

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

2ej

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

191



MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL
OSTEOSARCOMA EN NIÑOS CON QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE, ADYUVANTE Y PRESERVACION
DE LA EXTREMIDAD.

T E S I S

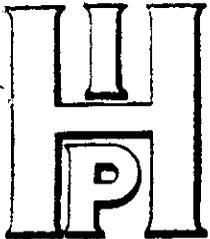
PARA OBTENER EL TITULO DE

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DRA. TERESITA PARRA TELLO

ASESOR: DR. JOSE RUANO AGUILAR



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

26665a



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**AFILIADO A LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM**

AUTOR

[Handwritten signature]

DRA. TERESITA PARRA TELLO

ASESOR DE TESIS

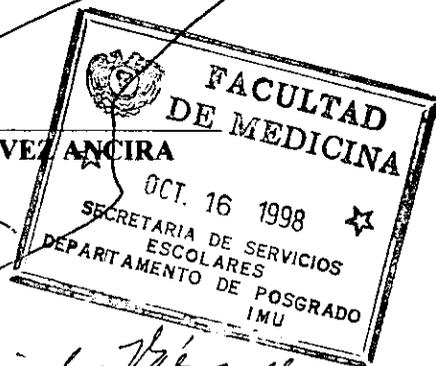
[Handwritten signature]

DR. JOSE RUANO AGUILAR

JEFE DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

DR. DAVID ESTEVEZ ANCIRA



DIRECTOR MEDICO

[Handwritten signature]

DR. LAZARO BENAVIDES VAZQUEZ



Concédeme Señor : Pueda
quitar sufrimientos a mis
enfermos y aliviarlos ... Y cuando
sea imposible curarlos, haz que
con tu divina voluntad les lleve fe
en ti, resignación y consuelo.

INDICE

INDICE	1
INDICE DE GRAFICAS, FIGURAS Y CUADROS	2
RESUMEN	3
INTRODUCCION	4
ANATOMIA PATOLOGICA.....	8
FACTORES PRONOSTICOS.....	9
TRATAMIENTO.....	10
VALORACION DE LA REACCION.....	11
ANTECEDENTES	13
JUSTIFICACION	17
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y METODOS	23
VALORACION INICIAL Y DE RESPUESTA DE EXTENSION DE LA NEOPLASIA.....	24
TERAPIA NEOADYUVANTE.....	25
PROCEDIMIENTO DE PRESERVACION DE LA EXTREMIDAD.....	26
TERAPIA ADYUVANTE.....	28
RESULTADOS	29
PRESENTACION DEL PADECIMIENTO.....	29
LABORATORIO.....	30
ESTUDIOS DE GABINETE.....	31
TOXICIDAD Y COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA QUIMIOTERAPIA.....	40
CIRUGIA.....	47
EVOLUCION POSTQUIRURGICA.....	50
DISCUSION	51
CONCLUSIONES	57
BIBLIOGRAFIA	59

INDICE DE GRAFICAS, FIGURAS Y CUADROS

	Página
Cuadro I Estudios de laboratorio. Caso 1 y 2	31
Cuadro II Presentación de casos de OS en el HIP	33
Cuadro III Complicaciones secundarias a la Quimioterapia	40
Figura 1 Radiografía Caso 2	34
Figura 2 Tomografía computarizada de Tórax. Caso 1	35
Figura 3 Resonancia Magnética Nuclear. Caso 2	36
Figura 4 Gamagrafía Osea . Caso 2	37
Figura 5 Técnica de Seldinger	38
Figura 6 Endoprotesis de Acero	47
Figura 7 Pieza Quirúrgica. Caso 2	48
Gráfica I Tratamiento Caso 1	41
Gráfica II Complicaciones Caso 1	42
Gráfica III Tratamiento Caso 2	43
Gráfica IV Complicaciones Caso 2	44
Gráfica V Diámetro de Rodillo Caso 2	45

RESUMEN

En el momento actual el cáncer infantil en la República Mexicana constituye la cuarta causa de mortalidad ocupando el osteosarcoma (OS) el 4.2% de todos los cánceres en la infancia.

Se presentan dos pacientes adolescentes con diagnóstico de OS estudiados en la unidad de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Privado durante 1995, cuando se establece por primera vez el manejo multidisciplinario y en quienes se utilizó quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) antes de la cirugía, con el objeto de determinar la sensibilidad del tumor a nuestro tratamiento y de esa manera evaluar la continuidad del mismo esquema quimioterapéutico o su modificación. Se realizó resección quirúrgica en bloque del tumor con preservación de la extremidad a través de la colocación de endoprótesis intramedular de acero expansible y terapia post-operatoria (adyuvante).

A su ingreso, los pacientes contaban con estudio histopatológico con diagnóstico de OS y sin metástasis pulmonares. En ambos pacientes se realizó historia clínica completa inicial, exploración física minuciosa; se ordenaron estudios de laboratorio y obtención de imágenes con radiografía; tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear y gammagrafía ósea, para valoración inicial y de respuesta de extensión de la neoplasia, también se realizó estudio citogenético.

La quimioterapia utilizada fue: cis-diaminodicloroplatino, adriamicina, ciclofosfamida y etopósido.

En los dos pacientes se observó buena respuesta clínica, histopatológica y radiológica a la quimioterapia. Sin embargo, se presentaron múltiples complicaciones secundarias a la misma.

En el caso 1, masculino de 11 años, con OS de tercio proximal de tibia izquierda y con OSTEOSARCOMA FAMILIAR presenta recidiva y fallece a los 8 meses. Caso 2, masculino de 12 años con OS de tercio distal de fémur derecho, fallece por complicaciones de la quimioterapia.

El uso de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en conjunto con un procedimiento quirúrgico conservador ofrece al paciente con OS otra alternativa a la amputación y también controla las micrometástasis pulmonares.

INTRODUCCION

El Osteosarcoma (OS) es una neoplasia maligna primaria del hueso, que deriva del mesénquima primitivo y está compuesto de células tumorales fusiformes que forman una matriz extracelular de osteoide.

En general, los sarcomas de hueso, músculo o tejido conectivo son raros, especialmente en niños. Los tumores óseos comprenden 5% de los cánceres en la infancia (3% osteosarcoma y 2% sarcoma de Ewing) y su incidencia global es alrededor de 0.5 a 1 por 100,000 habitantes por año ^(1,2), sin embargo el sarcoma osteógeno es la enfermedad maligna ósea primaria más frecuente en niños y adolescentes.

El osteosarcoma es observado en hombres y mujeres, siendo los primeros los más afectados y muestran dos picos de edad de presentación, uno en la adolescencia ⁽³⁾ y un segundo junto con el condrosarcoma en la sexta y séptima décadas de la vida.

El tumor tiene predilección por el hueso en crecimiento rápido con afección predominante de la metáfisis. Los huesos largos son los más afectados y de éstos, el tercio distal de fémur, proximal de tibia, así como húmero. El OS es común en la enfermedad de Paget (Nu, Trumble y Ruwe, 1991). La agregación familiar de la enfermedad de Paget ha sido observada en ocasiones, pero el patrón hereditario no es del todo claro, y la etiología autosómica dominante o multifactorial han

sido sugeridas (Moore y Hoffman, 1988). El OS familiar es raro, pero múltiples casos han sido reportados (Goorin, Abelson y Frei, 1985). El OS puede ocurrir también como una segunda neoplasia en individuos con mutaciones germinales del gen del retinoblastoma (Sanders, Draper y Kingston, 1988), el síndrome de Li-Fraumeni y en síndromes de endostosis y exostosis múltiple, así como la posibilidad de enfermedad de Rothmund-Thomson (Starr, Mc Clure y Connor, 1985). En individuos predispuestos genéticamente como en el síndrome de Li-Fraumeni puede sugerir que el retinoblastoma y el gen supresor de tumor p53 puede estar implicado en la patogénesis de este tumor. Estudios de genética molecular han confirmado que tanto el retinoblastoma como las mutaciones del gen p53 ocurren frecuentemente en el OS esporádico (Miller y cols. 1990).

La periferia de la neoplasia es menos madura y por lo general está encerrada por una pseudocápsula, la neoplasia suele romper esta última para formar lesiones satélite no contiguas, llamadas "metastasis de salto". Una lesión de salto puede aparecer por embolización de células tumorales dentro de los sinusoides de la médula ósea, la neoplasia también puede afectar la articulación adyacente, por medio de la anastomosis venosa periarticular y cuando esta presente, se relaciona con mal pronóstico ^(4,5). La evaluación de la extensión local de la neoplasia y de los compartimientos anatómicos afectados ha adquirido aun mayor importancia con el advenimiento de la cirugía para preservación de la extremidad.

Los OS son muy proclives a diseminarse por vía hematógica hacia sitios distantes. Más del 80% de los afectados tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico ⁽⁶⁾. Dado que esta neoplasia se disemina casi de modo exclusivo a través del sistema vascular, las metástasis identificables en clínica suelen aparecer primero en los pulmones ⁽⁷⁾; como los huesos carecen de un sistema linfático es rara la diseminación temprana de un OS hacia ganglios linfáticos regionales ⁽⁸⁾.

El dato cardinal para la sospecha de OS es la presencia de dolor óseo en una extremidad, se cuente o no con el antecedente de traumatismo. El tiempo de evolución del dolor es importante, incluso algunos autores aún lo consideran de importancia pronóstica; a menor tiempo, peor pronóstico ⁽⁹⁾, la otra manifestación clínica es el aumento de volumen en el sitio afectado; la presencia de fiebre y la alteración del estado general son raros y no están asociados con el tumor primario, sino con la evidencia de enfermedad metastásica. El OS a pesar de que puede presentarse en cualquier hueso o ser incluso extraóseo ⁽¹⁰⁾ es un tumor preferentemente metafisiario.

No existe prueba de laboratorio con valor diagnóstico; la fosfatasa alcalina puede estar elevada como consecuencia de actividad osteoblástica en un 40% de los pacientes, sin que esto este relacionado necesariamente con la magnitud de la enfermedad.

La deshidrogenasa láctica la encontramos anormalmente alta en un 20% ⁽¹¹⁾.

Sin duda el estudio paraclínico de mayor utilidad diagnóstica, después del reporte histológico, es la radiografía de la extremidad afectada ; en esta podemos encontrar varias imágenes que en un momento determinado nos pueden orientar hacia el diagnóstico prepatológico, evidenciando destrucción del patrón trabecular normal, con ausencia de los márgenes que marca el periostio y sin respuesta endosteal.

Aparece hueso de neoformación que llega a involucrar a las partes blandas con elevación de la corteza, formando el llamado triángulo de Codman ⁽¹²⁾ . La imagen radiológica del OS de localización ósea puede ser osteoesclerótica en un 45%, osteolítica en un 30% y mixta en un 25% de los pacientes ⁽¹²⁾.

Además de la determinación del primario se debe conocer la extensión de éste, para ello son de gran utilidad la gamagrafía ósea y la tomografía computada de toda la extremidad, así como la resonancia magnética ; los tres estudios son de valor para este fin, la gamagrafía ósea tiene la ventaja de que además de determinar el margen de extensión y la ausencia o presencia de metástasis intramedulares aisladas, pone en evidencia la presencia de posibles lesiones en otros huesos, situación extremadamente rara, ya que el sitio primario de metástasis es el pulmón refiriéndose incluso la presencia de varias

lesiones óseas como presentación de OS multicéntrico, más que enfermedad metastásica ⁽¹³⁾. La tomografía computarizada es la técnica más sensible para detectar metástasis pulmonares.

Aunque los siguientes estudios no son de extensión tumoral, es de gran importancia, contando con el diagnóstico histopatológico, realizarlos para poder vigilar estrechamente las complicaciones debidas al tratamiento. Debe realizarse determinación inicial y antes de cada ciclo de quimioterapia: biometría hemática completa (BHC), pruebas de funcionamiento renal y hepático, así como determinación sérica de calcio, magnesio, potasio y sodio. Evaluación del funcionamiento cardíaco por medio de determinación de fracción de eyección ventricular, y de la integridad de la audición por audiometría.

ANATOMIA PATOLOGICA

El diagnóstico histopatológico está basado en la presencia de estroma sarcomatoso francamente maligno con producción de osteoide y hueso. La producción de osteoide es variable no sólo según el subtipo histológico, sino dentro del campo del mismo tumor biopsiado, por lo que la revisión del material debe ser meticulosa.

El OS procede de las células madre parenquimatosas, por lo que puede tener diferenciación o componentes fibrosos, cartilagosos u óseos.

Además del estudio histopatológico que nos da un diagnóstico citomorfológico, es necesario determinar el cariotipo y el índice de marcaje para ADN ⁽⁵⁾ aunque la mayoría de los OS cursan con aneuploidias y un ADN mayor de 12%.

FACTORES PRONOSTICOS

Han sido reportados infinidad de factores pronósticos ; a pesar del valor de algunos de ellos, el principal es el tratamiento, el ha influido notablemente en la sobrevida. A pesar de los avances terapéuticos, en nuestro medio el principal impedimento continúa siendo lo avanzado de la enfermedad, no sólo para la preservación de la extremidad, sino también para la vida.

Dentro de las subvariedades histológicas, la única que mantiene una evolución y respuesta al tratamiento diferente a las demás es la yuxtacortical (paraosteal) ⁽¹⁴⁾. La variedad telangiesctásica es mencionada como de mal pronóstico por algunos autores ⁽¹⁵⁾ pero no por otros ⁽¹⁶⁾: incluso su marcaje para ADN y cariotipo es similar a las variedades osteoblástica, condroblástica y fibroblástica.

La localización axial del primario marca un impedimento para su resección quirúrgica completa, pero no así para su respuesta a la quimioterapia ; el progreso en las técnicas de resección llevará a mejorar la sobrevida en estos casos.

La edad, sexo, talla y valores de fosfatasa alcalina en sangre no son factores independientes ; a diferencia de la deshidrogenasa láctica (DHL), que se ha manifestado como factor independiente ; valores elevados de DHL al diagnóstico interfieren en la sobrevida a 4 años en el 36% de los casos, comparado con el 76% de sobrevida de aquellos pacientes que se presentaron con cifras normales ⁽³⁾.

El índice de ADN mayor de 2.0 o una fase S mayor del 12%, así como alteraciones en el cariotipo (aneuploidia) son hallazgos constantes en todas las variedades de OS, con excepción de la referida yuxtacortical, por lo que no se consideran variables independientes.

TRATAMIENTO

El Tratamiento del OS es multidisciplinario, de tal forma que tanto la cirugía como la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante juegan un papel vital.

Como primicia fundamental todo paciente con OS debe ser sometido a quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) con objeto de determinar la sensibilidad del tumor al tratamiento y de esta manera poder evaluar la continuidad del mismo esquema terapéutico o su modificación : este punto, además, nos brinda la decisión de cirugía conservadora

(resección en bloque) o bien cirugía radical (amputación o desarticulación).

La presencia o ausencia de metástasis pulmonares al diagnóstico no debe modificar el esquema terapéutico; el concepto antiguo de metástasis igual a muerte, o bien el de que las metástasis pulmonares de OS son resistentes a la quimioterapia, ha sido rebatido por varios autores ^(16,17).

VALORACION DE LA REACCION

El dato histopatológico característico de OS es la producción de matriz extracelular, lamentablemente, cuando las células tumorales mueren después de exposición a quimioterapia, queda detrás una "cáscara" extracelular, que a menudo se calcifica; por tanto, suele haber poco cambio en el tamaño de la neoplasia, aún después de una reacción manifiesta al tratamiento. Así, los investigadores se han basado en la valoración clínica, radiográfica e histológica para definir la reacción al tratamiento.

Es difícil la valoración clínica de la reacción terapéutica incluso para el médico experimentado. Las neoplasias que están cediendo ante el tratamiento pueden relacionarse con la resolución del dolor y una disminución del calor y la hipersensibilidad locales con reducción del tamaño. Con frecuencia se observa disminución de las concentraciones

séricas de fosfatasa alcalina; sin embargo como mencionamos previamente ciertos sujetos no tienen concentraciones elevadas en el momento del diagnóstico ⁽¹⁸⁾. Algunos de esos datos pueden encontrarse en pacientes que, según criterio histopatológicos, no están relacionados al tratamiento. Por el contrario, el aumento del dolor, las concentraciones creciente de fosfatasa alcalina, o el aumento de tamaño de la neoplasia por lo general son signos de su progresión.

ANTECEDENTES

Rosen y cols. señalaron que el Metotrexate (MTX) en dosis altas, junto con factor citrovorum para rescate, adriamicina y una combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (protocolo T 10) era muy eficaz en el OS ⁽¹⁹⁾. El tratamiento solía administrarse durante seis meses, después de los cuales la mayor parte de pacientes demostraron una excelente respuesta. Esto fue seguido de amputación o en pacientes seleccionados, resección e inserción de una prótesis interna. El grado de destrucción tumoral se estimó patológicamente. Los pacientes en quienes la destrucción era adecuada siguieron recibiendo tratamiento con MTX en altas dosis, adriamicina y ciclofosfamida. Alternativamente, si la destrucción causada por el tumor se consideraba inadecuada, se añadía Cis-diaminodicloroplatino II al programa terapéutico ; utilizando este enfoque se señaló 80 a 90% de supervivencia mayor de dos a tres años sin enfermedad manifiesta.

Rosen y cols. También sugerían que eran necesarias dosis de MTX mayores de 12 g/m² para lograr respuestas en pacientes de menos de diez años de edad.

Edmonson y cols., de la Clínica Mayo, no lograron comprobar ningún efecto beneficioso del empleo de MTX en altas dosis como tratamiento

adyuvante ⁽²⁰⁾. La investigación se llevó a cabo utilizando un tratamiento de control sin adyuvante (cirugía sola). También era manifiesta la ausencia de diferencias netas en la supervivencia después de metástasis entre los dos tratamientos. Esto originó controversia acerca del uso de tratamiento adyuvante.

El cis-diaminodicloroplatino II (CDDP) administrado por vía arterial mereció creciente interés como medio para tratar el tumor primario, y se comprobó que era superior a una dosis elevada de MTX ⁽²¹⁾. La proporción de respuesta fue de 66%, para el primero y 27% para el último. La vía intrararterial pareció esencial para lograr este resultado, pues no se observaron efectos manifiestos sobre las metástasis pulmonares, concurrentes con respuestas del tumor primario ⁽²¹⁾. Los estudios de farmacocinética de CDDP administrado por vía intravenosa guardaron correlación con una mayor captación del producto por parte del tumor y una mayor destrucción de éste. Eilber y cols. señalaron el tratamiento del tumor primario con radioterapia y adriamicina intraarterial. Ello tuvo por resultado grados apreciables de destrucción tumoral. La mayoría de los pacientes se sometieron después sin peligro a una resección local, con inserción de una prótesis interna. Salvar la extremidad y no amputarla, fue el método adaptado con frecuencia creciente, su base fue la recomendación de administrar quimioterapia preoperatoria. Esta conducta mejora la seguridad de la operación e identifica un régimen adyuvante eficaz para destruir micrometástasis casi siempre presentes cuando se efectúa el diagnóstico.

El tratamiento quirúrgico para salvar la extremidad incluía resección local, con inserción de una prótesis interna. Con este fin se desarrollaron criterios específicos que procedían individualizar. En lesiones de extremidad inferior sólo se consideraron elegibles pacientes que habían logrado un crecimiento máximo o casi. Esto guardaba relación con el potencial de crecimiento en la extremidad no afectada y las discrepancias subsiguientes de longitud de las extremidades.

La biopsia de aguja resultó preferible para establecer el diagnóstico, pues una biopsia mal hecha impide a veces una resección con buen resultado. La amputación transmedular se adoptó con frecuencia creciente. La posibilidad de recidivas en los muñones se redujo al mínimo con el empleo de quimioterapia postoperatoria adyuvante, la cual probablemente también disminuyó la frecuencia de metástasis dispersas. Los resultados respecto a la controversia de que no se lograba comprobar una mejoría substancial en la supervivencia empleando quimioterapia fueron presentados por Kink, en la llamada Consensus Development Conference, en Washington (diciembre, 1984) reportando que los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante lograron una supervivencia sin enfermedad, netamente superior.

En varios estudios recientes se ha demostrado que el riesgo de recurrencia local (menos de 5%) en quienes se sometieron a cirugía de

preservación de extremidad es casi igual que en aquellos tratados mediante amputación ⁽²²⁾. Sin embargo, esos son pacientes seleccionados con sumo cuidado como mencionamos previamente ; y los procedimientos se han efectuado en instituciones cuyo personal esta familiarizado con las técnicas. Asimismo, la supervivencia continua libre de enfermedad informada es similar a la de enfermos en quienes se hace amputación. Si satisfacen los criterios para selección de pacientes, a pesar de las variaciones entre instituciones, el salvamento de la extremidad parece un procedimiento seguro. Eilber y cols., ⁽²³⁾ de la UCLA emitieron un informe sobre 64 de 83 enfermos consecutivos con neoplasias esqueléticas malignas que se trataron mediante resección con preservación de extremidad, con la misma supervivencia general respecto de los tratados mediante amputación. La tasa de recurrencia local general fue de 2.7%.

JUSTIFICACION

En 1985 sufrían cáncer en Estados Unidos cada año entre 6,000 y 7000 personas menores de 16 años. El osteosarcoma ocupa el 4.2% de todos los cánceres en la infancia según el Programa Surveillance Epidemiology and End Results. En el momento actual el cáncer infantil en la república mexicana constituye la cuarta causa de mortalidad, ⁽²⁴⁾ sin embargo, entre los países industrializados, este grupo de enfermedades en la infancia ocupa la segunda causa de fallecimiento, únicamente precedida por los accidentes. Por otro lado, en los países industrializados el índice de curación para todos los padecimientos malignos de la infancia está alrededor del 70 al 80% como promedio, sin embargo la realidad nacional en el contexto del cáncer del niño y su pronóstico es desfavorable ya que el conocimiento de esta enfermedad y el diagnóstico está dada por la evaluación y manejo en forma oportuna y correcta.

Es indiscutible que el médico de primer contacto, médico familiar o el pediatra tendrán la oportunidad de realizar la primera valoración de estos niños para eventualmente derivarlos a centros especializados, de tal manera que cuanto mayor sea el conocimiento de este grupo de enfermedades por parte del facultativo, mejores oportunidades y posibilidades tendrán estos pequeños de lograr su curación.

Todavía a principios de los años 70 la posibilidad de curación del OS no era superior al 20%, siendo la cirugía radical la única arma terapéutica. El progreso que se ha producido en los últimos años no sólo ha incrementado la supervivencia a 5 años a más del 70%, sino que el salvamento de extremidades afectadas es ya una realidad en casi un 50%.

Por otro lado, hasta la fecha se han señalado más de 200 problemas genéticos identificables que se relacionan con una predisposición al cáncer y muchos de ellos no se acompañan de cambios morfológicos en los cromosomas. El cáncer infantil puede presentarse más de una vez dentro de una familia ya sea por azar, por rasgos cromosómicos mendelianos o por exposición a carcinógenos. Si no hay una explicación neta, las familias de este tipo deben ser estudiadas desde otros ángulos "epidemiológicos" o estadísticos. Las familias que tienen un riesgo mayor del corriente de sufrir cáncer se caracterizan por mostrar síndromes cancerosos "familiares" en los que la frecuencia de la neoplasia en el seno familiar es mayor que en la población general. La hipótesis de que la susceptibilidad al cáncer se hereda en forma dominante, y que eventos mutacionales somáticos subsecuentes causan las lesiones iniciales y su posterior progreso hacia la malignidad ha sido demostrado; por lo cual la identificación oportuna de estas lesiones de alto riesgo en presencia de una masa tumoral maligna

como en el caso de uno de los pacientes en esta presentación, permite asesorar a las personas susceptibles.

El Hospital Infantil Privado cuenta con una Unidad de Hemato-Oncología de alta especialización donde año con año se manejan más de 220 niños con patología oncológica, entre ellos dos de los cuales con el diagnóstico de OS se pudo realizar por primera vez en la Institución un manejo multidisciplinario. Por lo anterior, el presente estudio se justifica ya que se presentan dos casos clínicos de adolescentes con OS en los cuales pudimos estudiar desde su evaluación inicial, la forma de presentación, los datos clínicos más relevantes, las pruebas de laboratorio y estudios de gabinete que deben realizarse en la valoración de la extensión de la neoplasia, así como de seguimiento; se proporciona también un panorama general de los adelantos en el tratamiento sistémico eficaz a través de quimioterapia neo-adyuvante, adyuvante y cirugía de preservación de la extremidad, las complicaciones que tuvieron durante el tratamiento, la sobrevida, y un enfoque genético peculiar para cada caso, ya que el niño con cáncer tiene el derecho inalienable a la salud, situación fuera de controversia si consideramos que un manejo multidisciplinario y altamente especializado puede lograr la curación de estos niños, lo cual debe obligar al pediatra que está en primer contacto con el niño con cáncer a efectuar un diagnóstico preciso y oportuno para poder canalizar en forma temprana hacia centros especializados. Indudablemente si al curación no se puede lograr en todos los casos,

se debe procurar la paliación de un ser que está lejos de comprender la magnitud de su enfermedad y la problemática que lo rodea.

OBJETIVOS

1. Enfocar los aspectos relevantes de la valoración del niño con Osteosarcoma, entre ellos síntomas de presentación, valoración radiográfica, principios diagnósticos y quirúrgicos para biopsias, pautas para detectar el sitio tumoral primario y cuidado urgente.
2. Conocer las pautas para el uso apropiado de las diversas tecnologías para obtención de imágenes que han aparecido en los últimos años.
3. Destacar los principios del tratamiento del cáncer aplicado al Osteosarcoma y control de las complicaciones secundarias.
4. Conocer los nuevos avances de las técnicas quirúrgicas que han mejorado la calidad de vida de niños con neoplasias óseas.
5. Estimular el interés y alentar a los pediatras a mejorar el cuidado futuro de niños con Osteosarcoma.

6. Conocer la agregación familiar que se presenta en algunos casos de osteosarcoma donde el cáncer se hereda de generación en generación.

MATERIAL Y METODOS

El tipo de estudio realizado es : RETROSPECTIVO, TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO, OBSERVACIONAL y CLINICO.

Se presentan dos pacientes adolescentes con diagnóstico de Osteosarcoma estudiados en la unidad de Hemato-Onocología del Hospital Infantil Privado durante 1995 cuando se establece por primera vez el manejo multidisciplinario y en quienes se utilizó quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) antes de la cirugía con el objeto de determinar la sensibilidad del tumor a nuestro tratamiento y de esa manera poder evaluar la continuidad del mismo esquema quimioterapéutico o su modificación. Se realizó resección quirúrgica en bloque del tumor con preservación de la extremidad a través de la colocación de endoprotesis intramedular y terapia postoperatoria (adyuvante). Se revisaron los expedientes clínicos respectivos.

A su ingreso, los dos pacientes contaban con estudio histopatológico con Diagnóstico de Osteosarcoma ; a ambos pacientes se les realizó historia clínica completa inicial y exploración física minuciosa ; desde su primera visita se ordenaron estudios de extensión : laboratorio y gabinete, incluyendo : Biometría Hemática completa con cuenta de plaquetas, exámen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático y renal, evaluación del funcionamiento cardíaco por medio de la fracción de eyección ventricular.

VALORACION INICIAL Y DE RESPUESTA DE EXTENSION DE LA NEOPLASIA

Radiografía Simple. (RX) Proporcionó el diagnóstico correcto evidenciando destrucción del patrón trabecular normal, con ausencia de los márgenes que marca el periostio. Hubo una correlación posterior entre la resección observada en la radiografía simple y el volumen de necrosis tumoral.

Gamagrafía Osea. Las imágenes de la gamagrafía con Tc 99 ayudaron a definir la extensión intraósea de la neoplasia, siendo relativamente insensible en cuanto a la definición de cambios en la neoplasia primaria después del tratamiento.

Tomografía computarizada. (TC) Fue la técnica más sensible para detectar metástasis pulmonares. La TC se utilizó para detectar cambios pequeños de mineralización y delinear con claridad decrementos de tamaño del componente de tejido blando de la neoplasia.

Resonancia Magnética Nuclear. (RMN) Ofreció la mejor discriminación por contraste que cualquier otra modalidad de estudios por imágenes, resultando ideal para determinar la extensión medular y extraósea de la neoplasia. Esta técnica fue inapreciable para planear procedimientos

de preservación de extremidad. Demostró con mayor precisión disminuciones de tamaño, luego de tratamiento.

Por otro lado, a los dos pacientes se les realizó estudio citogenético y molecular en sangre, determinando el cariotipo, sin poder llevar a cabo el índice de marcaje para ADN, todo esto a través de un genetista. (cuadro I)

Se colocó un catéter permanente en ambos pacientes tipo PORTHCATH antes de iniciar la quimioterapia por el cirujano-oncólogo.

TERAPIA NEOADYUVANTE

Ver Grafico I y III

Previa aplicación de dexametasona y ondansetrón, el tratamiento consistió en la administración intraarterial de Cis-diaminodichloroplatino (Platinol, Lab. BRISTOL) a la dosis de 120 mg/m² en infusión de una hora a través de catéter arterial.

PROCEDIMIENTO DE PRESERVACION DE LA EXTREMIDAD

Bajo anestesia general un médico radiólogo intervencionista colocó una vía arterial a través de la técnica de Seldinger la cual consiste en la introducción de un catéter en la arteria iliaca primitiva hasta la arteria femoral superficial contralateral (arteria nutricia del tumor). Figura 5 Después de la administración de Platinol, los pacientes se sometieron a sobrehidratación sistémica (3000 ml/m²/24 hrs) además de forzar diuresis con manitol al 20%. El tratamiento de quimioterapia se efectuó a través de cuatro internamientos de cada 21 días. Al terminar los 4 tratamientos antes señalados y como se planeo, el cirujano oncólogo practicó biopsia de lecho tumoral en cuatro sitios diferentes 10 días después de haber terminado la última quimioterapia.

El estudio histopatológico de la biopsia se realizó en el departamento de anatomía patológica del Hospital ABC de la ciudad de México.

Posterior a la biopsia el paciente No. 1 recibió 3 tratamientos de quimioterapia endovenosa con Cisplatino a 120 mg/m² y Adriamicina a 90 mg/m² aproximadamente cada 14 días en forma intrahospitalaria y el paciente No. 2 recibió Cisplatino intraarterial a 120 mg/m² y

Adriamicina a 90 mg/m² y posteriormente Ciclofosfamida a 300 mg/m² y etopósido a 150 mg/m² por dos dosis, con intervalo aproximado de 3 semanas.

Al término de la quimioterapia neoadyuvante se sometieron a resección del tumor residual 4 meses y 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento, en ambos pacientes.

El procedimiento de preservación de la extremidad constó de 3 fases quirúrgicas :

- 1) RESECCION DE LA NEOPLASIA siguiendo estrictamente los principios de la cirugía oncológica para evitar la recurrencia local.
- 2) RECONSTRUCCION ESQUELETICA. La técnica de reconstrucción utilizada fue la colocación de prótesis interna intramedular de acero expansible para cubrir el defecto esquelético después de la resección adecuada de la neoplasia.
- 3) TRANSFERENCIA DE TEJIDOS BLANDOS Y MUSCULO. La transferencia de músculo tuvo por objeto cubrir y cerrar el sitio de resección, así como restituir la fuerza motora, además que la reconstrucción de tejidos blandos disminuyó la tasa de complicaciones locales e infección de la herida.

El diagnóstico histopatológico de la pieza quirúrgica resecada reportó el porcentaje de necrosis del tejido analizado así como los límites quirúrgicos presentes para neoplasia, (dpto. Patología, Hospital ABC).

A los dos pacientes se les colocó aparato de yeso posterior a la cirugía para proporcionar la incorporación de los injertos.

TERAPIA ADYUVANTE

Ver Gráfica I y III

Continuando con el protocolo de tratamiento, el paciente No. 1 recibió dos ciclos más, el primero con Cisplatino más Adriamicina a las dosis señaladas previamente y tres semanas después Ciclofosfamida a 300 mg/m² endovenosa cada 12 horas por 6 dosis además de infusión de 6 horas con etopósido a 150 mg/m²/día por 3 días. El paciente No. 2 recibió un ciclo de Cisplatino y adiramicina a las mismas dosis iniciales y tres semanas después recibió ciclofasfamida y etopósido a dosis igual al paciente No. 1., dos ciclos en dos meses.

RESULTADOS

Ver cuadro II

Dos pacientes adolescentes del sexo masculino de 11 y 12 años de edad ingresaron al Hospital con tumor óseo diagnosticado histológicamente como OSTEOSARCOMA ; localizado en el tercio proximal de tibia izquierda y tercio distal de fémur derecho.

En el caso No.1 encontramos en la historia clínica como dato relevante el antecedente familiar de OS de extremidad en la madre con desarrollo eventual de metástasis pulmonares falleciendo a la edad de 44 años.

El caso No. 2 sin datos relevantes en la Historia clínica.

PRESENTACION DEL PADECIMIENTO

CASO 1. Dos meses antes de su ingreso, presenta marcha claudicante y dolor de Miembro pélvico izquierdo con fatiga a la deambulación.

CASO 2. Mes y medio antes de su ingreso recibió traumatismo directo en pierna derecha al estar jugando fut-bol, provocando fractura del tercio distal de fémur derecho la cual se manejó con inmovilización con

aparato de yeso durante 30 días, posterior a ello presentó masa tumoral sobre rodilla derecha.

A la Exploración Física inicial en el caso 1 no se detectaron anomalías excepto por el edema de partes blandas en el tercio proximal de pierna izquierda con presencia de tumor sólido subyacente con aumento de la temperatura local y un diámetro mayor de 37 cm.

En el caso 2 con miembro pélvico derecho con aumento de volumen a nivel de tercio distal de fémur derecho con tumoración palpable, doloroso a la movilización con diámetro mayor de 42.5cm, (Gráfica V), sin alteraciones en la superficie de la piel o cambios de coloración, resto de exploración física normal.

LABORATORIO

Los estudios de laboratorio realizados al ingreso en ambos pacientes resultaron normales a excepción de elevación de la Fosfatasa alcalina y la Deshidrogenasa Láctica. El estudio citogenético fue normal también para los dos casos, sin embargo no fue posible realizar el índice de marcaje para ADN.

Ver cuadro I.

ESTUDIO DE LABORATORIO. Caso 1 y 2

Caso 1 y 2		Caso 1	Caso 2
Estudio Citogenético Fórmula Cromosómica : 46 XY Normal Comosoma Filadelfia : Negativo Translocaciones : No se observaron Delecciones : No se observaron Índice de marcaje para ADN : no se realizó	Laboratorio al ingreso	DHL = 233 u/l FA = 227 u/l Resto Normal	DHL = 222 u/l FA = 153 u/l Resto Normal
		DHL = Deshidrogenasa Láctica FA = Fosfatasa alcalina	

cuadro I

ESTUDIOS DE GABINETE

CASO I.

RX MIEMBRO PELVICO IZQUIERDO. Con lesiones blásticas en metáfisis proximal de tibia.

TC DE TORAX Sin evidencia de lesiones metastásicas.

RMN DE TIBIA IZQUIERDA mostró proceso tumoral que afectaba la porción proximal de la tibia

GAMAGRAMA OSEO mostró una concentración anormal del radioisotopo en la porción proximal de tibia izquierda, sin mostrar lesiones en ningún otro sitio del esqueleto.

CASO 2

RX DE MIEMBRO PELVICO DERECHO. Lesiones blásticas en tercio distal de fémur, con presencia de fractura patológica.

TC DE TORAX Normal.

RMN DE MUSLO DERECHO Imagen de masa dependiente de hueso en tercio distal que deja respetada la metáfisis del fémur, la tumoración es heterogénea involucra a la cortical del hueso en sus diferentes segmentos al cual lo rodea y lo involucra comprimiendo y desplazando a las estructuras musculares adyacentes a dicha tumoración.

GAMAGRAMA OSEA. La imagen de flujo sanguíneo mostró después de la administración de Tc 99 la gran zona de hipercaptación a nivel de todo el tercio distal de muslo derecho involucrando parte de rodilla.

Se tomó además imágenes de cuerpo entero, 3 horas después de la administración del radiotrazador llamó la atención que solamente se visualizó un riñón.

Presentación de casos de Osteosarcoma en el H.I.P
CUADRO II

No. de Caso	Diagnostico	Metastasis	Quimioterapia neoadyuvante	Valoración	Quimioterapia neoadyuvante	Cirugia	Quimioterapia adyuvante	Recidiva (meses)	Muerte
1	OS	No	CDDP (4)	Biopsia por cuadrantes	CDDP + ADR (3)	Resección en bloque + colocación de prótesis	CDDP + ADR (1) CFVP-16 (2)	8	9
2	OS	No	CDDP (4)	Biopsia por cuadrantes	CDD + ADR (1) CFVP-16 (2)	Resección en bloque + colocación de prótesis	CDD + ADR (1) CFVP-16 (2)	0	9

CDDP= Cis-diamino dicloroplatino
ADR= adriamicina
CF= ciclofosomida

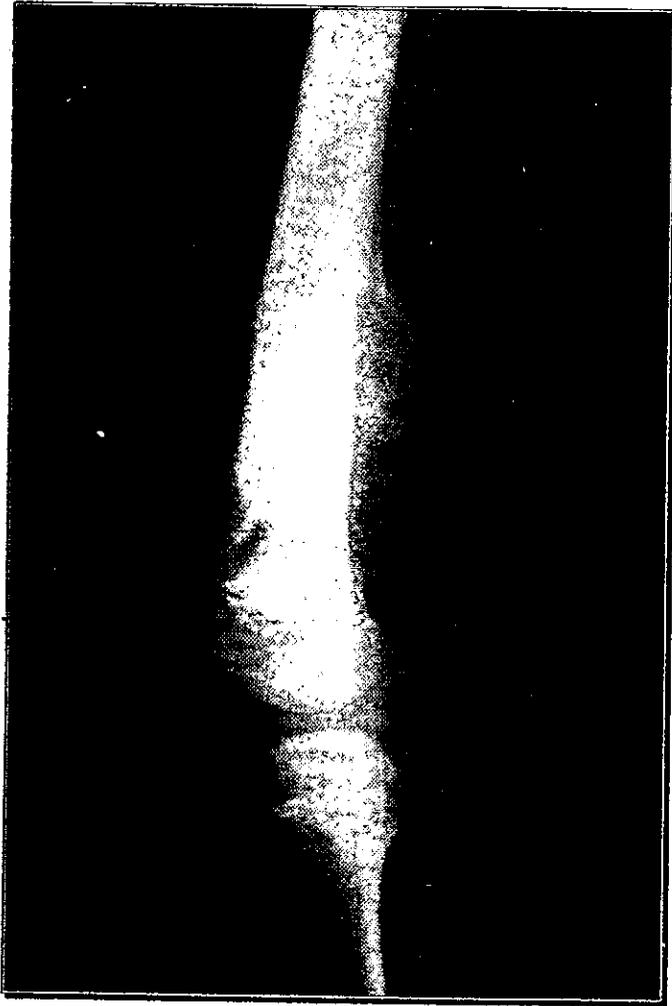


Figura 1. Radiografía miembro pélvico derecho con lesiones blásticas en tercio distal de fémur con presencia de fractura patológica. Caso 2.

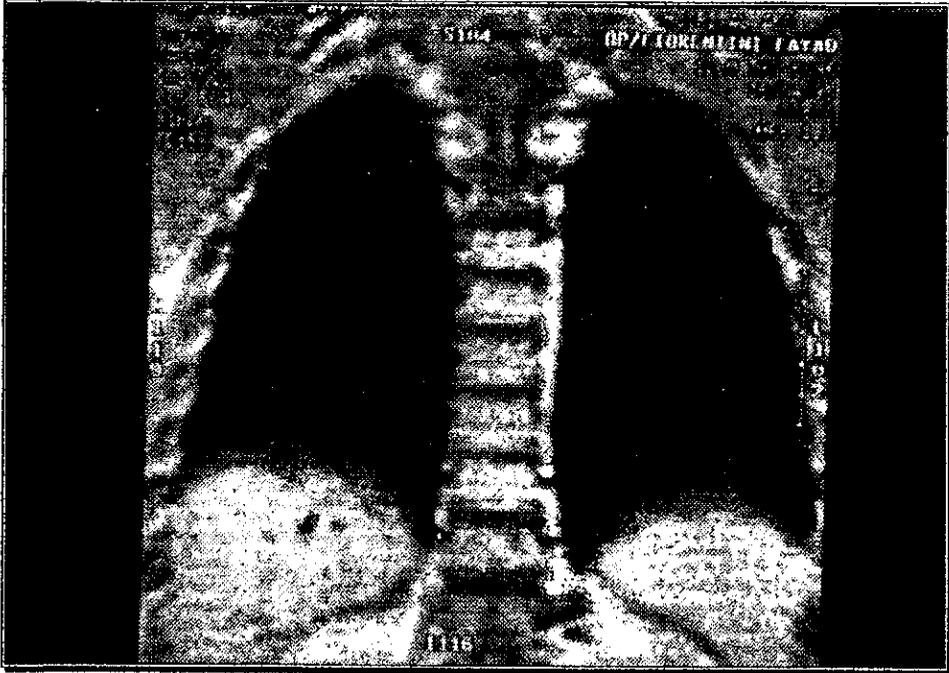


Figura 2.- Tomografía computarizada de tórax. Sin evidencia de lesiones metastásicas. Caso 1.

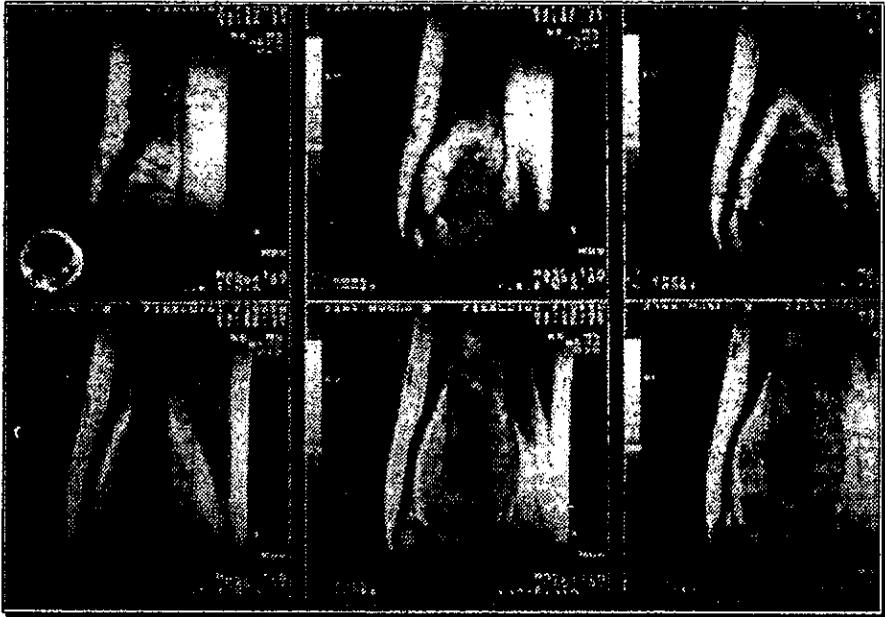


Figura 3. Resonancia Magnética Nuclear de Muslo Derecho.
Tumoración heterogénea que involucra a la cortical del hueso. Caso 2.

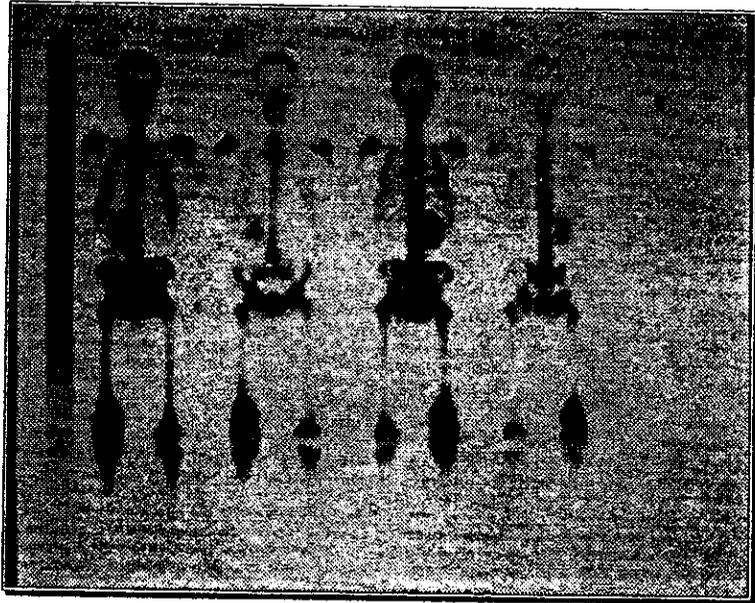


Figura 4. Gamagrafía ósea. Zona de hipercaptación en tercio distal de muslo derecho. Sólo se visualiza un riñón . Caso 2.



Figura 5. Colocación de catéter arterial. Técnica de Seldinger

Al ingresar al Hospital Infantil Privado, los dos pacientes contaban con biopsia previa la cual reportó en el estudio Histopatológico en ambos casos OSTEOSARCOMA variedad OSTEOLASTICA.

TOXICIDAD Y COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA QUIMIOTERAPIA

Los efectos tóxicos inmediatos fueron gastrointestinales manifestados por náuseas y vómitos de moderados a intensos en ambos pacientes. La mielosupresión se observó después del quinto ciclo en el paciente 1 y en el séptimo en el 2 manejado con antibiótico y factor estimulante de granulocitos. Durante la administración de quimioterapia intraarterial el paciente 2 desarrolló múltiples complicaciones que fueron desde hematoma disecante del músculo oblicuo mayor procedente de la cara posterior de la arteria femoral hasta trombosis de la arteria femoral superficial que requirió cirugía de urgencia, encontrando un trombo de 22 cm de largo al realizar la trombectomía y manejándose posteriormente con ASA, dipiridamol y Heparina ; después del quinto ciclo de quimioterapia también el paciente 2. presentó desequilibrio hidro-electrolítico severo con hipokalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, requiriendo internamiento por una semana para administración de soluciones y electrolitos endovenosos. (Gráfica II y IV, cuadro III).

En los dos pacientes se observó buena respuesta clínica a la quimioterapia con total desaparición del dolor, formación de hueso nuevo en las radiografías de control y reducción en el diámetro del tumor. (Gráfica V)

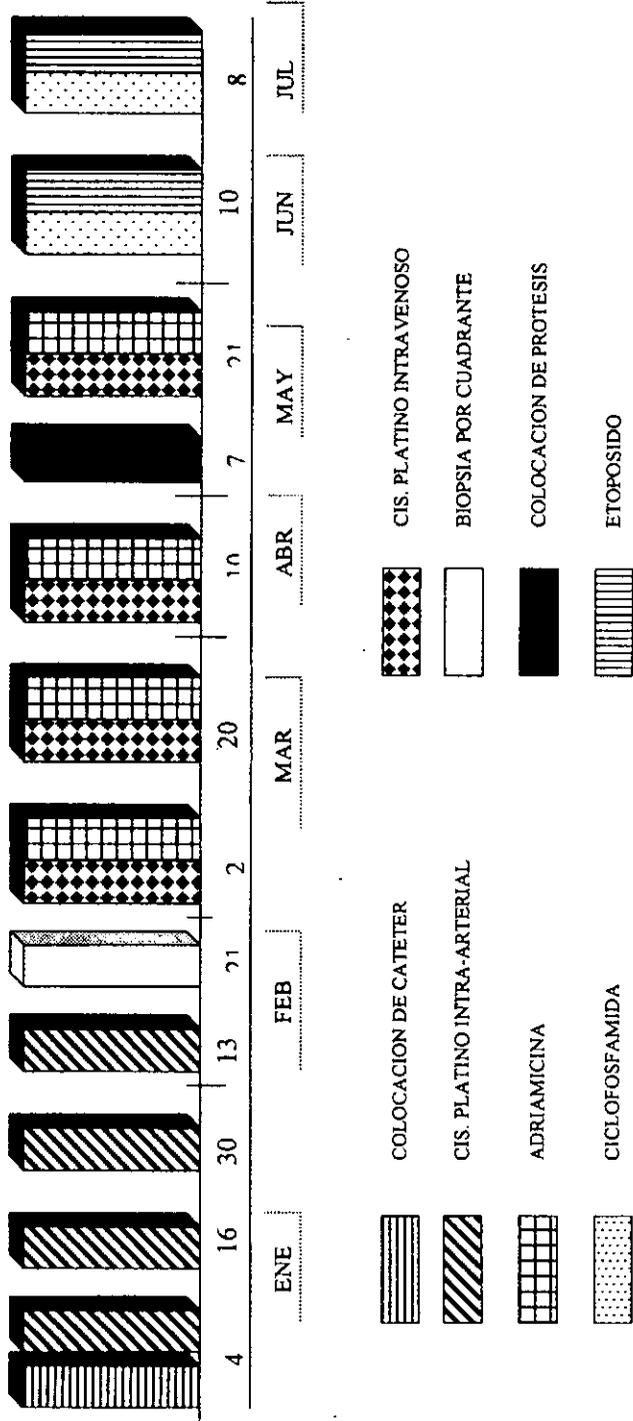
Cuadro III
COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA QUIMIOTERAPIA

CASO 1	CASO 2
<p>HIPEREMESIS NEUTROPENIA SEVERA FIEBRE FLICTENA Y HEMATOMA PATELAR POSTERIOR A LA COLOCACION DE PROTESIS QUISTE SINOVIAL DE RODILLA</p>	<p>HIPEREMESIS HEMATOMA DISECANTE DEL M. OBLICUO MAYOR HEMATOMA MINIMO TROMBOSIS DE LA ARTERIA FEMORAL SUPERFICIAL HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA DESEQUILIBRIO HIDRO- ELECTROLITICO</p>

La acción de la quimioterapia preoperatoria fue evaluada por el patólogo reportando porcentualmente la cantidad de material necrótico :
Caso 1 70% y Caso 2 40%. El estudio de patología del Hospital ABC

CASO I

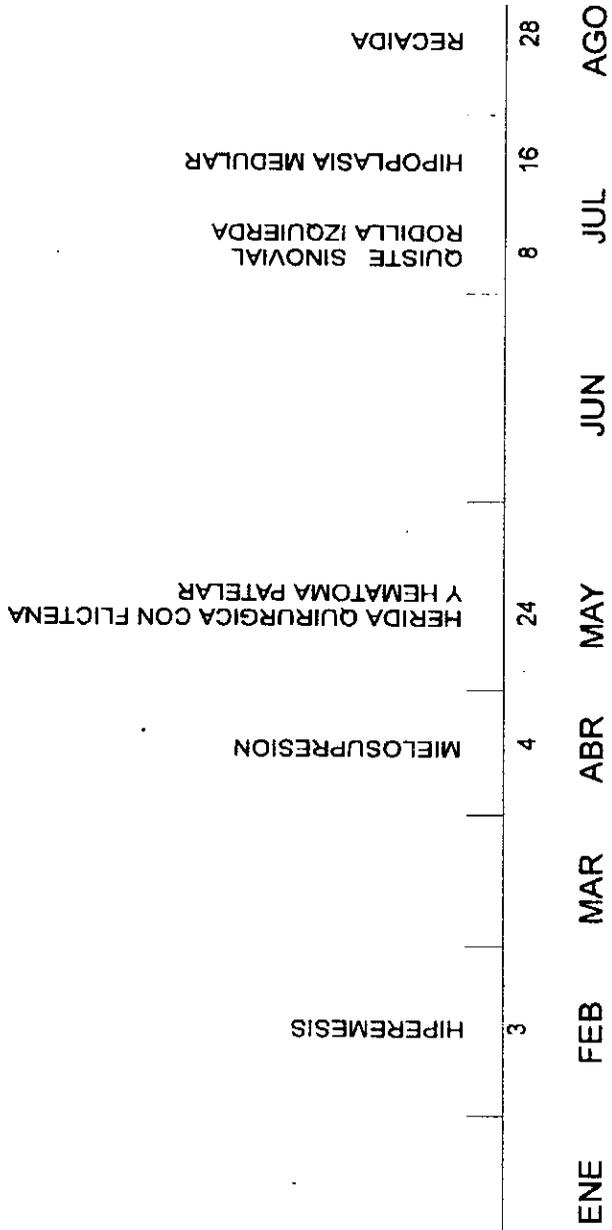
TRATAMIENTO



GRAFICA I

CASO 1

COMPLICACIONES



GRAFICA II

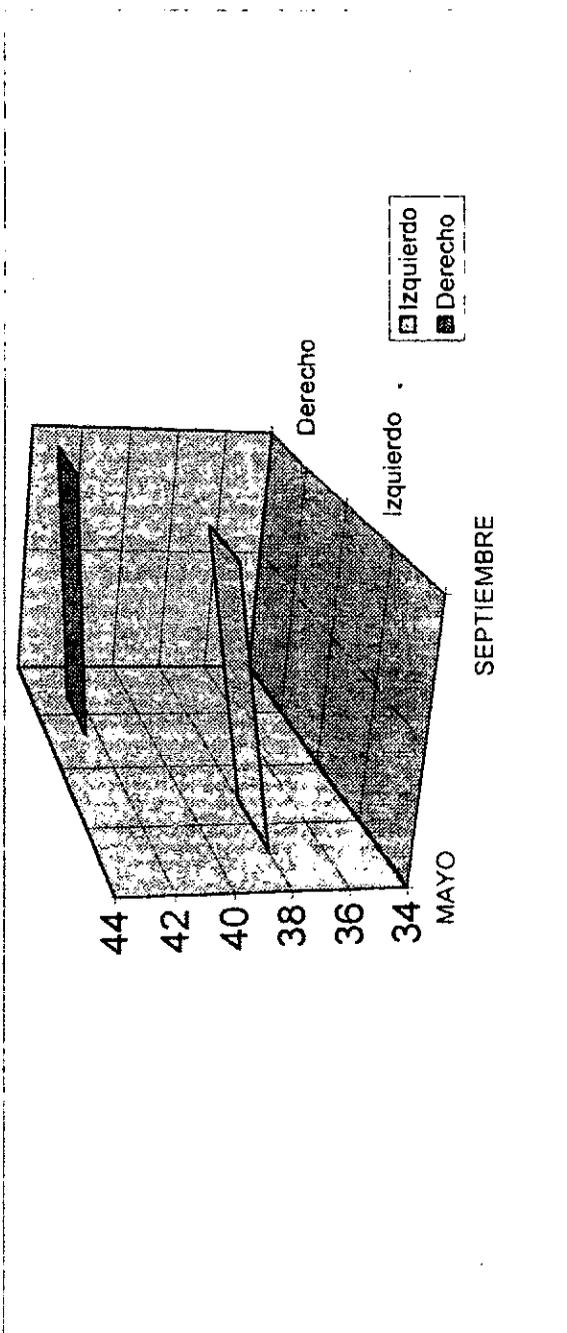
CASO 2

COMPLICACIONES



GRAFICA IV

CASO 2
DIAMETRO DE RODILLA



GRAFICA V

reportó que en ambos casos no existía evidencia de sarcoma osteogénico en los 4 especímenes de donde se había obtenido la biopsia después de cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

CIRUGIA

En ambos pacientes se realizó resección segmentaria en bloque incluyendo el tumor y partes blandas afectadas, dejando el borde quirúrgico libre de tumor en toda la periferia y conservando los elementos vasculonerviosos. La estabilización de los fragmentos proximal y distal de hueso que quedaron después de la resección se llevó a cabo mediante el uso de endoprotesis intramedular de acero expansible. (figura 6)

CASO 1. Pieza quirúrgica : Resección proximal de tibia con sarcoma osteogénico residual subperióstico (4x4x2 cm) con infiltración al cartilago de crecimiento. Necrosis neoplásica extensa (70%) con límites quirúrgicos negativos para neoplasia.

Hospital ABC, Dpto. Patología.

CASO 2. Pieza quirúrgica : Sin reporte de Patología. (figura 7)

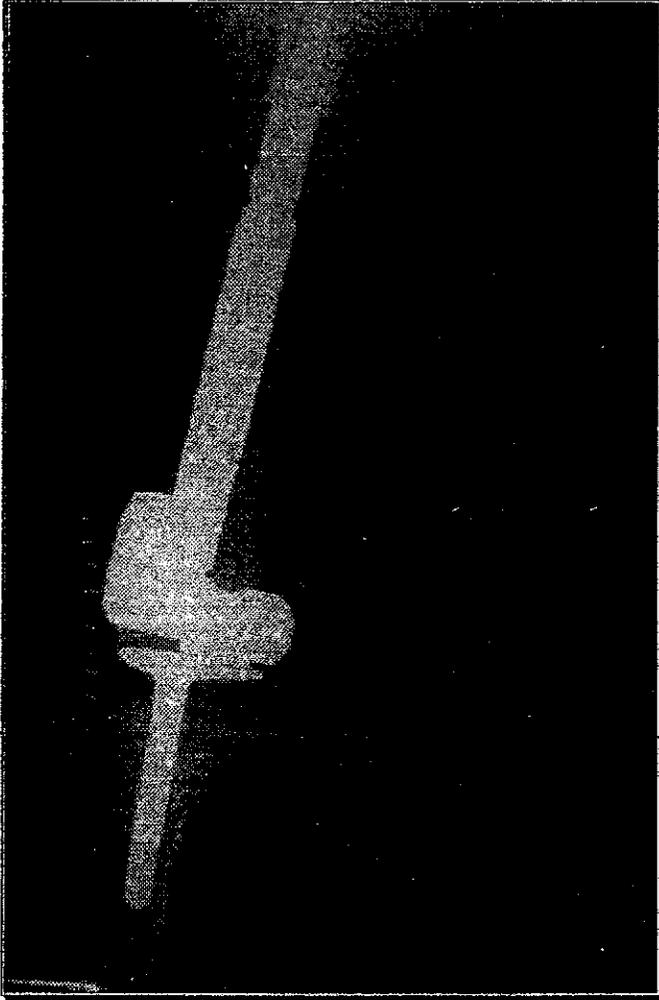


Figura 6. Estabilización de los fragmentos proximal y distal mediante el uso de endoprotesis intramedular de acero expansible.

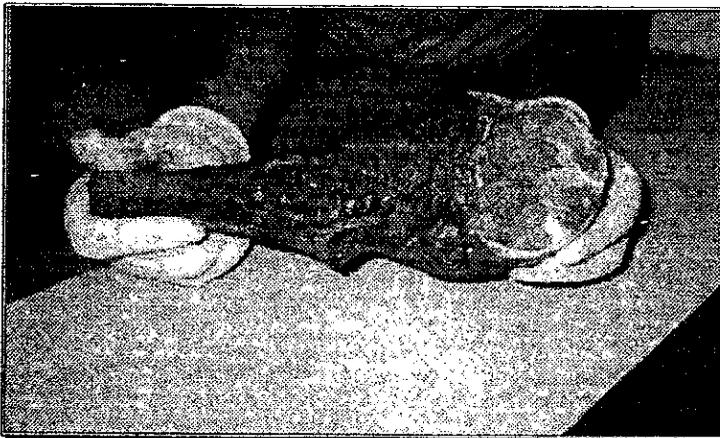
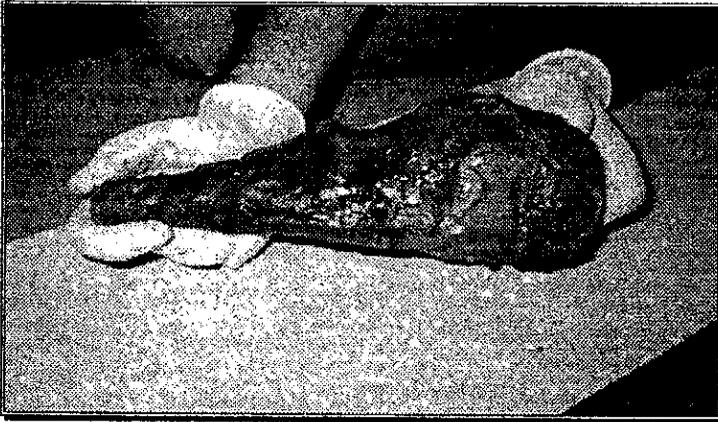


Figura 7. Resección segmentaria en bloque del tumor pieza quirúrgica. Caso 2.

EVOLUCION POSTQUIRURGICA

Caso 1. El paciente presentó hipoplasia medular una semana después del último curso de quimioterapia la cual requirió hemotransfusión, desde entonces el paciente ya comenzaba a caminar y presentó dolor a la deambulación y claudicación, además de la presencia de lo que parecía ser una recurrencia tumoral.

Ocho meses después de haber iniciado el tratamiento se confirma la recidiva tumoral, falleciendo más tarde fuera del Hospital.

Caso 2. Ocho meses después de haber iniciado el tratamiento se realizó Nefrograma debido a la presencia persistente de alteraciones electrolíticas e hipertensión arterial sistémica sostenida, el cual reportó un 45% de función del riñón derecho aunado al último ciclo de quimioterapia. Un mes más tarde fallece en la Unidad de terapia Intensiva del Hospital por desequilibrio hidroelectrolítico severo e Insuficiencia Renal Aguda.

DISCUSION

Aunque el Osteosarcoma es una neoplasia rara en pediatría, nosotros hemos podido observar en la unidad de hemato-oncología del Hospital Infantil Privado desde junio de 1991 a junio de 1995 200 pacientes diferentes con cáncer, abarcando 1147 ingresos por distintas causas, de los cuales 9 presentaron Osteosarcoma, representando 4.5% de los casos entre todas las neoplasias, de las cuales estudiamos integralmente en dos pacientes adolescentes que tuvieron un manejo multidisciplinario durante 1995.

Apesar de la rareza de las enfermedades malignas en niños, el cáncer ocupa el segundo lugar, sólo después de los accidentes, como principal causa de muerte en niños menores de 16 años. Por ende, es importante que todos los profesionales que atendemos niños tengamos en mente los signos y síntomas de presentación y entendamos los procedimientos y las técnicas empleadas para el diagnóstico. En los niños con OS, al igual que otros cánceres, la neoplasia puede identificarse como masa, síntomas directamente relacionados a la misma y síntomas inespecíficos vinculados con la neoplasia o metástasis ; como se comenta en este trabajo, un examen cuidadoso, estudios radiográficos apropiados, pruebas de laboratorio de detección y procedimientos de biopsia pueden permitir un diagnóstico temprano. El OS frecuentemente presenta como dato cardinal la presencia de dolor óseo, siempre debe tenerse un grado de sospecha y los síntomas

persistentes han de dar pie a una valoración adicional. Además del exámen físico completo, el niño con sospecha de OS debe ser objeto de estudios de laboratorio completos como BHC con cuenta de plaquetas, perfil químico que comprenda estudios hepáticos y renales, pruebas de electrolitos séricos y exámen general de orina.

La obtención de imágenes o "icografía" es esencial en la valoración del paciente con OS, porque proporciona un diagnóstico presuntivo y revela la extensión de enfermedad regional, así como la presencia de metastasis distantes. Dado que durante los últimos decenios se han observado un notorio desarrollo de nuevas tecnologías en la obtención de imágenes como la Tomografía computarizada, la Resonancia Magnética Nuclear y gamagrafía ósea, es importante concentrarse en las necesidades del niño con OS para obtener la información necesaria, con las mínimas molestias y utilizar de una manera lógica esos estudios costosos.

Los OS muestran agresión local, con patrones de crecimiento característicos. Esta conducta debe considerarse durante la planeación de ablación quirúrgica del tumor, ya que casi todas estas neoplasias son bicompartamentales; destruyen el hueso cortical suprayacente e invaden de manera directa los tejidos blandos adyacentes.

La supervivencia a largo plazo sin enfermedad en niños con OS depende de la erradicación de enfermedad tanto local como sistémica.

Esto se logra mejor con una modalidad terapéutica combinada que incluye cirugía y quimioterapia.

El desarrollo y la instauración de un plan terapéutico tan complejo exige un método de equipo multidisciplinario que comprende al oncólogo, cirujano, radioterapeuta y pediatra. Los miembros de este equipo también han de educar al paciente con tumor óseo y su familia acerca del padecimiento y el plan terapéutico, así como proporcionarles apoyo y ayudarlos a afrontar los efectos de la enfermedad y la toxicidad implícita en el tratamiento.

El pronóstico de los pacientes con OS ha mejorado en los últimos 20 años. Anteriormente, al inicio de 1970, en varios sitios no hubo curaciones o sólo de 3 al 10% de los pacientes sobrevivían cinco años. La mayoría desarrollaba metástasis pulmonares de seis a nueve meses después del diagnóstico. Esto implicaba la existencia de micrometástasis antes de la amputación. La quimioterapia no sólo mejora la sobrevida libre de enfermedad sino el porcentaje de curaciones ^(17,21). El uso de quimioterapia preoperatoria en conjunto con un procedimiento quirúrgico conservador ofrece al paciente otra alternativa a la amputación y también controla las micrometástasis pulmonares. Para algunos autores anteriormente salvar el miembro era incrementar el porcentaje de recurrencia y los pacientes que tenían recurrencia local frecuentemente fallecían, sin embargo, actualmente se sabe que la incidencia de recurrencia después de salvar el miembro

con un margen quirúrgico amplio y quimioterapia neo y adyuvante es bajo (5 a 10%) ⁽¹⁾.

En el Hospital Infantil del estado de Sonora un estudio similar con experiencia en el tratamiento y resultados del OS indicaron que la cirugía mutilante en dos etapas diferentes no es un factor que haya mejorado el pronóstico, ya que en todos los pacientes en quienes se realizó fallecieron debido a metástasis pulmonares.

De los dos pacientes que estudiamos y recibieron quimioterapia neoadyuvante, cirugía de preservación de la extremidad seguida de quimioterapia adyuvante, los dos han fallecido ; en el primer caso con recidiva en el cabo proximal de la tibia izquierda a los 8 meses del diagnóstico y el segundo por complicaciones secundarias a la quimioterapia. En el primer caso con características de presentación de OSTEOSARCOMA FAMILIAR.

El parámetro común en estos pacientes fue la quimioterapia preoperatoria con una respuesta hasta de 70% de necrosis tumoral. A pesar de que el número de pacientes es pequeño y no permite obtener conclusiones de valor estadístico, sí sugiere que el tratamiento tiene que ser orientado hacia la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante con un abordaje quirúrgico que permite salvar el miembro o llevar a cabo una amputación más funcional.

Ya que gran parte del progreso en el tratamiento del OS en niños se debe a la introducción de regímenes intensivos de quimioterapia de combinación y lamentablemente, esos regímenes suelen tener una toxicidad que puede obstaculizar su administración y dado que los impedimentos vinculados con la toxicidad pueden limitar un tratamiento en potencia satisfactorio es crucial tratar enérgicamente esas complicaciones cuando surgen, así como prevenirlas y evitarlas siempre que sea posible.

Norman y Morton (1966) reportaron sarcoma osteogénico en 4 consanguíneos con edades de 11, 15, 20 y 22 años . Por otro lado, Epstein y colaboradores (1970) observaron sarcoma osteogénico también en un padre y su hijo. La demostración evidente de la repuesta inmune en familiares cercanos al paciente con OS (Levin y cols, 1974) sugiere que al agregación familiar puede ser transmitida por un agente. Así el síndrome de cáncer familiar presente en uno de nuestros pacientes tiene características peculiares.

El diagnóstico del síndrome puede ser difícil por razones tales como la muerte de familiares clave en el árbol genealógico antes de llegar a la edad de riesgo para el cáncer, que el paciente índice sea adoptivo y no conozca a sus parientes biológicos, la penetrancia incompleta del genotipo, que el caso índice represente una mutación de novo, o bien que los datos obtenidos por interrogatorio no sean confiables. Sin embargo, una de las razones más frecuentes por las que no se

diagnostica el síndrome es la falta de conocimiento del médico acerca del papel que juegan los factores hereditarios en la etiología del cáncer.

En consecuencia, cuando hay sospecha de cáncer familiar se impone elaborar un árbol genealógico lo más preciso posible, identificar a las personas de riesgo, proporcionar asesoramiento genético, utilizar los marcadores genéticos disponibles para identificar a los miembros de la familia que hayan heredado la predisposición, seleccionar el tipo de tratamiento más adecuado para los afectados, vigilar estrechamente a los sujetos de riesgo y proponer medidas profilácticas.

CONCLUSIONES

1. Además del exámen físico completo, el enfermo con sospecha de tumor óseo debe ser objeto de BHC con diferencial y recuento de plaquetas, así como perfil químico.
2. La obtención de imágenes es esencial en la valoración porque proporciona un diagnóstico presuntivo y revela la extensión de enfermedad regional, así como la presencia de metástasis distantes.
3. La valoración óptima del tumor óseo incluye radiografías simples, gamagrafía ósea, tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear. La valoración clínica, radiográfica e histológica define la reacción el tratamiento. El "patrón de oro" para definir la respuesta del OS al tratamiento es la valoración histológica de necrosis tumoral.
4. El cirujano debe considerar con sumo cuidado el sitio, extensión y localización de la excisión, para evitar incisiones inapropiadas que puedan afectar procedimientos quirúrgicos definitivos futuros.
5. El desarrollo y la instauración de un plan terapéutico tan complejo exige un método de equipo multidisciplinario.

6. Las aplicaciones de la quimioterapia en el control de la neoplasia primaria se amplían con el uso creciente de métodos terapéuticos que incorporan quimioterapia neoadyuvante, la cual consiste en el uso de quimioterapia antes de otras modalidades terapéuticas. Los beneficios potenciales de este método incluyen : a) tratamiento más temprano de enfermedad micrometastásica, b) reducción del tamaño de la neoplasia primaria, lo cual permite hacer cirugía menos extensa y c) valoración de la capacidad de reacción de respuesta la neoplasia a los quimioterapéuticos administrados.

7. Los defectos esqueléticos grandes se reconstruyen luego de resección tumoral por medio de prótesis segmentarias comunes que se fijan al hueso intramedular restante. Las nuevas prótesis de rodilla permiten cierta rotación, así como flexión y extensión.

8. Dado que los impedimentos vinculados con la toxicidad pueden limitar un tratamiento en potencia satisfactorio, es crucial tratar enérgicamente esas complicaciones cuando surgen, así como prevenirlas y evitarlas siempre que sea posible.

9. Desde hace tiempo se ha observado la agregación familiar de algunos tipos de cáncer, es necesario conocer que en algunos casos de OS existen familias cuya predisposición a desarrollar este cáncer se hereda de una generación a otra denominado síndrome de cáncer familiar.

BIBLIOGRAFIA

1. Covarrubias EG, Goiricelaya AM, Vasquez BR : Tratamiento de Osteosarcoma en niños con quimioterapia pre y postoperatoria y resección en bloque del tumor. Bol Med Hosp Infant Mex, 1991, 48 : 159 - 163.
2. Epstein LL, Bixter, D, and Bennett JE. : An incident of familiar cancer : including 3 cases of osteogenic sarcoma. Cancer, :889-891.
3. Martínez AA : Osteosarcoma, En Rivera LR : Diagnóstico del niño con cáncer. España, Mosby/Doyma Libros. 1994, pág. 257 - 264.
4. Enneking WF, Shirley PD : Intramarrow spread of osteosarcoma, In management of Primary Bone and Soft Tissue tumors Chicago, Yearbok Medical Publishers. 1976, Pág. 171
5. Malawet MM, Sugarbaker PH, Lampert y cols. : The tikhoff - Linberg Procedure : Report of ten patients and presentation of a modified technique for tumors of the proximal humerus. Surgery 1985, 97 :518.
6. Link MP, Goorin AM, Miser Aw y cols. : The effect of adjuvant chemotherajoy on relapse free survival in patients with Osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med, 1986, 314 :1600.
7. Bacci G, Picci P, Calderon P y cols. : Full lung tumograms and bone scanning in the initial work - up of patients with osteogenic sarcoma. A review of 126 cases. Eur J Cancer Clin oncol, 1982, 18 :967.
8. Tobias JD, Pratt CD, Parham DM y cols. : the significance of calcified regional lymph nodes at the time of dignosis of osteosarcoma. Orthopedics, 1985, 8 :49.
9. Malawer MM, Link MP, Donaktdson SS: Sarcomas of Bone. En : De vita VJ, Hellman 5, Rosenberg S.A. (eds.), Cancer : Principles and Practice of oncology. 3a. ed., Filadelfia, JB Lippincott Co, 1989 : - 1.468.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

10. Wurlitzer F, Ayala A, Romsdahl M : Extraosseous osteogenic sarcoma. Arch Surg, 1972, 105 :691-695.
11. Taylor WF, Ivins JC, Unni KK y cols. : Multiinstitutional Study. J.Natl Cancer Inst, 1989,81 :21-30.
12. Kesselring F, Penn W : Radiological aspects of "classic"primary osteosarcoma.Value of some radiological investigations. Diagn Imaging, 1982, 51 :78-92.
13. Jones RD, Reid R, Balakrishnan G y cols. : Multifocal Synchronous Osteosarcoma. The scottish Bone tumour Registry Experience. Med Ped Oncol, 1990, 21 :111-116.
14. Pritchard DJ, Rosen G : Osteosarcoma Educational Booklet : American Society of clinical Oncology : 26th Annual Meeting, 1990, pág. 87-93.
15. Matsuno T, Unni K, Macleud R y cols. : Telangiectasic osteogenic sarcoma. Cancer, 1976,38 :2.538-2.547.
16. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N : Pediatric Osteosarcoma therapeutic strategies results and Prognostic factors derived from a 10 years experience. J Clin Oncol, 1990,8 :1.988-1.997.
17. Meyers PA, Heller G, Healey JH y cols. : Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. J Clin Oncol, :449-453.
18. Levine AM, Rosenberg SA : Alkaline Phosphatase levels in osteosarcoma tissue are related to prognosis. Cancer, :2291.
19. Rosen G, Caparras B, Huvos AG y cols. : Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. Cancer, 1982, 49 :1221-1230.
20. Edmonson JH, Green SJ, Ivers JC y cols. : A controlle d pilot study of high methotrexate as post surgical adjuvante treatment for primay osteosarcoma. J Clin Oncol, 1989,2 :152-156.

21. Jaffe N, Knapp J, Chuang VP y cols. : Osteosarcoma : Intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diamminedichloroplatinum II (CDP). Angiographic, pthologic and pharmacologic studies. Cancer, 51 : 402-407.
22. Morton DL, Eilber FR, Townsend CM y cols. : Limb salvage from a multidisciplinary treatment approach for sekeletal and soft tissue sarcomas of the extremity. Ann Surg, 1976, 184 :268.
23. Eilber FR, Eckhardt J, Morton DL : Advances in treatment of sarcomas of the extremity. Current status of limb salvage. Cancer, :2695.
24. De la Loza SA, Ariaga FL : Variaciones trascenderites de la mortalidad por edades en MEXICO. Salud Pública de México, :13.