



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

**EVALUACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL EN LA  
RESPUESTA**

**A QUIMIOTERAPIA EN OSTEOSARCOMA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE:**

**PEDIATRÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. LUIS CORONEL CRUZADO**

**TUTOR:**

**DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS**

**Agosto 2007**





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.

PRESENTA  
**DR. LUIS CORONEL CRUZADO**

TUTORES

**DRA. MARTA ZAPATA TARRES**  
Médico Pediatra Instituto Nacional de Pediatría  
Oncólogo Pediatra Instituto Nacional de Pediatría  
Adscrita al Departamento de Oncología Hospital Infantil de México  
Maestra en Ciencias Médicas

**DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA**  
Médico Pediatra Hospital Infantil de México  
Oncólogo Pediatra Hospital Infantil de México  
Adscrito al Departamento de Oncología Hospital Infantil de México

## **Agradecimientos:**

Gracias infinitas a Dios por que sin su cuidado no seria posible la realización de esto, y permitirme vivir al lado de quién le da sentido a mi vida, Dulce y Luis Enrique, siempre están en mi mente.

A mi Madre (Dolores) quien me guió para tratar ser un hombre de bien, me enseñó que el trabajo duro tiene su recompensa y a nunca dar un paso atrás.

A mis hermanos: Arturo, Mercedes, María del Carmen, Alejandra, Héctor, Irma, Verónica, Rosalba y Marcela, porqué a pesar de las dificultades siempre saben sonreírle a la vida.

A mis niños Gaby, Hüicho, Marisol, Ale, Carlos, Juan Ramón (Pacho), Erick, Daniel, Lalo, Abigail, Mauri, Paola, Andrea, Oswaldo por inspirarme a ser mejor y a todos los niños que me dieron a través de este tiempo lecciones de vida.

A mi nueva familia Pozos Espíndola de quién estaré agradecido por todo su apoyo.

A mis amigos Jorge, Salvador e Israel solo les digo que lo he conseguido, a Joca, Cristi, Lupita, Jessica, Fabi, Bety, Sandy, Marisol, Luis Francisco, Poncho, Juan Pablo, Tona con quienes compartí el valor de la amistad y a todos y cada uno de los que me enseñaron sin esperar algo a cambio y que me hace ser mejor persona para bien de los niños. (Dra. Marta, Dr. Sergio Gallegos).

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

TEMA	PÁGINA
I. Introducción.....	5
II. Marco teórico.....	8
III. Antecedentes.....	10
IV. Justificación.....	17
V. Planteamiento del problema.....	18
VI. Objetivos.....	18
VII. Metodología.....	19
VIII. Análisis estadístico.....	20
IX. Resultados.....	21
X. Discusión.....	24
XI. Anexos.....	26
XII. Bibliografía.....	30

## I. INTRODUCCIÓN

El Osteosarcoma es el tumor óseo maligno más común en la infancia y adolescencia. Es una neoplasia altamente agresiva integrada típicamente por las células del hueso produciendo material osteoide. El pronóstico para los pacientes con osteosarcoma era pobre antes del uso de la quimioterapia eficaz, con índices totales de la supervivencia a 2 años de la resección entre el 15% y 20% y/o de la radioterapia quirúrgica subsiguiente. Aunque el osteosarcoma es sobre todo una enfermedad de adolescentes y de adultos jóvenes, un diverso tipo de osteosarcoma ligado a la enfermedad de Paget ocurre en adultos. [5]

Los tumores óseos en niños son generalmente raros, con una incidencia de 8.7 casos estimados por millón en niños menores de 20 años de edad, representando de 650-700 nuevos casos del cáncer óseo al año. Los dos tumores mas comunes son el osteosarcoma (400 casos por año) y el sarcoma de Ewing (200 casos por año). Osteosarcoma tiene una distribución bimodal de presentación, con un primer pico durante la segunda década de la vida (durante el inicio de la adolescencia por un incremento en la velocidad del crecimiento; edad modal: 16 años en mujeres y 18 años en hombres) y un segundo pico en personas adultas. La incidencia del osteosarcoma en niños africano americanos es levemente más alta que en caucásicos. Es extremadamente rara antes de 5 años de la edad. [3,5]

La mayoría de los pacientes con osteosarcoma presenta dolor e inflamación en la región afectada, generalmente asociado después del traumatismo o del ejercicio físico vigoroso. Los pacientes tienen generalmente síntomas por varios meses (promedio, 3-4 meses, pero con frecuencia no exceden 6 meses) antes de que se establezca el diagnóstico. [1] Aunque el osteosarcoma puede ocurrir en cualquier hueso, el sitio más común es la metáfisis de huesos largos. Los sitios primarios mas comunes son el fémur distal, la tibia proximal, y el húmero proximal, con aproximadamente 50% de casos que se originan alrededor del

área de la rodilla. Sin embargo, el osteosarcoma puede también ocurrir en el esqueleto axial en un porcentaje menor al 10% de casos en la edad pediátrica, afectando principalmente la pelvis. [5] Aproximadamente un 15% a 20% de pacientes se presenta con metástasis radiográficamente perceptibles, sin embargo, puesto que cerca de 80% de pacientes con osteosarcoma localizado desarrollan enfermedad metastásica posterior a la resección quirúrgica, se estima que una gran cantidad de estos pueden cursar con metástasis subclínica microscópicas. El sitio más frecuente para la presentación de metástasis es el pulmón, pero los síntomas respiratorios se presentan únicamente con la afectación extensa, más aún las metástasis pueden también ocurrir en otros huesos y tejidos.

La evaluación de un paciente con sospecha de osteosarcoma comienza con una historia clínica completa, un examen físico meticuloso, y la toma de radiografías simples. La historia es generalmente notable para la presencia del dolor e inflamación en el sitio primario del tumor. El examen físico revela generalmente una masa suave de tejido fino en el sitio primario del tumor, y el laboratorio muestra elevaciones de la deshidrogenasa láctica (DHL) así como de la fosfatasa alcalina las cuales se correlacionan como factor pronóstico de sobrevida. [1,3,5]

Rosen y colaboradores, introdujeron el concepto de la administración de la quimioterapia antes de la cirugía definitiva, también proporcionó la oportunidad de examinar la respuesta histológica del tumor a la terapia preoperatoria y de determinar su eficacia. Una correlación fuerte entre el grado de necrosis y la supervivencia libre de enfermedad subsiguiente (DFS) fue observada, y que se ha confirmado en un número de ensayos clínicos subsecuentes. Una preocupación teórica con este acercamiento es que retrasa la cirugía radical lo que podría conducir a la aparición de resistencia de la quimioterapia. [6] Dadas las ventajas en facilitar la preservación de la extremidad y determinando la respuesta de la quimioterapia, el uso de la quimioterapia preoperatoria se ha

convertido en el tratamiento estándar. La identificación del valor pronóstico del grado de necrosis secundaria a la quimioterapia condujo a la sugerencia que ésta se modifique para los pacientes con menos grado de necrosis (designada actualmente como respondedores estándares o pobres), en un intento por aumentar la probabilidad de DFS. Los investigadores del centro oncológico Sloan-Kettering, usando el protocolo T-10, divulgaron un resultado mejorado para los pacientes con las respuestas histológicas deficientes que seguían un cambio en la terapia postoperatoria. Numerosos investigadores han emprendido estudios usando una estrategia similar, entregando una variedad de regímenes intensificados a los pacientes con respuestas estándares en un intento por mejorar sus resultados. Sin embargo, la mayoría de éstos estudios no ha podido reproducir los resultados iniciales divulgados por Rosen. La intensificación de la terapia durante el tratamiento preoperatorio para aumentar el número de pacientes con las buenas respuestas (respondedores favorables) no cambió además los resultados a largo plazo de estos pacientes y, cuando se alarga la terapia preoperatoria, la respuesta histológica pierde su valor pronóstico. [5,9]



### III. ANTECEDENTES

El osteosarcoma es un tumor óseo maligno de origen mesenquimatoso que tiene como característica principal la producción de material osteoide. Los tumores óseos ocupan el sexto lugar entre las neoplasias malignas en infantes, y es la tercera causa de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes. [1,3,5)

Su presentación frecuente es en la adolescencia, por ser la etapa donde ocurre un mayor crecimiento óseo. El promedio de edad al diagnóstico es de 12 años con un predominio en el sexo masculino de 1.6 a 1.2, [2]. El sitio de aparición es a nivel metafisiario en huesos largos y, en forma principal, en los tercios distal de fémur y proximal de tibia y húmero, por orden de frecuencia. La etiología es desconocida; se señala una causa viral; basados en estudios experimentales se conocen algunos factores predisponentes, de los cuales el más reconocido es la radioterapia ionizante que incrementa hasta 200 veces el riesgo de desarrollar esta neoplasia; se documenta en pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia; el uso de quimioterapia con agentes alquilantes y diversos padecimientos a nivel óseo, como la enfermedad de Paget, condromatosis múltiple (enfermedad de Ollier) y el síndrome de Mafucci, son otros factores asociados al osteosarcoma. [2,3]

La alteración genética que se encuentra en estos pacientes se localiza en el cromosoma 13q14; es la misma alteración en pacientes con retinoblastoma, esto explica la asociación entre estas dos neoplasias, sobre todo en cuanto al osteosarcoma, como segunda neoplasia, en aquellos pacientes que tuvieron retinoblastoma. [20,21]

Existen varios tipos de osteosarcoma, de acuerdo a sus características clínicas, radiográficas e histológicas; el grupo principal lo constituyen los osteosarcomas convencionales siendo tres variantes: osteoblástico que se encuentra en 50%; condroblástico, llamado así por su diferenciación hacia tejido cartilaginoso, observado en 25%; y fibroblástico que ocupa el restante 25% de pacientes.

Asimismo, existen otras variantes de osteosarcoma: telangiectásico que ocurre en 3% de los casos y de manera radiográfica tiene un aspecto similar a un quiste aneurismático que suele confundirse; el de células pequeñas que es aún más raro en niños, periosteal y paraosteal o yuxtacortical; éste tiene un comportamiento benigno y es curable sólo con cirugía. [3,20,21]

Las manifestaciones clínicas principales en esta entidad tiene una duración promedio de tres meses y son: dolor local, aumento de volumen del hueso afectado con limitación para la deambulación, así como afección variable a tejidos blandos adyacentes y neoformación vascular. Otros síntomas, como fiebre y pérdida de peso, ocurren en presencia de enfermedad metastásica. [3,5,21]

Dentro de los estudios de evaluación que se deben realizar al momento del diagnóstico, además de la exploración física, son los exámenes de laboratorio, como la determinación de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA) que se elevan en 30 y 40% de los casos y manifiestan una extensión de la enfermedad. Los estudios de gabinete necesarios son las radiografías simples del tumor primario que sugieren el diagnóstico, al mostrar lesiones blásticas, líticas o mixtas con la destrucción de la corteza y el periostio, con infiltración de los tejidos blandos. La tomografía computada y la resonancia magnética son útiles al indicar la extensión intraósea e intramedular del tumor, así como la infiltración, a nivel muscular, articular o en tejido subcutáneo y estructuras neurovasculares. Un rastreo óseo con radionúclidos, como el Tecnecio 99, indica también la extensión tumoral en el hueso afectado, así como la presencia de enfermedad a otros huesos o metástasis saltatorias.

El osteosarcoma es un tumor de alta malignidad y metastásico; 90% de los pacientes que desarrollan metástasis es a nivel pulmonar; es imprescindible efectuar tomografía computada ya que 20% de las metástasis no son visibles en

las radiografías simples de tórax; se estima que 80% de los pacientes tienen metástasis pulmonares subclínicas microscópicas al tiempo del diagnóstico.[3]

Entre los factores que influyen en el pronóstico del osteosarcoma tenemos la ubicación y el tamaño del tumor primario, presencia o ausencia de enfermedad metastásica clínicamente detectable, resecado adecuado y el grado de necrosis que se observe en el tumor después de la quimioterapia inicial. Los últimos dos factores no son factores pronósticos convencionales ya que solo pueden evaluarse después del tratamiento, no en la presentación inicial.

### Sitio primario

El sitio del tumor primario es un factor pronóstico significativo en la enfermedad localizada. Entre los tumores de las extremidades, los sitios dístales tienen un pronóstico más favorable que los sitios proximales. Los tumores primarios del esqueleto axial presentan el mayor riesgo de evolución y muerte. Los osteosarcomas pélvicos componen un 7% a 9% de todos los osteosarcomas; la tasa de supervivencia general actual es de 20% a 47%. Para los pacientes con osteosarcoma de los huesos craneofaciales, el lograr un resecado completo del tumor primario con márgenes negativos es esencial para la curación. A pesar de la tasa relativamente alta de necrosis inferior negativa que se observa luego de la quimioterapia neoadyuvante, menos pacientes con primarios craneofaciales desarrollan metástasis sistémicas en comparación con los pacientes con osteosarcoma que se originan en las extremidades. Esto podría deberse al relativamente menor tamaño y mayor incidencia de los tumores de grado bajo en los osteosarcomas de la cabeza y del cuello. Existe un mejor pronóstico para los pacientes que tienen osteosarcoma de la cabeza y del cuello que para aquellos que tienen lesiones apendiculares cuando se les trata con cirugía solamente. A pesar de que una serie pequeña no logró mostrar los beneficios de la quimioterapia adyuvante para los pacientes con osteosarcoma de la cabeza y del cuello, un metaanálisis concluyó que la quimioterapia sistémica mejora el pronóstico de estos pacientes. Otro metaanálisis grande no detectó beneficio de

la quimioterapia para pacientes con osteosarcoma de la cabeza y del cuello, pero indicó que la incorporación de la quimioterapia en el tratamiento de pacientes con tumores de alto grado podría mejorar la supervivencia. Un análisis retrospectivo identificó una tendencia hacia una mejor supervivencia en pacientes con osteosarcoma de alto grado de la mandíbula y los maxilares que recibieron quimioterapia adyuvante.

El osteosarcoma en lugares extraesqueléticos es poco común en niños y adultos jóvenes. Con la actual modalidad de terapia combinada, el resultado de los pacientes con osteosarcoma extraesquelético parece ser similar al de los pacientes con tumores primarios del hueso.

#### Tamaño tumoral

Los tumores más grandes tienen un pronóstico más precario que los tumores más pequeños. El tamaño del tumor ha sido evaluado por su mayor dimensión de longitud, por el área transversal o por un estimado del volumen tumoral; todos se han correlacionado con el resultado. La deshidrogenasa láctica sérica, que también se correlaciona con el resultado, está posiblemente, supeditada al volumen tumoral.

#### Presencia de enfermedad metastásica clínicamente detectable

Los pacientes con enfermedad localizada cuentan con un mejor pronóstico que aquellos con enfermedad metastásica manifiesta. Por lo menos un 20% de los pacientes presentan metástasis radiográficamente detectable al momento del diagnóstico, siendo el pulmón el lugar más común de presentación. El pronóstico del paciente con enfermedad metastásica parece estar determinado en gran medida por el sitio o los sitios de presentación, el número de metástasis, y el grado de resecabilidad de la enfermedad metastásica. Los pacientes que han tenido ablación quirúrgica completa del tumor primario y metastásico (cuando este está confinado a los pulmones) después de la quimioterapia podrían lograr supervivencia a largo plazo, aunque la supervivencia en general permanece

alrededor de un 20% a 30% en los pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. El pronóstico parece ser más favorable para los pacientes con menos nódulos pulmonares y para aquellos con metástasis pulmonar unilateral en vez de bilateral. El grado de necrosis en el tumor primario después de la quimioterapia de inducción permanece de pronóstico reservado en el osteosarcoma metastásico. Se ha informado que los pacientes con metástasis no continuas ( $\geq 2$  lesiones no continuas en el mismo hueso) tienen un pronóstico inferior. La experiencia adquirida en los análisis realizados por el Estudio Cooperativo Alemán sobre el Osteosarcoma (COSS, por sus siglas en inglés) indica sin embargo, que las lesiones en el mismo hueso no continuas, no confieren necesariamente un pronóstico inferior si se incluyen en el resecado quirúrgico planificado. Las lesiones no continuas a ambos lados de una articulación, tienen un pronóstico más precario. Los pacientes con osteosarcoma multifocal ( $>1$  lesión ósea al momento del diagnóstico) tienen un pronóstico precario.

#### Resecado tumoral adecuado

La resecabilidad del tumor es una característica pronóstica de mucha importancia debido a que este tumor es relativamente resistente a la radioterapia. Es esencial que el resecado completo del hueso con tumor, contenga márgenes adecuados para lograr la curación. Las lesiones no continuas eran consideradas anteriormente como un factor de riesgo no favorable. Pero, un análisis de la experiencia derivada del COSS alemán, sin embargo, indica que las lesiones no continuas no confieren un pronóstico inferior si se incluyen en la planificación del resecado quirúrgico. Dos estudios han examinado el resultado de los pacientes con osteosarcoma en el esqueleto axial cuyos tumores fueron resecados con márgenes positivos. En estos análisis retrospectivos de tratamientos no aleatorios entre pacientes que no tuvieron cirugía o resecado intralesión, los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron mejor supervivencia que los pacientes que no tuvieron radioterapia.

## Necrosis después de la quimioterapia de inducción o neoadyuvante

La mayoría de los protocolos de tratamiento del osteosarcoma utilizan un período inicial de quimioterapia sistémica antes del resecado definitivo del tumor primario (o resecado de los sitios de metástasis para los pacientes con enfermedad metastásica). Un patólogo evalúa la necrosis en el tumor resecado. Los pacientes con más de 95% de necrosis en el tumor primario después de la quimioterapia de inducción tienen un mejor pronóstico que los que tienen menos necrosis. Las modalidades de imagenología como la resonancia magnética dinámica podrían ofrecer un método no invasivo para evaluar la necrosis. Un menor índice de necrosis no debe interpretarse como que la quimioterapia ha sido ineficaz; ya que las tasas de curación para los pacientes con poca o ninguna necrosis luego de la quimioterapia de inducción son mucho más altas que las tasas de curación para los pacientes que no reciben quimioterapia.

## Factores pronósticos adicionales

Los pacientes con osteosarcoma como neoplasma secundario maligno comparten el mismo pronóstico que los pacientes con enfermedad recién diagnosticada si se le trata de forma intensiva con cirugía y quimioterapia con multifármacos. Se han identificado otras numerosas características pronósticas para pacientes con osteosarcoma convencional de alto grado localizado. Estos factores incluyen la edad del paciente, concentración de dehidrogenasa láctica, concentración de fosfatasa alcalina, y subtipo histológico. Se ha identificado un buen número de factores pronósticos potenciales pero que no se han probado en grandes cantidades de pacientes. Estos incluyen la expresión de HER2/c-erbB-2 (existen datos polémicos concernientes al significado pronóstico en cuanto a este factor de crecimiento epidérmico humano); la ploidía de la célula tumoral, específicamente las pérdidas o ganancias cromosómicas; pérdida de la heterocigocidad del gen RB; pérdida de la heterocigocidad del locus p53; y un aumento en la expresión de la glicoproteína p. Los pacientes con histiocitoma fibroso maligno del hueso (MFH, por sus siglas en inglés) se tratan de acuerdo

con los protocolos de tratamiento del osteosarcoma, y los resultados para los pacientes con MFH resecable es similar al resultado de los pacientes con osteosarcoma. Al igual que con el osteosarcoma, los pacientes con necrosis favorable tienen una mayor supervivencia que aquellos con necrosis inferior.

La biopsia es el procedimiento quirúrgico inicial para cualquier paciente con un tumor óseo. Hay dos tipos: incisional y excisional; pero, generalmente cuando se sospecha cáncer, la biopsia excisional se realiza raramente, el sitio de la biopsia es determinado por el grado de la enfermedad local y de la relación del tumor a las estructuras críticas (es decir, el paquete neurovascular). Mientras que las biopsias con aguja pueden facilitar el diagnóstico, también lo pueden retrasar (si la toma de biopsia es inadecuada) hasta 33% de casos, incluso en los centros experimentados [2].

El tratamiento quirúrgico de los tumores óseos se ha desarrollado en un campo complejo. Los acercamientos quirúrgicos son en función del tipo del tumor, localización, y grado de la enfermedad. Los dos tumores óseos más comunes del niño son osteosarcoma y la familia del sarcoma del Ewing. La extirpación quirúrgica del tumor primario ocurre generalmente después del tratamiento con la quimioterapia neoadyuvante, que es seguida por quimioterapia postoperatoria. La meta de cualquier operación es el retiro completo del bloque de la lesión. El uso de la quimioterapia neoadyuvante junto con avances en técnicas de imagen ha permitido al cirujano oncólogo obtener mayor información para no realizar cirugía radical, por tanto, el estándar en el manejo de estos niños es preservar la extremidad, excepto en las situaciones donde se comprometa la vida [2].

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Hasta el momento no existe ningún ensayo clínico en nuestra institución que demuestre que la medición del tamaño tumoral es útil para predecir la respuesta a la quimioterapia.

El tener una herramienta para predecir la respuesta a la quimioterapia nos ayudará a individualizar el tratamiento de cada paciente para no sobretratar a los pacientes que tengan “buenas” respuestas y no subtratar a los que tengan mala respuesta a la quimioterapia.

En el decenio 1980-1990 se llevó a cabo dos ensayos clínicos diseñados para estudiar la historia natural de los osteosarcomas localizados resecables de las extremidades tratados quirúrgicamente. Los resultados en los pacientes participantes que fueron sometidos a extirpación quirúrgica del tumor primario, recapitulaban la experiencia tradicional de antes de 1970; más de la mitad de estos pacientes presentaron metástasis dentro de los 6 meses después del diagnóstico y, en general, cerca del 90% desarrolló enfermedad recurrente en un periodo a los dos años después del diagnóstico. La supervivencia en general para los pacientes tratados con cirugía sola fue estadísticamente inferior. La evolución natural del osteosarcoma no ha cambiado con el tiempo, y menos del 30% de los pacientes con tumores primarios localizados resecables que han sido tratados solo con cirugía pueden esperar supervivir sin recaída.



## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Es útil la medición del tamaño tumoral para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes pediátricos con osteosarcoma?

## **VI. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la utilidad de la medición del tamaño tumoral como predictor de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes pediátricos con osteosarcoma a través de la resonancia magnética.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar si el tamaño tumoral antes del inicio de la quimioterapia es un buen predictor de respuesta a la neoadyuvancia.
2. Determinar si el tamaño tumoral es predictor para recaída
3. Establecer el índice de sobrevida libre de enfermedad.

## **VII METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DE ESTUDIO:**

Retrospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.

### **POBLACIÓN OBJETIVO:**

Pacientes menores de 18 años con osteosarcoma

### **POBLACIÓN ELEGIBLE:**

Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México entre 2000 y 2006.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Pacientes entre 1 y 18 años de edad.
2. Cualquier sexo
3. Pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma confirmado por biopsia.
4. Pacientes con resonancia magnética disponible para medición del tamaño tumoral.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Pacientes que hayan recibido cualquier modalidad de tratamiento previo a su llegada al hospital.
2. Pacientes que abandonaron el tratamiento antes de haber terminado la terapia neoadyuvante.
3. Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo

## **VIII ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

1. Se utilizó la estadística descriptiva para conocer las frecuencias de presentación por: sexo, edad, sitio anatómico del primario, histología y porcentajes de preservación de la extremidad y osteosarcoma metastásico al diagnóstico.

2. Se realizó análisis univariado para las asociaciones entre las variables pronósticas de sexo, edad, sitio del primario, histología, metástasis al diagnóstico, involucro a partes blandas, residual quirúrgico en tejidos blandos, biopsia posterior a la quimioterapia para conocer la variable de mayor peso.

### **VARIABLES:**

Se realizará análisis entre las variables:

- a. Sexo
- b. Edad
- c. Sitio del primario
- d. Histología
- e. Metástasis al diagnóstico
- f. Involucro a partes blandas.
- g. Tamaño tumoral
- h. Esquema de quimioterapia recibido

## IX RESULTADOS

Fueron evaluados 69 pacientes en un periodo de 6 años entre 2000 y 2006, de los cuales 35 fueron de sexo femenino y 34 masculino con edad promedio de 11.3 años, con relación de 1:1 entre sexos. 61 pacientes fueron tratados con quimioterapia ayudante o neoadyuvante en nuestro instituto. El diagnóstico se basó en las características histopatológicas del tumor obtenido de biopsia y del espécimen resecado. El tumor fue clasificado como osteoblástico, fibroblástico y condroblástico por orden de frecuencia, aunque en la mayoría no se logró identificar el tipo histológico por no contar 53 expedientes con esta información. El sitio más frecuente de afección fue fémur izquierdo proximal 26 pacientes (37%) seguido por humero derecho proximal 14 pacientes (20%), fémur derecho proximal 12 (17%), tibia izquierda distal 4 (6%), tibia derecha distal y humero izquierdo proximal 3 casos cada uno (4%), tibia derecha proximal 2 casos (3%) y se encontraron con 1 caso fémur derecho distal, tibia izquierda proximal, peroné izquierdo distal, peroné derecho proximal y maxilar superior. Las metástasis se lograron identificar en 20 pacientes 29% de global, el sitio más comúnmente afectado fue pulmón 15 pacientes (75%), seguido de afección a sistema nervioso central y posteriormente a hueso, ésta determinación se hizo a través de la examen radiológico, y ellas fueron confirmadas por biopsia. La tomografía se realizó para excluir metástasis a otro nivel. El tratamiento del primer y las recaídas subsecuentes consistieron en la quimioterapia o radioterapia solamente, o cirugía y/o quimioterapia adicional individualizada. 61 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, y de estos solo 47 pacientes (77%) cuentan con resonancia magnética la que nos proporciona la información para establecer el grado de necrosis los resultados obtenidos fueron que del total de pacientes afectados se logró el siguiente grado de necrosis: 8 pacientes (17%) se obtuvo entre un 20% y 30% de necrosis; 16 pacientes (34%) necrosis del 40%; 5 pacientes (10%) se obtuvo 50% de necrosis; en 7 pacientes (15%) con 60% de necrosis; 6 pacientes (14%) con 70% de grado de necrosis y finalmente en 5 pacientes (10%) se obtuvo más de 80% de necrosis, y el índice de

sobrevida libre de enfermedad a los 30 meses fue del 70%, en aquellos quienes tuvieron un índice mayor de necrosis la sobrevida libre de enfermedad fue mayor.

Tabla 1. No de pacientes por grupo edad

	No de Pacientes
Sexo	
Masculino	34 (49%)
Femenino	35 (51%)
Edad	
Menos de 6 años	3 (4%)
Entre 6 y 11 años	29 (42%)
Mayores de 12 años	37 (54%)

Tabla 2. Histología del tumor

Histología	No casos
No existe	53
Osteoblástico	10
Condrolástico	5
Telangiectásico	1

Tabla 3. Localización

Fémur Izquierdo proximal	26
Humero derecho proximal	14
Fémur derecho proximal	12
Tibia izquierda distal	4
Tibia derecha distal	3
Tibia derecha proximal	2
Fémur derecho distal	1
Tibia izquierdo proximal	1
Peroné izquierdo distal	1
Peroné derecho proximal	1
Maxilar superior	1

Tabla 4. Metástasis

20 pacientes en total	
Pulmón	15 (75%)
SNC	3 (15%)
Ósea	2 (10%)

Tabla 5. No de pacientes y grado de necrosis

8 Pacientes	del 20 al 30%
16 Pacientes	40%
5 Pacientes	50%
7 Pacientes	60%
6 Pacientes	70%
5 Pacientes	más de 80%

47 pacientes que cuentan con IRM

## **X DISCUSIÓN**

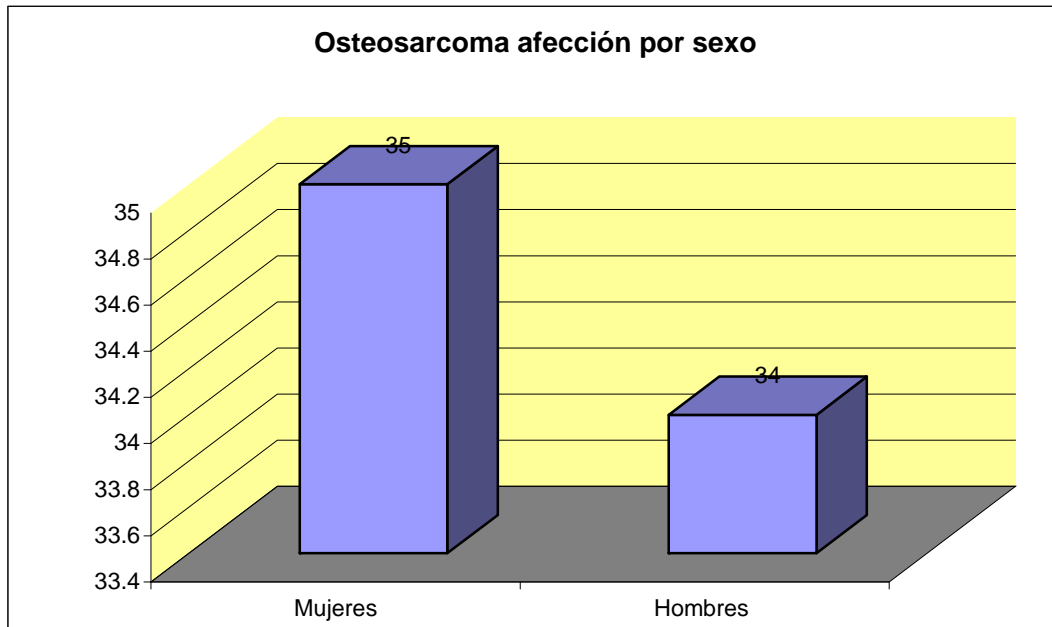
El resultado en la vida de los pacientes del osteosarcoma depende de varios factores incluyendo el apego al tratamiento. El factor pronóstico más importante es la presencia de la enfermedad metastásica clínico perceptible, que confiere un pronóstico desfavorable [5, 10, 11]. Aunque un informe reciente sugiere que el sitio primario, el tamaño del tumor, la respuesta a la quimioterapia, y la remisión quirúrgica sean factores pronósticos importantes, sólo la presencia de metástasis es suficiente para permitir la estratificación del tratamiento [5]. Aunque los niveles en sangre de DHL y de la fosfatasa alcalina se correlacionan, estos factores reflejan muy probablemente el grado de actividad tumoral. La respuesta histológica a la quimioterapia de inducción es también un factor pronóstico constante pero no se puede determinar al momento del diagnóstico [10]. Para los pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y la capacidad para realizar cirugía en base a la resección completa, y la respuesta a la terapia neoadyuvante parecen ser los factores de mayor peso para el pronóstico favorable de estos pacientes [2,5].

Las metas principales de los estudios de la biología del cáncer son identificar factores pronósticos y blancos terapéuticos. Los datos del arsenal de la expresión del gen y de la proteína p53 pueden pronto proporcionar la información modificada para establecer el pronóstico del tumor y su grado de metástasis, así como indicaciones de los blancos posibles del tumor para la terapia selectiva. El aumento de la comprensión de la biología básica del osteosarcoma ha sido un prioritario estos últimos años. Puesto que la intensificación después de que una respuesta histológica pobre no haya dado lugar generalmente a mejores resultados y los factores pronósticos disponibles son limitados, nos obligan a realizar esfuerzos para que la terapia se dirija a identificar los factores biológicos que pronostiquen resultado. Muchos marcadores moleculares están también actualmente bajo estudio, pero no

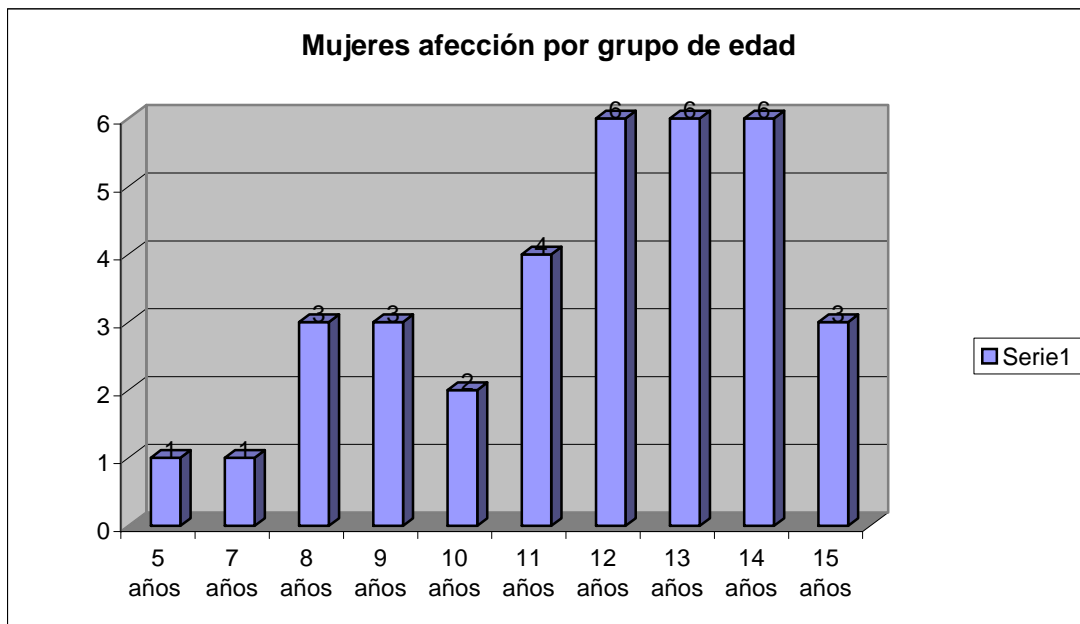
existen los suficientes datos para permitir que cualesquiera sean recomendados como factores pronósticos [2, 7, 12]. Otra área de la investigación activa ha sido el uso de estudios radiográficos como predictores de la respuesta de la quimioterapia en la resección quirúrgica. Aunque se han probado varios métodos, ningunos hasta el momento han sido suficientemente sensibles o confiables. El valor por los cambios convencionales definidos de las radiografías, de la demostración de TAC, y de IRM en respuesta a la quimioterapia prequirúrgica, sino los cambios no correlacionan confiablemente con la respuesta histológica. En última instancia, si los estudios radiográficos son eficaces en la determinación del grado de necrosis en la resección quirúrgica, la evaluación serial de la respuesta del tumor podría ser realizada, y estos estudios radiográficos podrían entonces servir como un factor pronóstico o determinante de la eficacia terapéutica. Hay una necesidad clara de agentes eficaces más nuevos para los pacientes con osteosarcoma, especialmente para los pacientes que presentan enfermedad metastásica o desarrollan la repetición de la enfermedad. Esos pacientes son candidatos a la participación en ensayos clínicos como el uso anticuerpos monoclonal dirigidos contra osteosarcoma, otros acercamientos biológicos, tales como el uso de GM-CSF inhalado y del interferón, están bajo investigación, mientras que interleucina 12 y el interferón se están investigando in vitro. Insulina-como factor del crecimiento se ha encontrado para ser expresado en las células del osteosarcoma, sugiriendo que los antagonistas de la hormona del crecimiento puede ser un tratamiento eficaz. Los isótopos Bone-seeking tales como samario pueden permitir la entrega de dosis extremadamente altas de la irradiación local, quizás proporcionando un acercamiento apropiado del tratamiento para los sitios de la enfermedad mineralizada. La investigación de agentes nuevos tales como Trimetrexate e Imatinib es también un campo de investigación activo en osteosarcoma. Para los pacientes la presentación con osteosarcoma localizado, aumentando la intensidad de la dosis puede aumentar la eficacia de agentes actualmente disponibles [2, 7, 12].



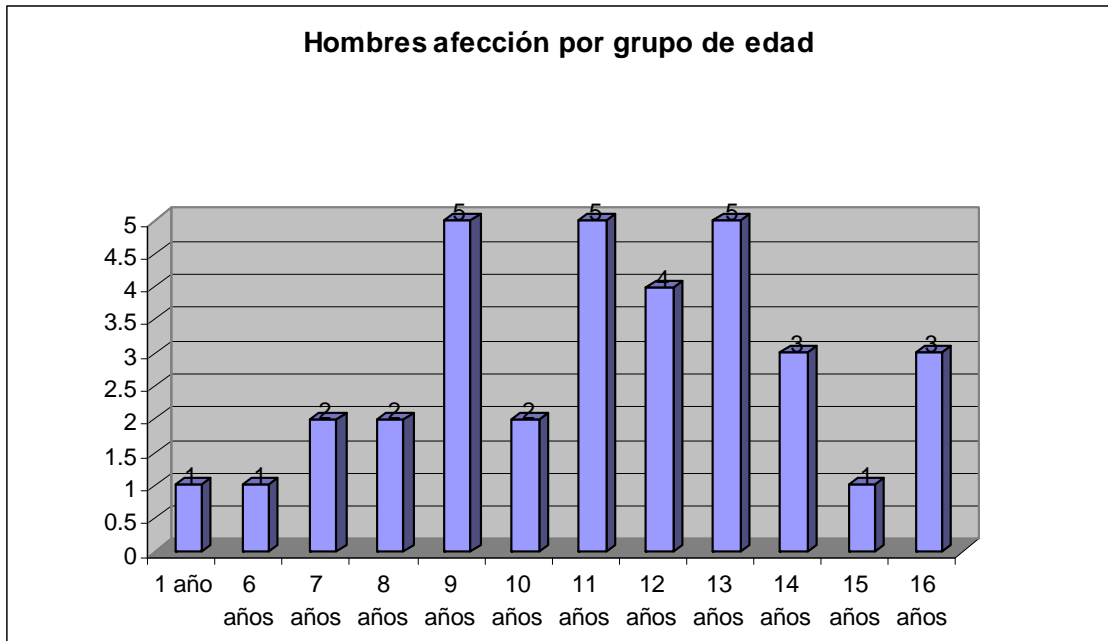
## XI ANEXOS



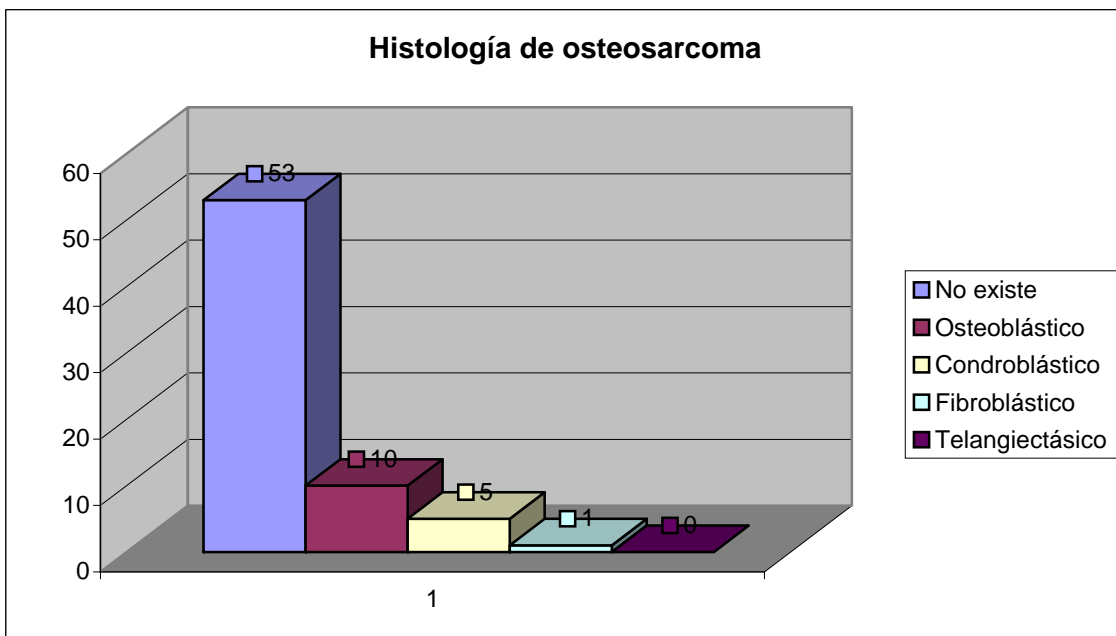
Gráfica 1. Afectación por sexo en número y porcentaje de la enfermedad.



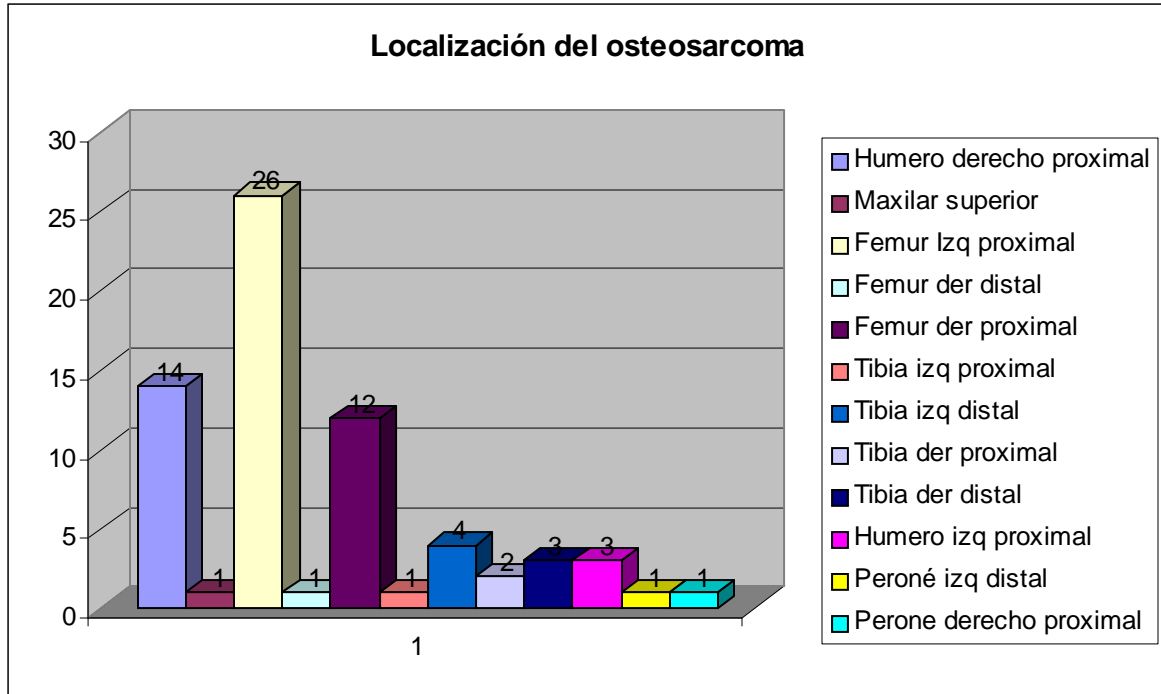
Gráfica 2. Numero de mujeres afectadas por grupo de edad



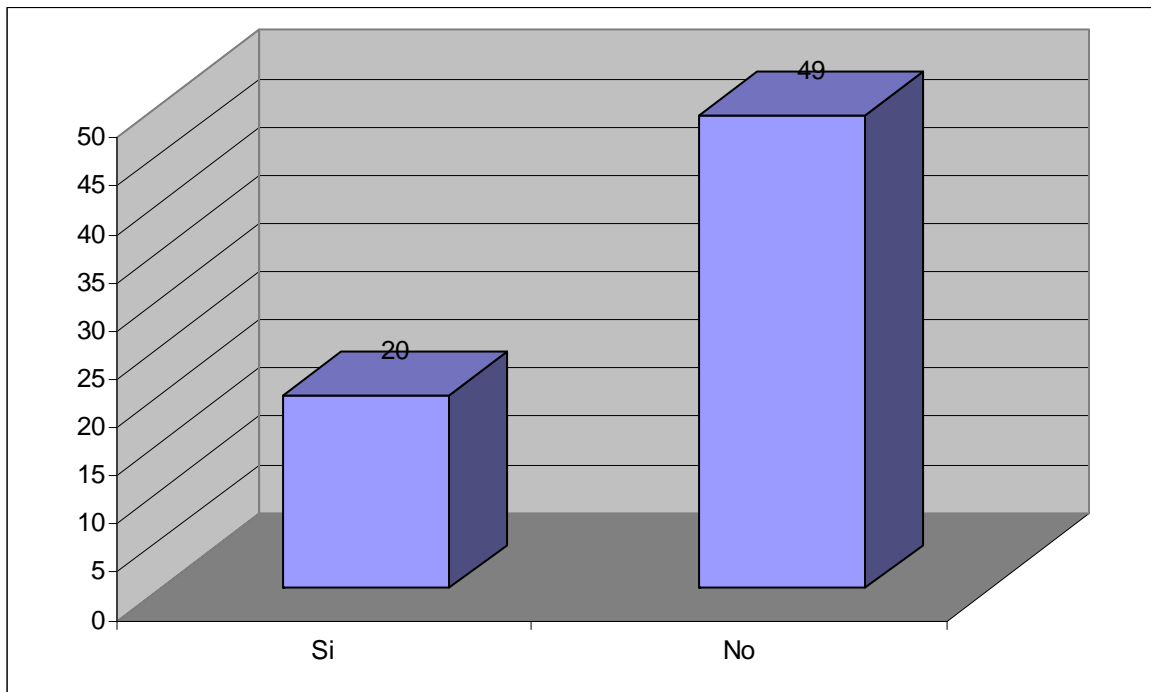
Gráfica 3. Numero de hombres afectados por grupo de edad



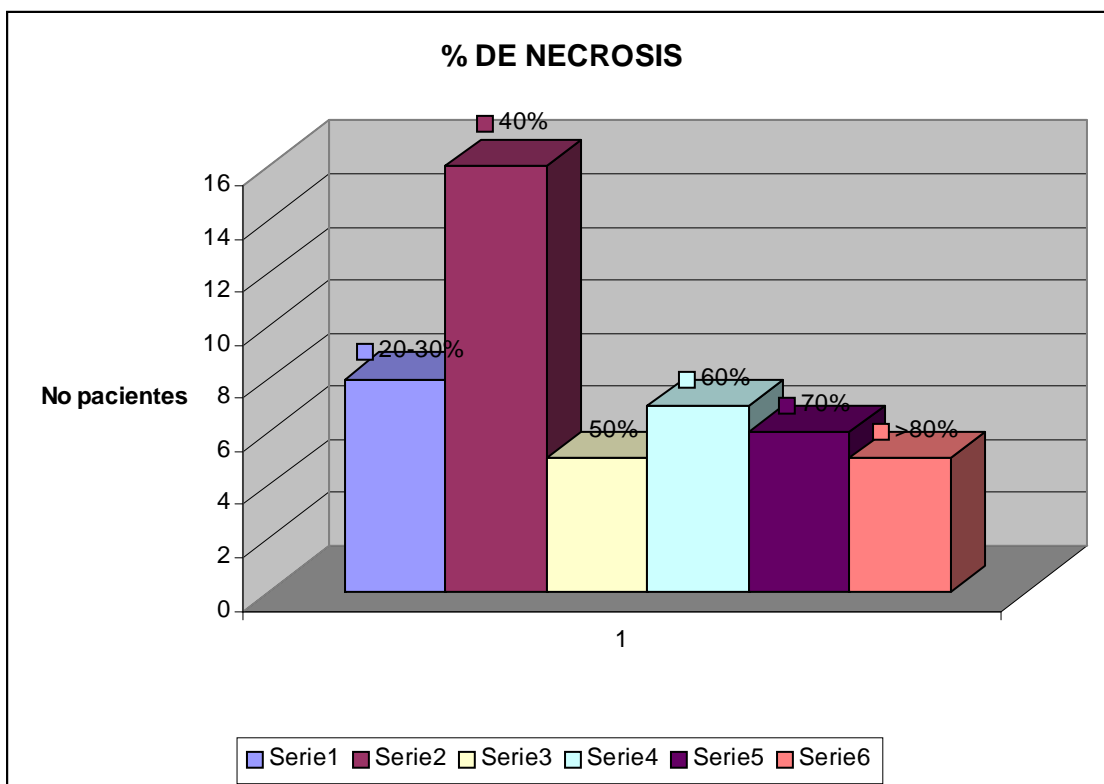
Gráfica 4. Número de pacientes e histología



Gráfica 5. Localización de tumor



Gráfica 6. Presencia de metástasis



Grafica 7. No de pacientes afectados y grado de necrosis

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 10 (May 15), 2003: pp 2011-2018  
DOI: 10.1200/JCO.2003.08.132 *Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols (COSS)*
2. *Osteosarcoma N*, Jaffe, MD, DSc\* *pediatrics in review* vol.12 no.11 may 1991
3. Niembro Zúñiga,\* A. Castellanos Toledo,\* P. Gutiérrez Castellón,\*\* R. Cárdenas Cardos,\* C. Calderón Elvir,\*\*\* R. Rivera Luna\* *Gamo Osteosarcoma, results of eight years of treatment, experience of the National Institute of Pediatrics, Mexico. A.M. Vol. 4 Núm. 3, May-Jun 2005*
4. Jaffe N, Kleinerman E. *Treatment and Investigation of osteosarcoma TIOS IV*. MD Anderson. Cancer Center and The University of Texas 1991 June:86-95.
5. N. Marina, M. Gerhardt, L. Teot, R. Gorlick *Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma*. *The Oncologist* 2004;9;422-421
6. Bacci G, Picci P, Ruggieri P, et al. *Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities*. The Instituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous metotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer* 1990; 65: 2539–53.
7. Winkler K, Beron G, Delling G, et al. *Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (Coss-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response*. *J Clin Oncol* 1988; 6: 329–37.
8. Longhi A, Fabbri N, Donati D, et al: *Neoadjuvant chemotherapy for patients with synchronous multifocal osteosarcoma: Results in eleven cases*. *J Chemother* 13:324-330, 2001
9. Gaetano Bacci<sup>1</sup>, Alessandra Longhi<sup>1</sup>, Franco Bertoni<sup>2</sup>, Antonio Briccoli<sup>3</sup>, Michela Versari<sup>1</sup>, Elettra Pignotti<sup>4</sup> and Piero Picci<sup>5</sup> *Bone metastases in osteosarcoma patients treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy The Rizzoli experience in 52 patients* *Acta Orthopaedica* 2006; 77 (6): 938–943

10. Marina NM, Pratt CB, Rao BN et al. Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer* 1992;70:2722–2727. Erratum in *Cancer* 1993;71:2879.
- 11 Meyers PA, Heller G, Healey JH et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993;11:449–453.
- 12 Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76–84.
- 13 Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574–1580.
14. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al: Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 11:449–453, 1993
15. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: Treatment with cisplatin, Adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 7:339–346, 2000
16. Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, et al: Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: Results of the St Jude Children’s Research Hospital OS-91 trial. *J Clin Oncol* 19:171–182, 2001
17. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16:3641–3648, 1998
18. Ferguson WS, Harris MB, Goorin AM, et al: Presurgical window of carboplatin and surgery and multidrug chemotherapy for the treatment of newly diagnosed metastatic or unresectable osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:340–348, 2001

19 Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al: Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 20:426–433, 2002

20. Huvos A. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.

21. Link Michael P, Eilber Frederik. Osteosarcoma, En: Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principles and practice of pediatric oncology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997. p. 889-914.