toxicidad

- Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, neurotoxicidad. Ototoxicidad.
- Número de complicaciones agudas
  - Mucositis: grado I, grado II, grado III o grado IV
  - Fiebre y neutropenia: de alto riesgo o de bajo riesgo
  - Infecciones: sepsis, choque séptico o disfunción multiorgánica
  - Colitis neutropénica
  - Cistitis hemorrágica

El número de complicaciones agudas y toxicidad se consideraron mientras los pacientes se encontraban en esquema de quimioterapia, quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia adyuvante; dentro de la quimioterapia adyuvante se considerarán 29 semanas para el esquema MAP y 40 semanas para el esquema MAPIE.

Después de realizar la recolección completa de los datos anteriormente mencionados se realizó el análisis estadístico.

## 10.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos cualitativos en sus diferentes secciones de clínica, características del osteosarcoma y efectos tóxicos por el tipo de tratamiento neoadyuvante se obtuvieron las frecuencias para toda la población, una vez que los datos de la población fueron separados por el tipo de quimioterapia adyuvante MAP o MAPIE, las variables cuantitativas fueron comparadas.

El análisis de la sobrevida se realizó mediante prueba de Kaplan-Meier y curvas de sobrevida, sobre el análisis y el efecto de factores que pueden influir la sobrevida serán valorados en pruebas Log Rank Test.

Los análisis comparativos entre los dos esquemas (MAP y MAPIE) considerando datos de fallecimiento, frecuencia en la toxicidad gastrointestinal, cardiovascular y hematológico se realizó por pruebas de Wilcoxon y/o Man-Whitney.

## 10.8 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Se elaboró el presente protocolo de estudio para su evaluación por el comité de investigación y el comité de ética en investigación ambos del HRAEB.

Posterior a la aprobación del trabajo por los comités se procedió con la recolección de la información:

- 1) Se elaboró una base de datos con todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología Pediátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío de enero de 2007 hasta diciembre de 2021.
- 2) Se recolectó expedientes en el programa Clinic y en archivo clínico de los pacientes que se encontraban en la base de datos.
- 3) Se revisaron los expedientes recabando las variables anteriormente mencionadas.
- 4) Se integró lo anterior en la base de datos para su posterior análisis estadístico.
- 5) Se expresaron los resultados por medio de tablas y gráficas.
- 6) Se realizó análisis para determinar las características clínicas y bioquímicas, tipo histológico, tipo de tratamiento, número de complicaciones agudas y sobrevida de los pacientes incluidos en este estudio.
- 7) Se comparó tipos de esquemas utilizados para tratamiento de los pacientes estudiados de acuerdo con su sobrevida y complicaciones.

## 11 ASPECTOS ÉTICOS

---

Están establecidos en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud se refiere 41. Dando cumplimiento Del Título Segundo, Capítulo I Artículo 13, 14 (fracciones I, II, IV, V, VI, VII,) Artículo 15, 16, 17 (Fracción II), Artículo 20, 21, correspondiente a disposiciones comunes a las bases para la investigación en seres humanos.

De acuerdo con este Título, el presente trabajo de investigación se consideró de Riesgo Mínimo. Se mantuvo en resguardo y con discreción en el manejo de la información, así como el anonimato de los pacientes que se involucran en este protocolo. El presente protocolo se presentó al Comité de Investigación y al Comité de Ética en Investigación del HRAEB con aprobación de este. Se cumplió con los requisitos de investigación y ética:

- Valor social y científico, al evaluar una situación que de prevenirse o detectarse a tiempo disminuye la posibilidad de factores de riesgo en el paciente, así como mejora el bienestar y aporta al conocimiento.
- Validez científica al utilizar principios y métodos científicos aceptados, que incluyen las técnicas estadísticas, para producir datos confiables y válidos.
- Selección de aleatorización de los sujetos, cumpliendo con el principio de Justicia Distributiva, sin embargo, el presente estudio fue retrospectivo.
- Razón Riesgo/Beneficio favorable, ya que los pacientes no fueron expuestos a ningún riesgo adicional al manejo convencional, cumpliendo con el principio de no maleficencia y beneficencia.
- Evaluación independiente, por individuos ajenos a la investigación, para minimizar potenciales conflictos de interés, para lo cual fue presentado al Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación y fue aprobado.
- No se requiere de consentimiento informado ya que se trabajó con datos que se tienen en expedientes clínicos.
- Hubo respeto a los participantes, por lo cual se mantendrá anónima los datos de nombre o identificación del paciente cuando la información sea reportada con fines

académicos y de divulgación; se realizó protección a la información y anonimato de los datos sujetos de esta investigación.

El presente protocolo de investigación también cumplió con los lineamientos de la Declaración de Helsinki 2013.

## 12 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Septiem bre – octubre 2020	Noviemb re – diciembr e 2020	Enero – febrero 2021	Marzo – abril 2021	Mayo – junio 2021	Julio – agosto 2021	Septiem bre – octubre 2021	Noviemb re – diciembr e 2021	Enero – febrero 2022	Marzo – abril 2022	Mayo – junio 2022	Julio – agosto 2022
Planteamiento del problema	X											
Búsqueda bibliográfica	X											
Elaboración y revisión de protocolo	X	X	X	X	X	X	X					
Autorización y registro del protocolo								X				
Recolección de la información y captura de datos									X	X		
Análisis de datos e interpretación de resultados										X		
Formulación de conclusiones											X	X

## 13 RESULTADOS

---

Este trabajo reporta los resultados obtenidos de la revisión de 35 pacientes menores de 18 años con osteosarcoma tratados en el servicio de oncología pediátrica de enero de 2008 a diciembre de 2021. Se excluyeron 3 pacientes por continuar terapia fuera del hospital, al final 32 pacientes fueron seguidos. El 68% (n= 22) fueron hombres y el 32% (n= 10) mujeres. La edad promedio en los hombres fue de  $13.4 \pm 3.1$  años y en mujeres  $12.6 \pm 2.9$  años. El tipo histológico de mayor prevalencia fue el osteosarcoma osteoblástico (87%), seguido de condroblástico y fibroblástico con 6% cada uno. La media del tamaño tumoral fue de  $624 \pm 783$  [65–2250] cm<sup>3</sup> en los hombres y de  $610 \pm 988$  [144–3357] cm<sup>3</sup> en mujeres. El periodo libre de enfermedad en los hombres fue de  $9.5 \pm 29.4$  [0–43] meses y  $12 \pm 18$  [0–49] meses en mujeres.

La identificación de metástasis fue de 58% (46% hombres y 12% mujeres); los tiempos de aparición de metástasis fueron: al finalizar la quimioterapia adyuvante (22%), en la quimioterapia adyuvante (19%) y al diagnóstico (19%). Se registraron un total de 14 defunciones (43%), de estos 12 fueron en pacientes masculinos (37.5%) y 2 en pacientes femeninos (6.2%) (**tabla 6**).

**Tabla 6.** Características de población pediátrica con diagnóstico de osteosarcoma atendidos en HRAEB periodo 2008-2021

Característica	Niños (n= 22)	Niñas (n= 10)
<b>Edad (años)</b>	13.4 ± 3.1 [5 – 17]	12.6 ± 2.9 [8 – 16]
<b>Fallecimientos (%)</b>	37.5	6.2
<b>Edad de muerte</b>	16 ± 2.9	15 ± 1.4
<b>Vigilancia (%)</b>	22	25
<b>Periodo libre de enfermedad (meses)<sup>1</sup></b>	9.5 ± 29.4 [0 – 143]	12 ± 18 [0 – 49]
<b>Tamaño tumor primario (cm<sup>3</sup>)</b>	624 ± 783 [65 - 2250]	610 ± 988 [144 - 3357]
<b>Localización tumor (%)</b>		
Fémur distal	34	15
Fémur proximal	6	3
Cubito distal	3	0
Humero proximal	9	6
Maxilar	3	0
Tibia proximal	12	6
<b>Tipo histológico (%)</b>		
Osteoblástico	56	31
Condrolástico	6	0
Fibroblástico	6	0
<b>Metástasis (%):</b>	46	12
Diagnóstico	12	6
Durante QT neoadyuvante	0	0
Durante QT Adyuvante	15	3
Final QT	19	3
No Metástasis	22	19
<b>Fosfatasa alcalina (U/L)<sup>2</sup></b>	147 ± 67	229
<b>Deshidrogenasa láctica (U/L)<sup>2</sup></b>	368 ± 196	471

<sup>1</sup>Periodo libre de enfermedad: meses desde que inicia vigilancia hasta el fallecimiento, término del estudio (diciembre 2021) o recaída del paciente.

<sup>2</sup>Fosfatasa alcalina: 100-390 U/L (adolescentes); Deshidrogenasa láctica: 1-12 años 110-295 U/L, >12 años 100-190 U/L.

Todos los pacientes de este estudio tuvieron cirugía: 28% (9 pacientes) fue una cirugía conservadora (25% hombres y 3% mujeres), mientras que el 72% (23 pacientes) ocurrió cirugía radical con amputación/desarticulación (44% hombres y 28% mujeres). La quimioterapia neoadyuvante fue administrada en 10 ciclos con esquema MAP (metotrexato, adriamicina y cisplatino). Se reportó que el 22% (7 pacientes) tuvieron buena respuesta con necrosis >90%, mientras que el 71% (23 pacientes) tuvieron mala respuesta con necrosis inferior al 90%, con 2 pacientes reportados como no concluyentes. Los pacientes con buena respuesta se llevaron a tratamiento quimioterapéutico adyuvante con esquema MAP (18%, 6 pacientes). Los pacientes con mala respuesta y los no concluyentes (81%, 26 pacientes) fueron tratados con el esquema MAPIE (metotrexato, adriamicina, cisplatino, ifosfamida y etopósido) (**tabla 7**).

**Tabla 7.** Tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico aplicado y distribución de pacientes de acuerdo con el sexo

Característica	Niños (n= 22)	Niñas (n= 10)	Total (n=32)
<b>Cirugía (%):</b>			
Conservadora	8 (36)	1 (10)	9 (28)
Radical	14 (63)	9 (90)	23 (71)
<b>Respuesta a quimioterapia neoadyuvante<sup>1</sup> (%):</b>			
Buena respuesta	3 (13)	4 (40)	7 (21)
Mala respuesta	17 (77)	6 (60)	23 (71)
<b>Quimioterapia adyuvante (%):</b>			
MAP	3 (13)	3 (30)	6 (18)
MAPIE	19 (86)	7 (70)	26 (81)

<sup>1</sup>En 2 pacientes el resultado de patología no fue concluyente.

Las complicaciones agudas en los pacientes con osteosarcomas correspondieron a mucositis, fiebre y neutropenia e infecciones principalmente (**Tabla 8**):

- Mucositis en el 35% (22% en hombres y 13% en mujeres); se reportó en 3% (1) mucositis grado I; 15% (5) con grado II, 12% (4) con grado III y 12% (4) con grado IV.
- Fiebre y neutropenia en el 75% (53% hombres y 22% mujeres), con un total de 61 episodios, de los cuales el 76% fue de alto riesgo (42% hombres y 34% mujeres), y 22% de bajo riesgo (11% hombres y 11% mujeres).
- Infecciones en el 78%; 31% de los pacientes curso con sepsis (22% hombres y 9% mujeres), 31% con choque séptico (22% hombres y 9% mujeres) y 9% con disfunción multiorgánica (6% hombres y 3% mujeres).
- Colitis neutropénica el 3% (todos fueron hombres).
- Toxicidad en 19% (16% hombres y 3% mujeres).
- Nefrotoxicidad en 38% (25% hombres y 13% mujeres).
- Hepatotoxicidad en 22% (13% hombres y 9% mujeres).
- Neurotoxicidad en 9.4% (todos fueron hombres).
- Ototoxicidad en 3% (todos fueron hombres).
- No se reportó cardiotoxicidad o cistitis hemorrágica en los pacientes incluidos en este estudio.

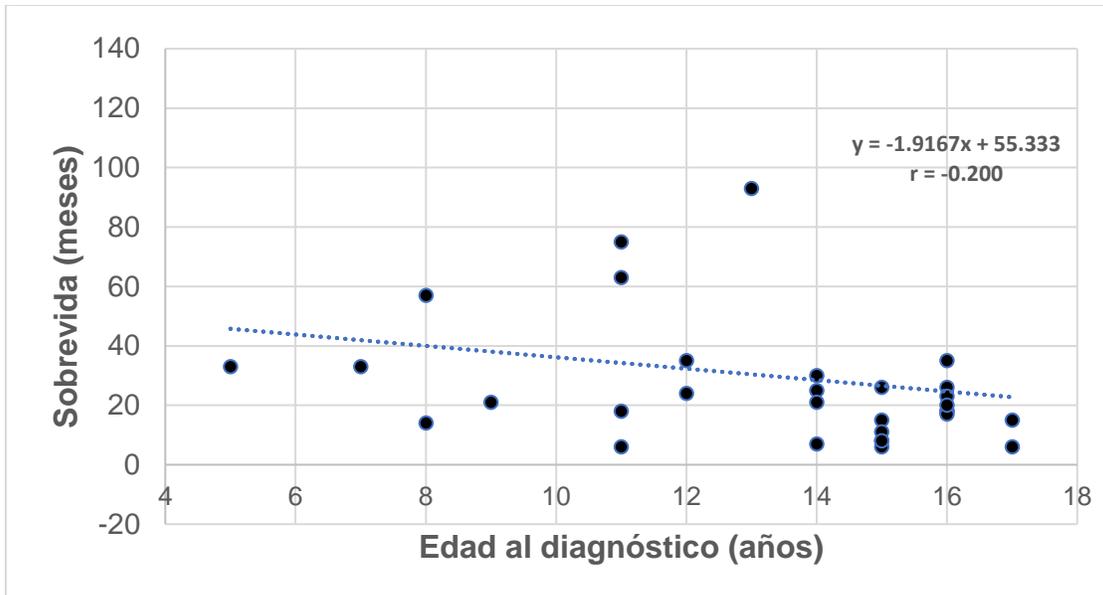
**Tabla 8.** Complicaciones agudas que se presentan en la población infantil con osteosarcoma y la distribución de acuerdo con el sexo

Característica <sup>1</sup>	Niños (n= 22)	Niñas (n= 10)	Total (n=32)
<b>Mucositis (%):</b>	7 (31)	4 (40)	11 (34)
<b>Grado I</b>	0	1 (10)	1 (3)
<b>Grado II</b>	2 (9)	3 (30)	5 (15)
<b>Grado III</b>	2 (9)	2 (20)	4 (12.5)
<b>Grado IV</b>	3 (13)	1 (10)	4 (12.5)
<b>Fiebre y Neutropenia (%):</b>	17 (77)	7 (70)	24 (75)
<i>(n = 61 episodios)</i>			
<b>Alto riesgo<sup>2</sup></b>	42	34	76
<b>Bajo riesgo<sup>2</sup></b>	11	11	22
<b>Infecciones (%)</b>	18 (81)	7 (70)	25 (78)
<b>Sepsis (%)</b>	7 (31)	3 (30)	10 (31)
<b>Choque séptico (%)</b>	7 (31)	3 (30)	10 (31)
<b>Disfunción multiorgánica (%)</b>	2 (9)	1 (10)	3 (9)
<b>Colitis neutropénica (%)</b>	1 (4.5)	0	1 (3)
<b>Toxicidad (%)</b>	11 (50)	4 (40)	15 (46)
<b>Nefrotoxicidad (%)</b>	8 (36)	3 (30)	11 (34)
<b>Hepatotoxicidad (%)</b>	4 (18)	3 (30)	7 (21)
<b>Neurotoxicidad (%)</b>	3 (13)	0	3 (9)
<b>Ototoxicidad (%)</b>	1 (4.5)	0	1 (3)

<sup>1</sup>No se reportaron casos de cardiotoxicidad en los pacientes incluidos en este estudio.

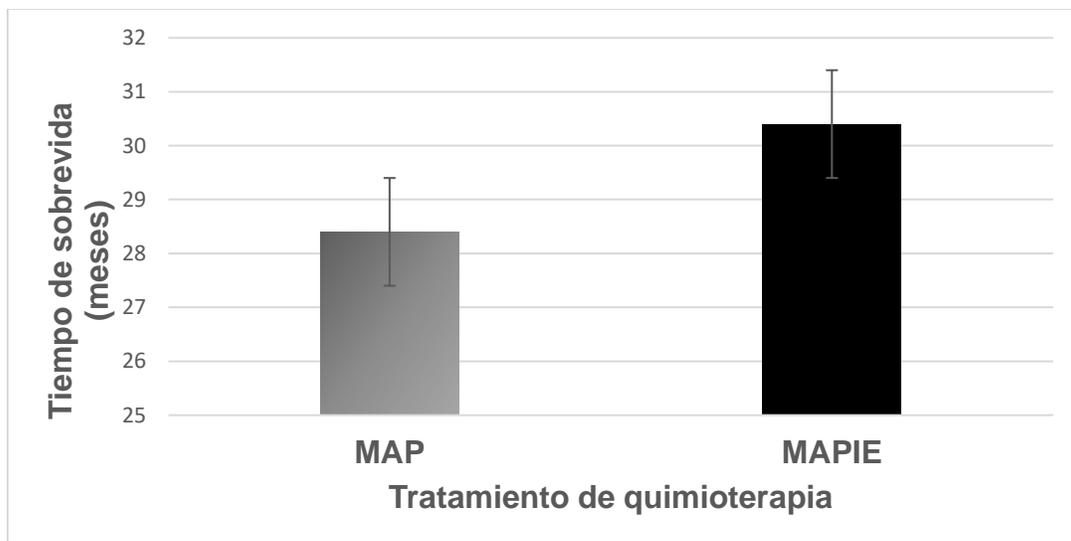
<sup>2</sup>Porcentajes en base al total de número de episodios de fiebre y neutropenia.

La sobrevida (tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o el fin del estudio), en un gráfico de correlación se observó una tendencia a disminuir con el incremento en la edad de los niños al diagnóstico (**gráfico 1**); la mayoría sobrevive por debajo de los 20 meses, muy pocos casos sobreviven más de 60 meses.



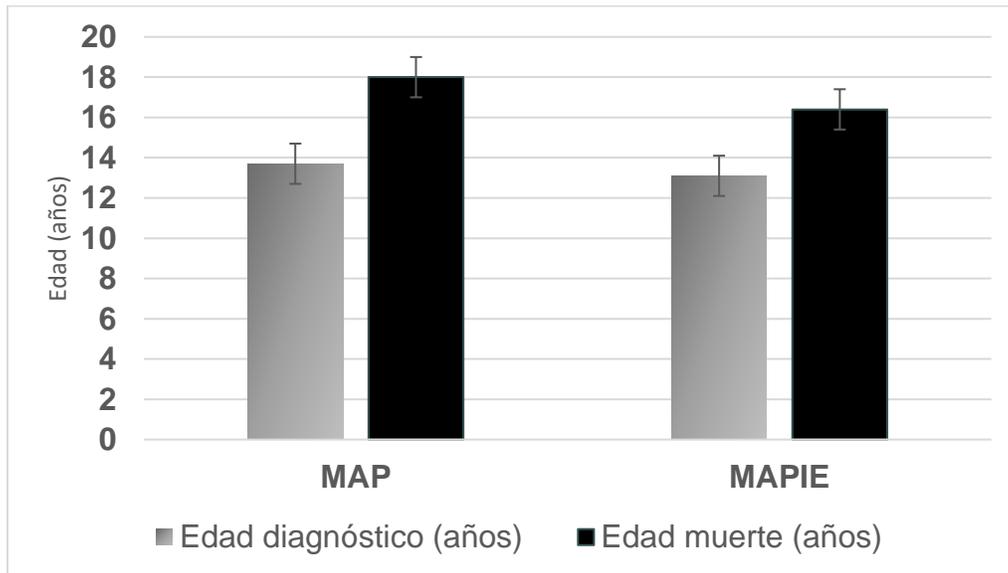
**Gráfico 1.** Sobrevivida que se presenta en la población infantil con osteosarcoma

La sobrevivida entre pacientes con esquema MAP y MAPIE (**gráfico 2**) resultó mayor en los pacientes con esquema MAPIE.



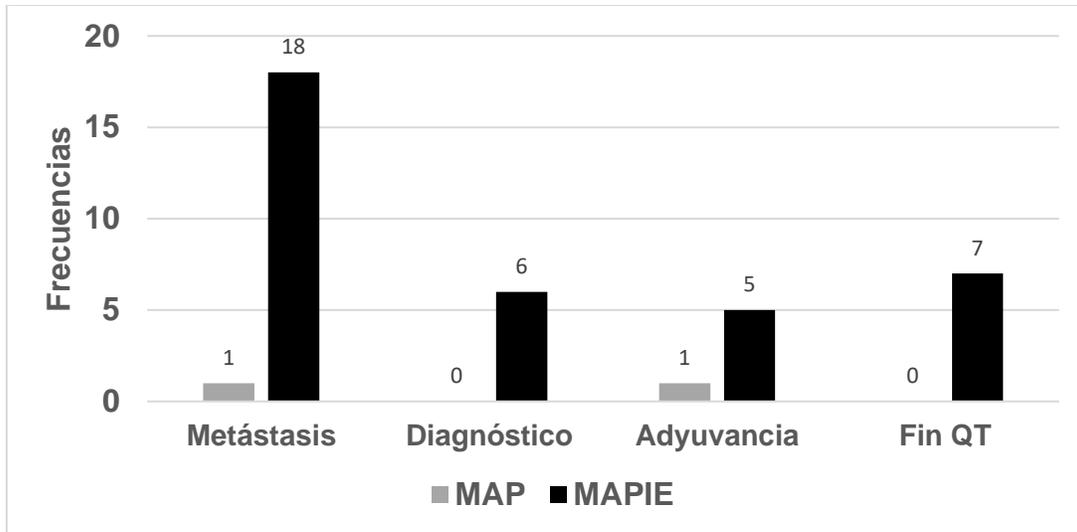
**Gráfico 2.** Sobrevivida según tipo de quimioterapia adyuvante

La edad, ni el esquema de quimioterapia muestran diferencia significativa en la edad de muerte en los niños con (**gráfico 3**). Pero los pacientes con edad menor a los 13 años si se presenta correlación de los casos con mayor sobrevida ( $p < 0.05$ ).



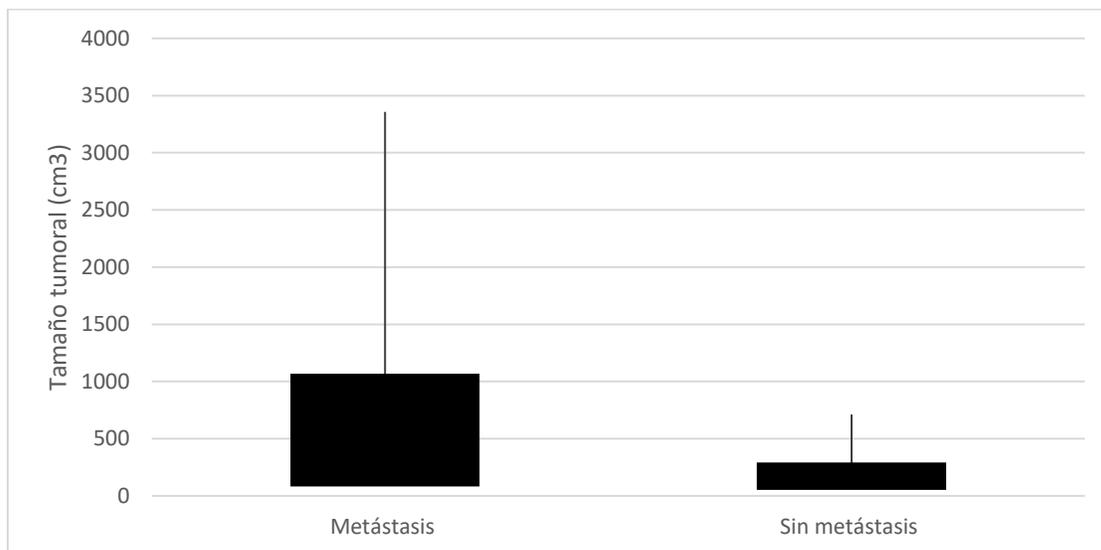
**Gráfico 3.** Comparación entre tratamiento y edad al diagnóstico y fallecimiento

En los 18 pacientes bajo esquema MAPIE (56%) se cuantificó el número más alto de metástasis, las cuales, se presentan en una distribución al diagnóstico (18%), en la adyuvancia (15%) y al finalizar la quimioterapia (21%); los cuales, contrastan con el esquema MAP donde solo el 3% presentaron metástasis (**gráfico 4**).



**Gráfico 4.** Metástasis tiempos de presentación con respecto al esquema MAP y MAPIE para osteosarcomas en población infantil

Se observó que el mayor tamaño tumoral estuvo relacionado con la presencia de metástasis; en los pacientes con metástasis (19 pacientes) se observó un tamaño tumoral mayor (promedio 1056 cm<sup>3</sup> [93 - 3357]) que los pacientes que no desarrollaron metástasis (promedio 279 cm<sup>3</sup> [64 - 711]). El tamaño del tumor se correlacionó con las metástasis ( $p < 0.05$ ) (**gráfico 5**).



**Gráfico 5.** Tamaño tumoral en relación con la presencia de metástasis

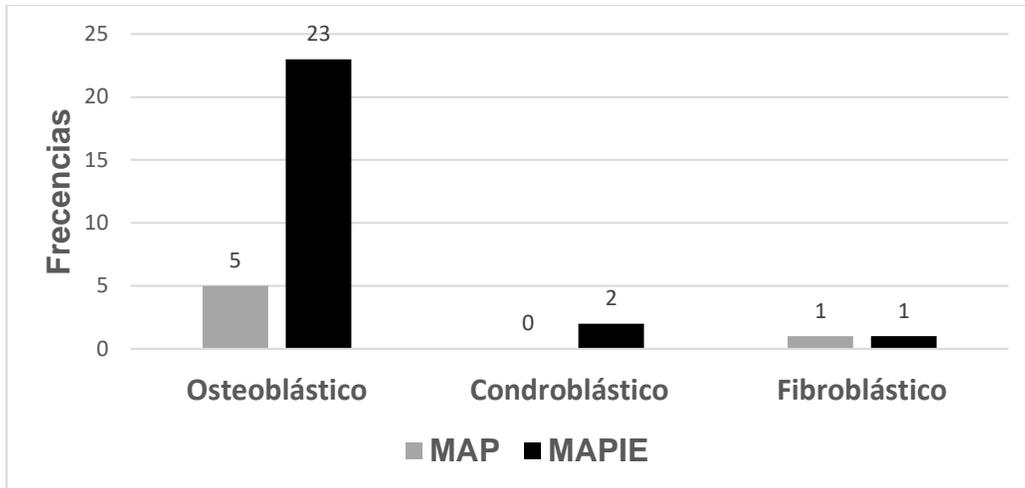
En la **tabla 9** podemos observar las diferencias entre los pacientes con presencia de metástasis; se observó que el tamaño tumoral está relacionado con la presencia de metástasis ( $p < 0.05$ ), así como el número de fallecimientos, la mayoría de los pacientes con metástasis tuvieron una mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante necesitando de una quimioterapia adyuvante más agresiva (esquema MAPIE).

**Tabla 9.** características de acuerdo con la presencia de metástasis.

Característica	Con metástasis (n= 19)	Sin metástasis (n= 13)	Total (n=32)
Tamaño del tumor primario (cm3) (promedio)	1056 [93 – 3357]	279 [64 – 711]	808 [64 – 3357]
Fallecimientos (%)	14 (73)	0	14 (43)
Cirugía (%): Conservadora Radical	5 (26) 14 (73)	4 (30) 9 (69)	(28) 23 (71)
Respuesta a quimioterapia neoadyuvante <sup>1</sup> (%): Buena respuesta Mala respuesta	2 (10) 17 (89)	5 (38) 6 (46)	7 (21) 23 (71)
Quimioterapia adyuvante (%): MAP MAPIE	1 (5) 18 (94)	5 (38) 8 (61)	6 (18) 26 (81)

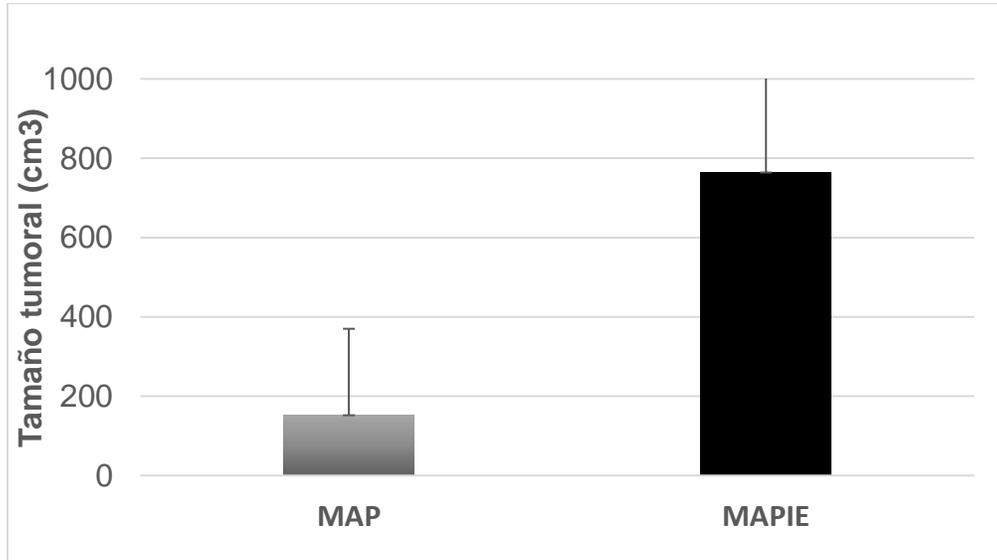
<sup>1</sup>En 2 pacientes el resultado de patología fue no concluyente.

Se observó que el osteosarcoma osteoblástico (87%, 28 pacientes) tuvo la mayor prevalencia en los pacientes incluidos en este estudio. En tanto los tipos condroblástico y fibroblástico apenas fueron el 6%. (**gráfico 6**).



**Gráfico 6.** Tipo histológico y esquema de tratamiento MAP y MAPIE para osteosarcomas en población infantil

La dimensión del tumor primario en promedio fue mayor en los pacientes tratados con esquema MAPIE (765 cm<sup>3</sup>), mientras que los tratados con esquema MAP (153 cm<sup>3</sup>) la dimensión es 5 veces menor (**gráfico 7**).



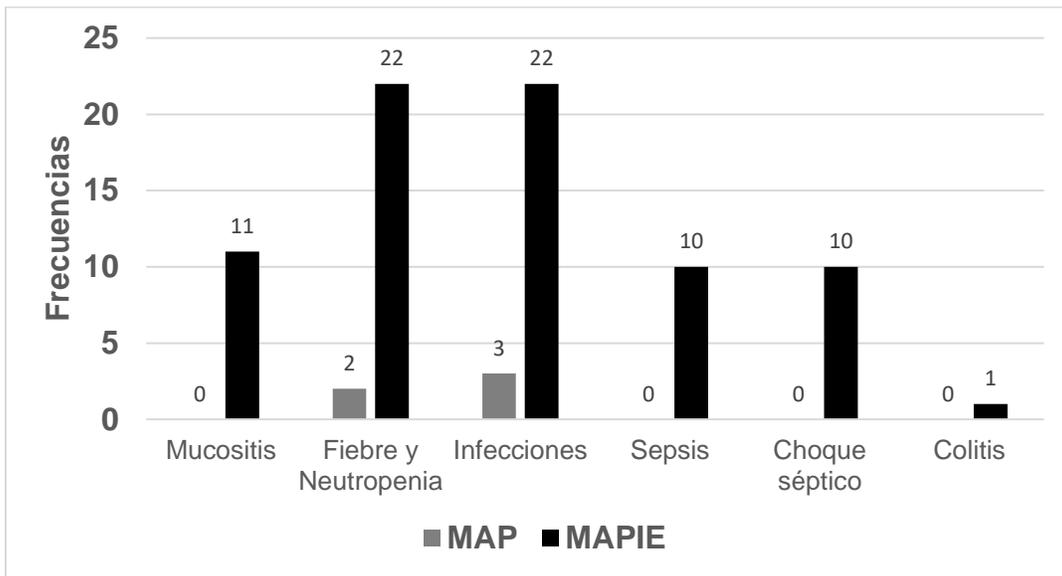
**Gráfico 7.** Dimensión tumoral primario y esquema de tratamiento MAP y MAPIE para osteosarcomas en población infantil

Las complicaciones y toxicidades que se presentaron en los pacientes con osteosarcoma fueron evidentes en quienes recibieron esquema MAPIE; las mucositis (42%), fiebre y

neutropenia (84%) y las infecciones (84%) fueron las principales complicaciones. Las toxicidades, nefrotoxicidades y hepatotoxicidad estuvieron presentes en un (57%, 42% y 26%) respectivamente durante el tratamiento MAPIE (**Tabla 10 y gráfico 8**). Las diferencias entre ambos tratamientos resultan estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en las complicaciones y toxicidades, con una significancia  $p < 0.001$  comparación MAP vs. MAPIE.

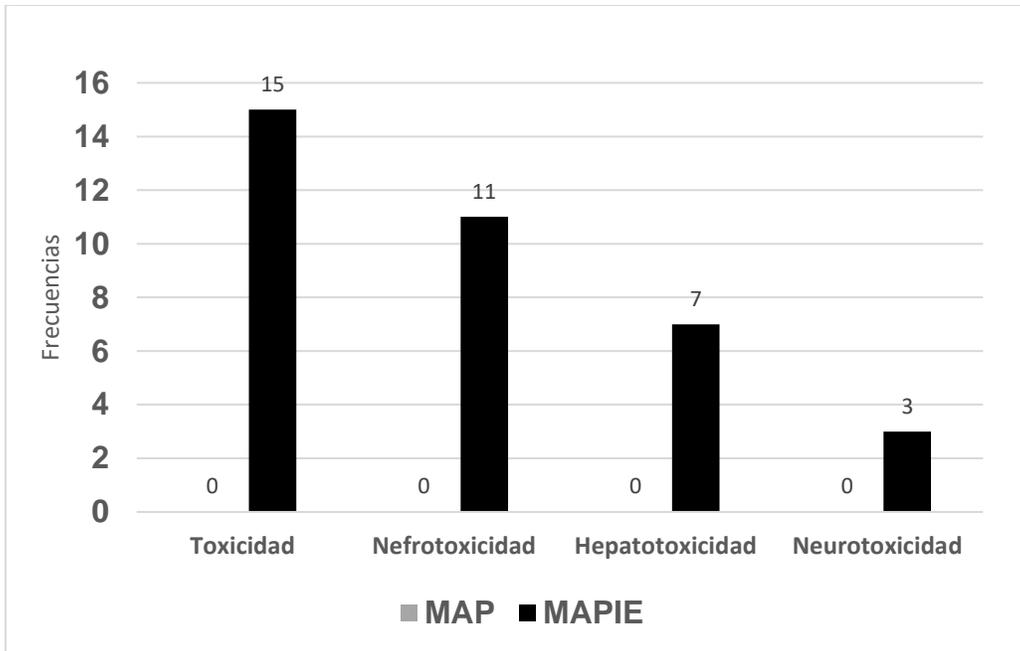
**Tabla 10.** Complicaciones agudas observadas en la población infantil con osteosarcoma de acuerdo con el tipo de quimioterapia adyuvante utilizado

Complicación	Esquema MAP (n=6)	Esquema MAPIE (n=26)	Total (n=32)
Mucositis (%)	0	11 (42) *	11 (34)
Fiebre y neutropenia (%)	2 (33)	22 (84) *	24 (75)
Infecciones (%)	3 (50)	22 (84) *	25 (78)
Sepsis (%)	0	10 (38) *	10 (31)
Choque séptico (%)	0	10 (38) *	10 (31)
Disfunción multiorgánica (%)	0	3 (11) *	3 (9)
Colitis neutropénica (%)	0	1 (4) *	1 (3)
Toxicidad (%)	0	15 (57) *	15 (46)
Nefrotoxicidad (%)	0	11 (42) *	11 (34)
Hepatotoxicidad (%)	0	7 (26) *	7 (21)
Neurotoxicidad (%)	0	3 (11) *	3 (9)
Ototoxicidad (%)	0	1 (4) *	1 (3)
Cardiotoxicidad (%)	0	0	0



**Gráfico 8.** Complicaciones agudas en base al tratamiento QT<sup>1</sup>

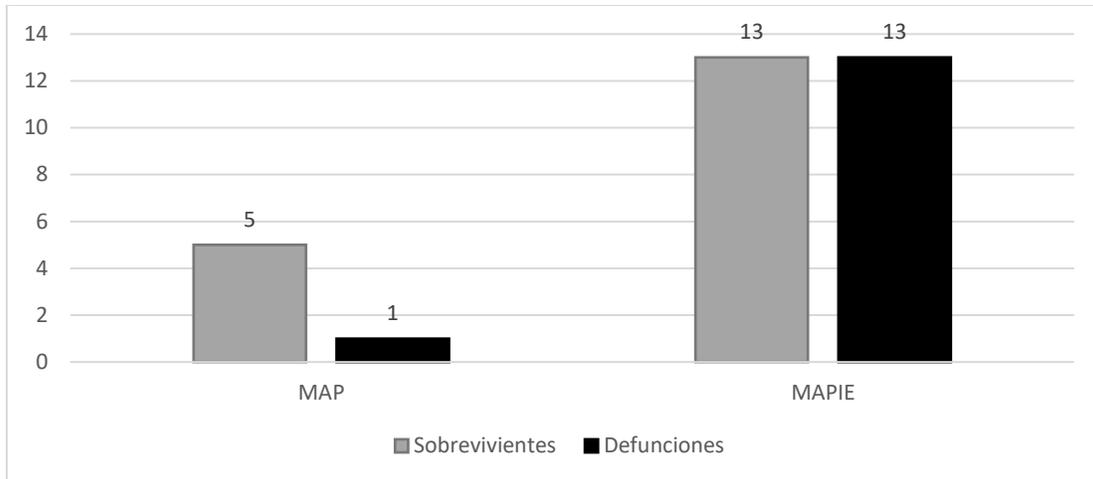
Se reportó 15 pacientes (46%) con datos de toxicidad, todos tratados con esquema MAPIE; 11 pacientes (34%) presentaron nefrotoxicidad, 7 pacientes (21%) presentaron hepatotoxicidad, 3 pacientes (9%) presentaron neurotoxicidad y solo 1 paciente (3%) ototoxicidad (**gráfico 9**).



**Gráfico 9.** Toxicidades en los pacientes en base al tratamiento de QT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Significancia  $p < 0.001$  Comparación MAP vs. MAPIE.

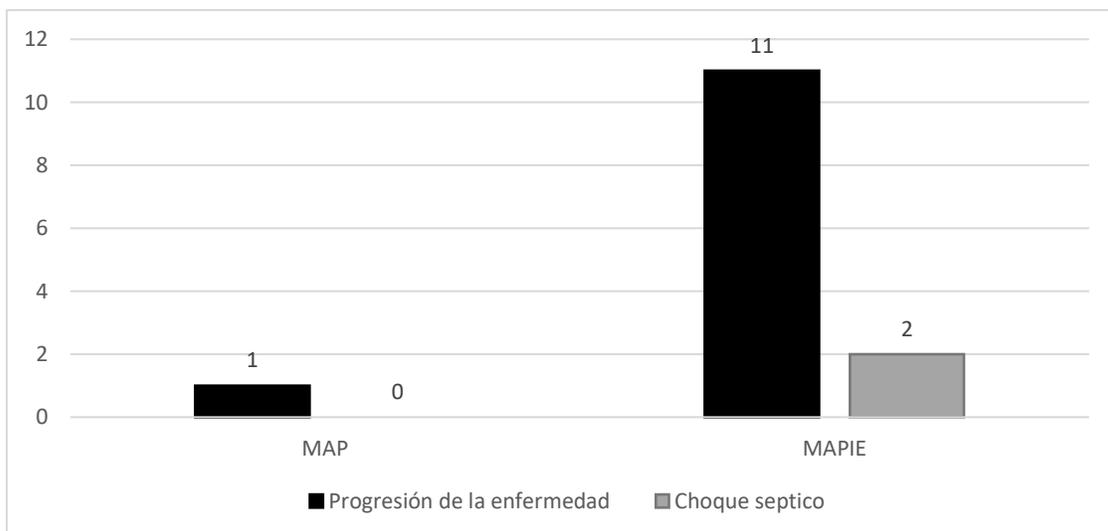
En la comparación de sobrevivientes y defunciones de acuerdo con el tipo de tratamiento utilizado se observó que un 83% (5 pacientes) tratados con esquema MAP sobrevivieron y solo el 16% (1 paciente) fallecieron; para los pacientes tratados con esquema MAPIE, el 50% sobrevivieron (13 pacientes) y 50% fallecieron (13 pacientes) (**gráfico 10**).



**Gráfico 10.** Sobrevivientes y defunciones en relación con el tipo de quimioterapia adyuvante<sup>1</sup>

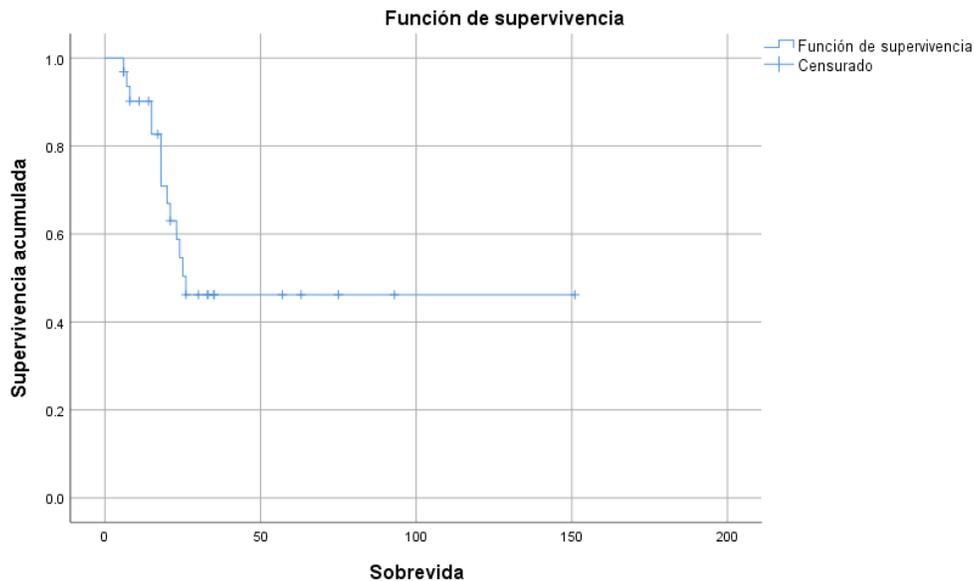
<sup>1</sup>Significancia  $p < 0.001$  comparación MAP vs. MAPIE

Las causas de muerte en los pacientes incluidos en este estudio fueron principalmente la progresión de la enfermedad debido a la presencia de metástasis, con un total de 12 pacientes; en 2 pacientes se registró como causa de fallecimiento choque séptico. En el **gráfico 11** se ilustran las causas de muerte en relación con el tipo de quimioterapia adyuvante recibida.



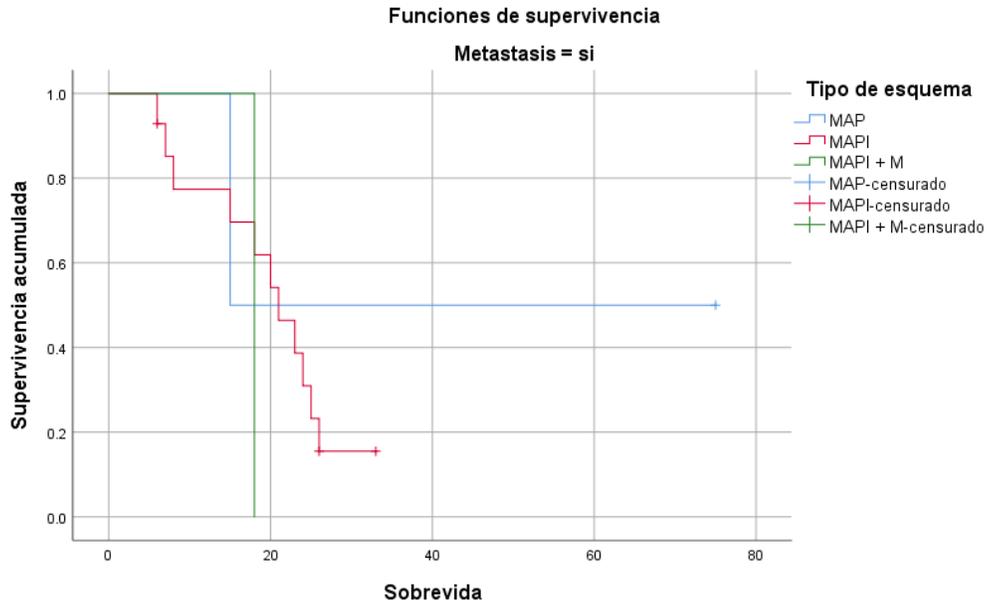
**Gráfico 11.** Causas de muerte en relación con el tipo de quimioterapia adyuvante.

La supervivencia promedio fue de  $79 \pm 13$  meses (IC 95%: 53 - 105 meses) con una mediana estimada de 26 meses; se observó que el mayor número de defunciones ocurrió en los 4 y 21 meses de tratamiento, posterior a los 26 meses de sobrevida no se reportaron nuevas defunciones (**gráfico 12**).



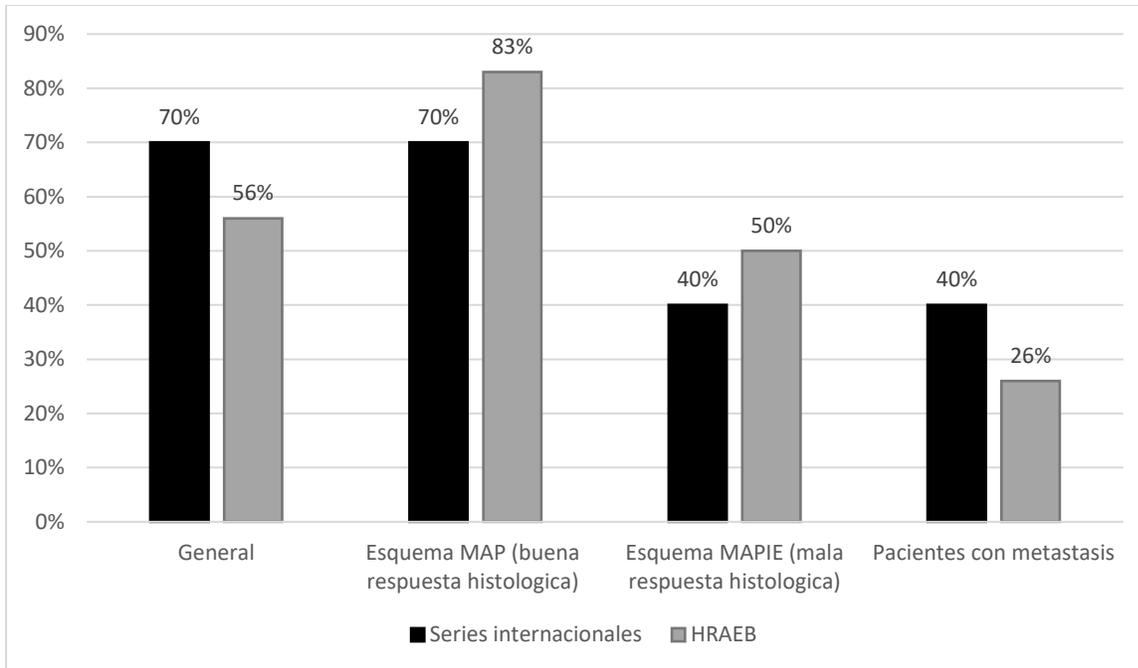
**Gráfico 12.** Supervivencia promedio de niños con osteosarcoma

En el **gráfico 13** se puede observar la supervivencia de acuerdo con el tipo de quimioterapia adyuvante. Los niños tratados con MAPIE tienen mayor número de defunciones, se suman los factores de mayores casos con metástasis, efectos secundarios y toxicidades.



**Gráfico 13.** Supervivencia de acuerdo con el tipo de quimioterapia adyuvante en niños con osteosarcoma

En el **gráfico 14** se divide las diferentes sobrevidas de acuerdo con grupo de pacientes en comparación con lo reportado en las series internacionales a un promedio de 5 años de seguimiento.



**Gráfico 14.** Supervivencia de los pacientes tratados en el HRAEB comparados con reportes internacionales

## 14 DISCUSIÓN

---

En el seguimiento de 32 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma predominaron los pacientes masculinos (68%) en edad de  $13.4 \pm 3.1$  años con diferencia mínima con las mujeres. En ambos casos la etapa puberal y el inicio de la menarca, se han considerado factores iniciadores en el desarrollo del osteosarcoma por la edad de máximo crecimiento de talla, aunque se tiene un rango amplio de casos desde los 5 a 17 años de edad; esta incidencia es similar a los reportes internacionales y nacionales (5,9,15).

El tipo histológico mayoritario del osteosarcoma fue el osteoblástico, seguido del condroblástico y fibroblástico, que coincide con los hallazgos y reportes internacionales (31–33). El sitio de presentación del tumor primario coincide con las zonas de alto crecimiento en el estirón puberal, siendo los principales lugares el fémur distal y tibia proximal.

Todos los pacientes tuvieron una quimioterapia neoadyuvante con esquema MAP (metotrexato, adriamicina y cisplatino) durante 10 semanas, posteriormente se realizó una cirugía radical o conservadora (31); predominando la cirugía radical sobre la conservadora. Se determinó la respuesta histológica que tuvieron los pacientes a la quimioterapia neoadyuvante, donde solo el 21% tuvieron una buena respuesta pasando a una quimioterapia menos toxica con esquema MAP, mientras que el 71% una mala respuesta obteniendo una quimioterapia más agresiva con esquema MAPIE. En 2 pacientes el resultado de patología no fue concluyente y se les ofreció quimioterapia adyuvante con esquema MAPIE. Al aplicar el esquema MAPIE la respuesta fue el incremento en efectos secundarios, de toxicidad y muerte. Un defecto en el estudio es el pequeño número de casos que finalizaron su tratamiento con MAP y el poco tiempo de seguimiento que tenían estos pacientes al término del estudio.

En modelos animales y en el caso de los humanos la resistencia al tratamiento de los osteoblastos en proceso tumoral, parecen no quedar limitados por los componentes de MAP y MAPIE, lo cual indica que estos componentes que pueden funcionar para otros tejidos y células sanguíneas tumorales no tienen efecto en limitar efectivamente el crecimiento de los osteoblastos del osteosarcoma. No obstante, los componentes

metrotexato, adriamicina y cisplatino funcionales para limitar el crecimiento celular en otros tejidos, no funciona en este diagnóstico, aun cuando se agregan la ifosfamida y el etopósido (MAPIE), incrementando las complicaciones agudas de (mucositis, fiebre y neutropenia, colitis neutropénica, infecciones, sepsis, choque séptico, disfunción multiorgánica y toxicidades) y toxicidad (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad). Esta quimioterapia MAPIE adyuvante más agresiva repercute en más defunciones, 50% versus 16% de MAPIE y MAP respectivamente.

Comparado con la literatura se reporta una supervivencia global a los 5 años con 70 a 80% de los pacientes (34), mientras que en esta población de niños con osteosarcoma en la región del Bajío se alcanzó una sobrevida de 56%, aunque otros reportes en población de niños con igual diagnóstico observaron una supervivencia de 40% a 5 años. (9). Entre los factores que han limitado mejores resultados se identificó el gran tamaño tumoral y el registro de metástasis, suponemos un desfase importante en el inicio de tratamiento por un retardo en la referencia al hospital de tercer nivel. De modo, que el avance de metástasis contribuye a baja supervivencia y mínima resolución de casos de osteosarcomas.

Los factores pronósticos en estudios anteriores (17) como fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica elevados al diagnóstico, para este estudio fue aplicado a muy pocos casos; la fosfatasa alcalina no presentó mayor elevación sobre el límite superior normal, mientras que los niveles de deshidrogenasa láctica estuvieron por encima del límite superior normal para la edad, por el número de casos registrados no fue posible relacionar con evolución de la enfermedad, sobrevida y respuesta al tratamiento.

## 15 CONCLUSIONES

---

El osteosarcoma con células tumorales osteoblásticas y gran tamaño del osteosarcoma no son buen pronóstico para los pacientes, y el tratamiento MAP y MAPIE parecen no tener efecto para limitar su crecimiento.

Nuestra hipótesis de trabajo: “las características clínicas y de tipo histológico en los pacientes en este estudio son similares a las series reportadas tanto nacionales como internacionales”, queda rechazada ya que no encontramos relación de similitud en datos previos, se encontró apenas una sobrevida del 56% respecto al 70 y 80% de la reportado en otras poblaciones a nivel internacional.

El esquema de quimioterapia adyuvante MAPIE con componentes agresivos no favorece la limitación de células tumorales del osteosarcoma con una alta mortalidad, alta morbilidad y toxicidad.

Una limitación de este trabajo es que la unidad de atención es del tercer nivel, por ello la referencia de los pacientes es tardía, llegando los pacientes con un tamaño tumoral muy alto factor que influye en la sobrevida del paciente y una baja respuesta a los tratamientos. Además, las condiciones de sobrevida se ven influidas por aumento en complicaciones agudas recurrentes, mayor toxicidad y una sobrevida menor.

Es necesario la implementación de nuevos esquemas de tratamiento para disminuir la morbimortalidad reportada en este estudio y en series internacionales principalmente en pacientes con una mala respuesta histológica y presencia de metástasis.

## 16 POSIBLES TRABAJOS DE CONTINUACIÓN

---

Derivado de este estudio son varias las interrogantes que surgen y son necesarias de responder en investigaciones futuras para enriquecer el tratamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma:

- Establecer otros esquemas de tratamiento para el osteosarcoma con mala respuesta histológica durante la quimioterapia neoadyuvante.
- Conocer la calidad de vida de los pacientes con osteosarcoma mientras se encuentran en tratamiento, ya que las complicaciones agudas parecen presentarse en los primeros 12 y 18 meses al diagnóstico.
- Evaluar los factores de riesgo relacionados con desarrollo de osteosarcoma con mala respuesta y desarrollar terapias específicas para osteosarcoma en pediatría que mejoren los resultados de sobrevida.

## 17 AGRADECIMIENTOS

---

Agradecemos el trabajo de cada uno del personal de salud relacionado con el tratamiento de pacientes con osteosarcoma en pediatría, sin su trabajo, no se lograrían los resultados observados en este estudio.

## 18 REFERENCIAS

---

1. Herrera-Gómez Á, Ñamendys-Silva S, Meneses-García A. Manual de Oncología. 6ta edició. Bernal-Pérez M, editor. D.F.: McGraw Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2017.
2. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, et al. Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 21;23(9):2004–11.
3. 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* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2020 Sep 26];115(7):1531–43. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.24121>
4. Wang LL, Gebhardt MC, Rainusso N. Osteosarcoma: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and histology - UpToDate [Internet]. 2020. [cited 2020 Aug 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology?search=osteosarcoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~118&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology?search=osteosarcoma&source=search_result&selectedTitle=1~118&usage_type=default&display_rank=1)
5. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2021 Sep 16];20(SUPPL. 4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454435/>
6. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma [Internet]. Vol. 36, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2018 [cited 2020 Jul 2]. p. 188–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220289/>
7. 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* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2021 Jun 28];115(7):1531–43. Available from:

www.interscience.wiley.com

8. Lindsey BA, Markel JE, Kleiner ES. Osteosarcoma Overview. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Jul 2];4(1):25–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27933467/>
9. Palomo-Colli M ángel, Peña-del Castillo H, Juárez-Villegas LE, Ledezma-del Valle P, Cortés-Rodríguez R, Zapata-Tarrés M. Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 17];11(5):306–13. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-resultados-del-tratamiento-ninos-con-X1665920112656230>
10. Zhang Y, Zhang L, Zhang G, Li S, Duan J, Cheng J, et al. Osteosarcoma metastasis: Prospective role of ezrin [Internet]. Vol. 35, *Tumor Biology*. Springer; 2014 [cited 2021 Sep 20]. p. 5055–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-014-1799-y>
11. Yang C, Tian Y, Zhao F, Chen Z, Su P, Li Y, et al. Bone microenvironment and osteosarcoma metastasis [Internet]. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020 [cited 2021 Sep 20]. p. 1–17. Available from: </pmc/articles/PMC7582690/>
12. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2021 Sep 18];21(10):2011–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12743156/>
13. Janeway K, Maki R. Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Sep 19]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-and-radiation-therapy-in-the-management-of-osteosarcoma?search=osteosarcoma&source=search\\_result&selectedTitle=2~129&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H1](https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-and-radiation-therapy-in-the-management-of-osteosarcoma?search=osteosarcoma&source=search_result&selectedTitle=2~129&usage_type=default&display_rank=2#H1)

14. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk: An Analysis of 1,702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 21;20(3):776–90.
15. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: Results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol [Internet]*. 2015 Feb 1 [cited 2020 Sep 6];26(2):407–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421877/>
16. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2005 Feb 1 [cited 2021 Sep 19];61(2):492–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15667972/>
17. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Picci P, Giacomini S, Longhi A, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: An analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol [Internet]*. 2001 [cited 2021 Sep 17];12(8):1145–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583198/>
18. Schwartz CL, Wexler LH, Krailo MD, Teot LA, Devidas M, Steinherz LJ, et al. Intensified Chemotherapy With Dexrazoxane Cardioprotection in Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma: A Report From the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2016 Jan 1 [cited 2021 Sep 17];63(1):54–61. Available from: </pmc/articles/PMC4779061/>
19. Longhi A, Ferrari S, Bacci G, Specchia S. Long-term follow-up of patients with doxorubicin-induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma. *Anticancer Drugs [Internet]*. 2007 Jul [cited 2021 Sep 16];18(6):737–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762406/>
20. Tejada Domínguez F., Ruiz Domínguez MR. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enfermería Glob [Internet]*. 2010 [cited 2021 Nov 11];(18):0–0.

Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1695-61412010000100021&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412010000100021&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

21. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Nov 11];28(SUPPL.1):10–38. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182011000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
22. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 11];E52–106. Available from: [https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2020/02000/Surviving\\_Sepsis\\_Campaign\\_International\\_Guidelines.20.aspx](https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2020/02000/Surviving_Sepsis_Campaign_International_Guidelines.20.aspx)
23. Ortega-Chavarría MJ, Jiménez-Arrieta DC, Hinojos-Armendáriz AD, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F, Ortega-Chavarría MJ, et al. Colitis neutropénica. *Med interna México* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 11];34(3):412–7. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662018000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
24. Del Aguila-Garcia R, Segami-Salazar I, Velarde-Ponce L. Complicaciones Urológicas con Ciclofosfamida. *Rev Peru Reumatol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 11];8(2). Available from: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v08\\_n2/compli\\_uro.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v08_n2/compli_uro.htm)
25. Vista de Nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes de la unidad de cancerología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva | RFS Revista Facultad de Salud [Internet]. [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://journalusco.edu.co/index.php/rfs/article/view/163/293>
26. Urrutia-Maldonado E, Abril-Molina A, Alés-Palmer M, Gómez-Luque JM, Muñoz de Rueda P, Ocete-Hita E. Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños. *An*

- Pediatría [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Nov 11];91(4):256–63. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-lesion-hepatica-inducida-por-quimioterapia-articulo-S1695403319300177>
27. Vicente-Hernández B, Sarre-Álvarez D, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Cardiotoxicidad por antracíclicos. *Med interna México*. 2015;31:567–77.
  28. Garcia-Puig M, Fons-Estupina MC, Rives-Sola S, Berrueco-Moreno R, Cruz-Martinez O, Campistol J. [Neurotoxicity due to methotrexate in paediatric patients. Description of the clinical symptoms and neuroimaging findings]. *Rev Neurol*. 2012;54(12):712–8.
  29. Sánchez-Canteli M, Núñez-Batalla F, Martínez-González P, de Lucio-Delgado A, Villegas-Rubio JA, Gómez-Martínez JR, et al. Ototoxicidad en pacientes oncológicos: experiencia y propuesta de un protocolo de vigilancia. *An Pediatría* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2021 Nov 11];95(5):290–7. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-ototoxicidad-pacientes-oncologicos-experiencia-propuesta-articulo-S1695403320302964>
  30. Briceño G, Romero C, Millán Y, Gómez M, Pereira A, Sugar C, et al. Segunda neoplasia primaria. A propósito de un caso . *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 12];31(3):1–3. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375659062008/html/>
  31. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. 2015 Feb 1;26(2):407–14.
  32. Wang LL, Gebhardt MC, Rainusso N. Osteosarcoma: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and histology - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2016 [cited 2020 Sep 26]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology?source=history\\_widget#H1](https://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology?source=history_widget#H1)
  33. Wang L, Gebhardt M, Raiusso N. Osteosarcoma: epidemiología, patogenia,

presentación clínica, diagnóstico e histología - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jun 28]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology?search=osteosarcoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~127&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology?search=osteosarcoma&source=search_result&selectedTitle=1~127&usage_type=default&display_rank=1#H1)

34. Anderson ME. Update on Survival in Osteosarcoma [Internet]. Vol. 47, Orthopedic Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016 [cited 2020 Jul 2]. p. 283–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614941/>