

**UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**“EPIRUBICINA Y CISPLATINO NEOADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO
DEL OSTEOSARCOMA NO METASTÁSICO: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI”**

TESIS

Para obtener la especialidad en:
ONCOLOGÍA MÉDICA

Presenta:

Dr. JUAN DE DIOS PÉREZ VILLEGAS

Asesores:

**Dr. JUAN ALEJANDRO SILVA
Dr. MARIO A. PÉREZ MARTÍNEZ
Dr. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA**



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.

Dr. Juan de Dios Pérez Villegas
Alumno

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor Metodológico

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor Clínico

Dr. Mario A. Pérez Martínez
Asesor de Tesis y Profesor Adjunto del Curso de Oncología
Médica

DEDICATORIA

A Dios:

Que me ha ayudado en todo momento a conseguir mis logros.

A mi Esposa, Adriana Dávila Saucedo “La Muñequita”:

Por ser la persona más amorosa y comprensible ¡Gracias! Soy feliz al saber que a mi lado estás. Te amo Mi Muñequita.

A mis Padres:

A quienes me dieron la vida, quienes sin esperar nada a cambio me lo dieron todo. A quienes rieron conmigo en mis triunfos y lloraron también en mis fracasos. Les agradezco por ser lo que actualmente soy.

A mis Hermanos:

Por perdonar mis errores, consolar mis tristezas y compartir sueños. Gracias por mostrarme que todo se puede lograr.

A mis Asesores:

Por su apoyo incondicional y por mostrarme el camino al éxito.

INDICE

	PAGINA.
1. Presentación.....	1-2
2. Dedicatoria.....	3
3. Índice.....	4
4. Introducción.....	5-11
a. Epidemiología.	
b. Factores de riesgo.	
c. Patogénesis.	
d. Presentación clínica.	
e. Evaluación diagnóstica y estadificación.	
f. Clasificación histológica.	
g. Tratamiento.	
h. Quimioterapia adyuvante.	
i. Quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.	
j. Elección del esquema de tratamiento.	
5. Planteamiento del problema.....	12-13
6. Justificación.....	12-13
7. Pregunta de investigación.....	13
8. Objetivo General.....	13
9. Objetivos Específicos.....	14
10. Material y Métodos.....	15-22
a. Hipótesis de Trabajo.	
b. Diseño del Estudio.	
c. Universo de Trabajo.	
d. Criterios de Inclusión.	
e. Criterios de Exclusión.	
f. Definición de Variables.	
g. Análisis estadístico.	
h. Consideraciones éticas.	
i. Captación de la información.	
j. Ámbito geográfico.	
k. Personal que participara.	
l. Recursos materiales.	
m. Financiamiento del Proyecto.	
n. Límite en tiempo de la Investigación.	
o. Cronograma.	
11. Resultados.....	23-24
12. Conclusiones y Discusión.....	25-26
13. Referencias.....	27-31
14. Anexos, Tablas y Figuras.....	32-48

INTRODUCCIÓN

El Osteosarcoma es el tumor primario óseo más frecuente que se caracteriza por la producción de osteoide o hueso inmaduro por las células malignas (1-3). El osteosarcoma es un tumor poco común, en Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican 400 casos por año siendo la mayoría en niños y adolescentes (70%) (4).

Aun a pesar de que se trata de una enfermedad poco común es la primer causa de cáncer óseo en niños y adolescentes y la quinta causa más común de cáncer en edades de 15 a 19 años (5,6).

En México se reportaron 797 casos de tumores óseos en el 2001 siendo la trigésima sexta causa de cáncer de manera general y siendo la segunda causa de cáncer entre edades 10 y 14 años en los hombres y la cuarta causa de cáncer en el mismo grupo de edad pero en las mujeres (7).

La sobrevida de los pacientes con osteosarcoma ha mejorado en las últimas tres décadas gracias a los avances en el tratamiento de quimioterapia. Antes del empleo de la quimioterapia los pacientes únicamente tratados con cirugía presentaban recurrencia en un 80 a 90 por ciento, falleciendo como consecuencia a esta (8).

La quimioterapia es efectiva para erradicar la enfermedad metastásica subclínica, lográndose con el tratamiento multimodal incrementar la sobrevida global

A. Epidemiología.

El osteosarcoma corresponde al 5 % de las neoplasias, comprende el 54 por ciento de todos los tumores óseos malignos en menores de 20 años, seguido por el sarcoma de Ewing con el 34 por ciento y el Condrosarcoma con 6 por ciento (9).

Por razones poco claras el osteosarcoma es más común en hombres y la raza negra (10).

B. Factores de riesgo.

Radioterapia o quimioterapia previa.

Se estima que el 3 por ciento de los osteosarcomas se le atribuye a la radioterapia previa (11, 12). El intervalo entre la radioterapia y la aparición del osteosarcoma se encuentra entre los 4 y 40 años (la mayor incidencia entre los 12 y 16 años) llegando a incrementarse la probabilidad de osteosarcoma en el sitio radiado unas 2000 veces (13).

La quimioterapia previa, particularmente los agentes alquilantes se han asociado a osteosarcomas secundarios y puede potenciar el efecto de la radiación para incrementar el riesgo del osteosarcoma. El riesgo es dosis dependiente (11,12).

Como otro factor de riesgo se encuentra la enfermedad de Paget que se ha asociado a osteosarcoma en pacientes mayores de 40 años, sabiendo que solo ocurre en 0.7 a 1 por ciento de todos los pacientes con enfermedad de Paget (14). La enfermedad de Paget y el osteosarcoma originado de esta se ha asociado a la pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 18 (15), otras lesiones asociadas a incremento del riesgo de osteosarcoma son el osteocondroma, encondroma, osteomielitis crónica, exostosis hereditaria múltiple y displasia fibrosa (16).

Condiciones genéticas.

Dentro de las condiciones genéticas conocidas que predisponen la presencia de osteosarcoma se encuentra el retinoblastoma hereditario, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Rothmund-Thomson y el síndrome de Werner (17).

C. Patogénesis.

Se desconoce de manera clara pero existe la teoría de que los tumores óseos se deben a una anomalía en el proceso de crecimiento y remodelación del hueso de ahí que el pico de incidencia sea en el adolescente y en huesos largos que se encuentra en crecimiento (18).

D. Presentación Clínica.

La mayoría de los pacientes con osteosarcoma se presentan con dolor localizado de algunos meses de evolución. El dolor frecuentemente inicia después de un traumatismo y puede cursar con periodos de exacerbación y mejoría. Síntomas como la fiebre y pérdida ponderal son generalmente raros. El más importante hallazgo clínico es la presencia de una tumoración cuya localización es habitualmente en la metáfisis de los huesos largos. Los sitios más comunes en orden descendente son: fémur distal, tibia proximal, humero proximal, fémur proximal y medial y otros huesos (19).

Habitualmente los resultados de exámenes de laboratorio son normales con excepción de la fosfatasa alcalina que puede incrementarse en el 40 por ciento de los pacientes y la lactato deshidrogenasa en un 30 por ciento (20).

E. Evaluación diagnóstica y estadificación.

La primera prueba diagnóstica a realizarse en un paciente con sospecha de osteosarcoma es una radiografía simple del sitio afectado (21). Las características del osteosarcoma incluyen la desaparición del patrón óseo trabecular normal, márgenes no delimitados y tejido osteoide. El hueso afectado se caracteriza por tener áreas radiodensas y radiolúcidas con formación de tejido óseo nuevo en el periostio, deformidad de la corteza ósea y formación del triángulo de Codman.

Diagnóstico diferencial.

No hay un signo radiológico patognomónico por lo que la biopsia del tumor óseo establece el diagnóstico definitivo (22). Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen los tumores óseos malignos (sarcoma de Ewing, linfomas y metástasis), tumores óseos benignos (osteoma osteoide, condroblastoma y osteocondroma) y las condiciones no malignas (osteomielitis, granuloma eosinofílico y el quiste aneurismático óseo).

Estudios de imagen.

La resonancia magnética del sitio afectado ha demostrado ser superior que la tomografía computada por definir la extensión a tejidos blandos, particularmente al paquete neurovascular, articulación, afección medular y presencia de más de una lesión (23).

La tomografía de tórax es mejor para la evaluar la presencia o ausencia de metástasis pulmonares (con una sensibilidad del 77 al 84 % y una especificidad del 66%), pero ante la presencia de falsos positivos la confirmación histológica se hace necesaria particularmente en aquellos casos en los que las lesiones no son visibles por radiografía simple de tórax (24).

El gamagrama óseo con tecnecio es el método que se prefiere para evaluar el esqueleto de manera completa para descartar la presencia o ausencia de lesiones múltiples (25).

Biopsia y Estadificación según la AJCC (por sus siglas en inglés).

La biopsia se debe de realizar por un cirujano experto en el área y de preferencia por quien en el futuro realizaría el procedimiento definitivo (26).

Sistema de estatificación se realiza conforme a la AJCC, ver anexo 1 (27).

Factores Pronósticos (27).

- El más importante es la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico de ahí la importancia de la clasificación conforme la AJCC.
- Los tumores localizados en el esqueleto axial tienen un peor pronóstico que los localizados en las extremidades.
- La respuesta histopatológica posterior a la quimioterapia neoadyuvante conforme a la clasificación de Huvos se establece como uno de los factores más importantes, aunque algunos lo consideran como no convencional puesto que este ya es valorado después de un tratamiento. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global son mejores en los pacientes con Huvos III y IV que los que presentan Huvos I y II.
- La presencia de un osteosarcoma secundario en lesiones preexistentes o por radiaciones tienen un peor pronóstico.

F. Clasificación histológica.

La clasificación histológica, así como el grado histológico se realiza de acuerdo a la establecida por la AJCC, ver anexo 2 (27).

G. Tratamiento.

Se ha demostrado la utilidad del tratamiento tanto adyuvante como neoadyuvante para el osteosarcoma (28,29), recomendándose el empleo de dos agentes (doxorubicina, cisplatino, ifosfamida y altas dosis de metotrexate con rescate de leucovorin).

Antes de los años 70 el tratamiento quirúrgico radical era la indicación para los pacientes con osteosarcoma con EC II y III al momento del diagnóstico sin embargo la supervivencia a 5 años era de solo 20 %. En los años 70 con el empleo de quimioterapia adyuvante se incrementó la supervivencia a 5 años a 40 y 60 % (31).

Los ensayos clínicos realizados en los años 80 demostraron el beneficio de la quimioterapia adyuvante tanto en la sobrevida libre de enfermedad como en la sobrevida global (32, 33, 34); sin embargo, dentro de las limitaciones de estos estudios se encontraba el tamaño de su muestra que era pequeño y el beneficio marginal. Los esquemas de tratamiento empleados fueron altas dosis de metotrexate, doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina con vincristina o cisplatino (32, 33).

H. Quimioterapia neoadyuvante.

El concepto de neoadyuvancia se introdujo en el osteosarcoma ante la necesidad de un periodo de tiempo en el que se fabricara la prótesis metálica para la realización de cirugía conservadora de extremidad (35). Durante el empleo de esta técnica se demostró el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante para incrementar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global.

I. Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

El estudio POG 8651 que se realizó entre 1986 y 1993 comparó la cirugía inmediata y quimioterapia adyuvante con la quimioterapia neoadyuvante durante 10 semanas seguida de cirugía en 100 pacientes menores de 30 años con osteosarcoma de alto grado no metastásico (36). El régimen empleado consistió en alternar altas dosis de metotrexate con rescate de leucovorin, doxorubicina con cisplatino y bleomicina con ciclofosfamida y dactinomicina.

La tasa de sobrevida libre de recurrencia fue similar en ambos grupos (65 contra 61 % para la terapia adyuvante y la neoadyuvante respectivamente), así como de la conservación de la extremidad (55 y 50 % respectivamente). Este estudio se criticó en relación a la baja tasa de conservación de la extremidad, aun a pesar de esto hay que señalar que el estudio vino a abrir una nueva forma de tratamiento para el osteosarcoma.

La respuesta del osteosarcoma a la quimioterapia neoadyuvante es el más importante factor pronóstico. Se establece que la supervivencia a 5 años en los pacientes que presentaron una buena respuesta (90 % o más de la pieza quirúrgica) es mayor que en aquellos pacientes que tienen una menor respuesta (71 a 80 % contra 45 a 60 %, respectivamente) (37, 38, 39, 40).

J. Elección del esquema de tratamiento.

Se ha realizado una búsqueda dentro de ensayos clínicos aleatorizados del mejor esquema que sin perder efectividad sean seguros y reproducibles. Los ensayos han incluido a la doxorubicina y el cisplatino con o sin altas dosis de metotrexate (33, 34). No hay evidencia clara acerca del papel de las altas dosis de metotrexate sobre todo en adultos en quienes no ha sido evaluado.

En adultos se le considera al esquema de Doxorubicina (25 mg/m² por día por 3 días) y cisplatino (100 mg/m² el primer día) cada 3 semanas como el estándar (41).

Solo existe un estudio fase II que incorpora a la 4 Epirubicina en el esquema Neoadyuvante en combinación con cisplatino e ifosfamida en pacientes con osteosarcoma localizado. Este estudio incluyó 45 pacientes mayores de 15 años consiguiéndose respuestas completas patológicas en el 26 por ciento y necrosis de más del 90% en el 37% de los pacientes tratados. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 41.9 % y la supervivencia global a 5 años fue de 48.2 % estableciéndose el esquema como una alternativa por la actividad demostrada y la toxicidad manejable (30).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

Se ha estimado que los casos de osteosarcoma tratados con cirugía como modalidad única de tratamiento tienen una probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica del 80-90%, con una Sobrevida Libre de Enfermedad de solo 5 meses. En los casos de enfermedad recurrente irsecable los pacientes mueren por enfermedad progresiva. De ahí la importancia del tratamiento de quimioterapia, ya sea adyuvante como neoadyuvante para disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la Sobrevida Global lo cual se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados con buen nivel de evidencia.

El tratamiento estándar del osteosarcoma en etapa clínica II y III es la quimioterapia neoadyuvante de combinación de por lo menos dos agentes, siendo los más utilizados el cisplatino, las antraciclinas, la ifosfamida y las dosis altas de metotrexate lo que posibilita una cirugía conservadora y la curación de los pacientes. La evidencia disponible comprende numerosos estudios con antraciclinas y de estas la doxorubicina.

En el hospital de Oncología del CMN siglo XXI se emplea la epirubicina por no encontrarse en cuadro básico y puesto que existe la evidencia de su equivalencia en términos de tasa de respuesta, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

El Hospital de Oncología del CMN siglo XXI es uno de los centros oncológicos más importantes a nivel nacional y es el más grande (hablando de población atendida) por parte de Instituto Mexicano del Seguro Social; actualmente el esquema empleado para los pacientes con osteosarcoma ha sido la epirubicina y el cisplatino.

Este estudio se realiza con la finalidad de conocer la tasa de respuesta patológicas, conocer posibles factores predictivos de respuesta al esquema, toxicidades presentadas, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de los pacientes tratados en nuestra institución.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Consigue el esquema de tratamiento con Epirubicina y Cisplatino neoadyuvante en los pacientes con Osteosarcoma una necrosis mayor al 90% en el 70 por ciento?

¿Existe correlación entre la elevación de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, variedad histológica y grado histológico con la Sobrevida Global, Sobrevida Libre de Enfermedad y Riesgo de Recurrencia?

OBJETIVO GENERAL

Describir el porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica en los pacientes tratados con Epirubicina y cisplatino, así como la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad conseguida con la utilización de este esquema.

Se buscará la correlación entre el riesgo de recurrencia, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad con los valores de Fosfatasa Alcalina, Deshidrogenasa Láctica, variedad histológica y grado histológico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Describir la sobrevida global en meses alcanzada en los pacientes con Osteosarcoma que recibieron Epirubicina y cisplatino neoadyuvante.
- 2.- Describir la sobrevida libre de enfermedad en meses alcanzada en los pacientes con Osteosarcoma que recibieron Epirubicina y cisplatino neoadyuvante.
- 3.- Describir el porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica después de recibir tratamiento neoadyuvante con Epirubicina y cisplatino.
- 4.- Describir la toxicidad hematológica, renal, hepática, cardíaca y gastrointestinal (náusea y vómito) presentada en los pacientes con Osteosarcoma que recibieron Epirubicina y cisplatino neoadyuvante.
- 5.- Analizar los resultados obtenidos y establecer si existe algún factor predictivo entre las variables incluidas (Fosfatasa Alcalina, Deshidrogenasa Láctica, Tamaño Tumoral, Grado Histológico y Clasificación Histológica) para la respuesta histopatológica con el esquema de Epirubicina y cisplatino neoadyuvante, así como establecer si tienen importancia como factor pronóstico.
- 6.- Describir las etapas clínicas de mayor presentación.
- 7.- Describir la frecuencia con la que se presenta la Recurrencia.
- 8.- Describir las variantes histológicas más frecuentes en nuestra población, así como la relación hombre/mujer y la edad de mayor presentación del Osteosarcoma.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento neoadyuvante con Epirubicina y cisplatino logra un porcentaje de necrosis de 90 por ciento en el 70 por ciento de los pacientes con Osteosarcoma; la elevación de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa alcalina predisponen a mayor riesgo de recurrencia, disminución de la sobrevida libre de enfermedad y de la sobrevida global del mismo grupo de pacientes que han sido tratados en el Hospital de Oncología del Siglo XXI entre Enero de 2001 a Diciembre de 2007.

B. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Cohorte Retrospectiva.
- Longitudinal.
- Analítico.

C. UNIVERSO DE TRABAJO

Está constituido, por el total de pacientes con Osteosarcoma etapas clínicas II y III tratados con Epirubicina y cisplatino neoadyuvante atendidos en la consulta externa de Oncología Médica del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI entre Enero de 2001 y Diciembre de 2007.

CRITERIOS

D. DE INCLUSION:

- Derechohabientes del I. M. S. S.
- Edad de 16 años o más.
- Diagnostico histológico de osteosarcoma confirmado en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.
- Osteosarcoma primario de cualquier sitio.
- Osteosarcoma etapas clínicas I, II y III.
- Pacientes vírgenes a tratamiento.
- Evidencia de progresión o recurrencia por estudios de imagen o bioquímica.
- Pacientes tratados con esquema de Epirubicina y Cisplatino a cualquier dosis.
- Función renal y hepática normal.
- Adecuada reserva medular.

E. DE EXCLUSION:

- Pacientes con diagnostico de osteosarcoma no confirmado en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.
- Pacientes en cuyo expediente no se establezca las dosis empleadas del esquema de epirubicina y cisplatino.

F. VARIABLES Y DEFINICIONES

- 1.- Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento del sujeto hasta el momento de la evaluación y recolección de datos (independiente, cuantitativa).
- 2.- Género: forma psicosocial de estado sexual: femenino o masculino (independiente, cualitativa).
- 3.- Estado funcional: capacidad del paciente para desarrollar sus actividades diarias (ECOG 0, 1, 2, 3 o 4) (independiente, cualitativa).
- 4.- Sitio primario del tumor: lugar del organismo donde se origino el tumor independientemente si existe tumor en este sitio al incluirse al estudio (independiente, cualitativa): fémur, tibia, humero, peroné, otros sitios.
- 5.- Nivel sérico de fosfatasa alcalina: se establecerá como anormal cualquier elevación sobre el límite establecido por la institución donde se realizara el estudio (independiente, cualitativa).
- 6.- Nivel sérico de deshidrogenasa láctica: se establecerá como anormal cualquier elevación sobre el límite establecido por la institución donde se realizara el estudio (independiente, cualitativa).
- 7.- Grado histológico: tras revisión histológica del tumor será categorizado como la clasificación de la AJCC (por sus siglas en ingles) en 1, 2, 3 o 4, ver anexo 1 (independiente, cualitativa).
- 8.- Tipo histológico: tras revisión histológica del tumor se categorizara conforme la clasificación de la AJCC (por sus siglas en ingles) en osteoblástico, fibroblástico, condroblástico u otras (independiente, cualitativa).
- 9.- Etapa clínica: tras revisión histológica del tumor se clasificará conforme a la AJCC, ver anexo 1 (independiente, cualitativa).

- 10.- Tipo de respuesta: el porcentaje de necrosis es un factor pronóstico conocido de ahí que se divida en respuesta completa 100 % de necrosis, buena respuesta 90 % o más de necrosis y respuesta parcial necrosis menor del 90 % (dependiente, cualitativa), (ver anexo 3).
- 11.- Toxicidad: cualquier evento adverso presentado tras la utilización de Epirubicina y cisplatino como agentes neoadyuvantes en el tratamiento de los pacientes con Osteosarcoma, se evaluara conforme a la clasificación CTCCAE v 3.0 (dependiente, cualitativa).
- 12.- Respuesta patológica completa: desaparición de la enfermedad de la pieza quirúrgica con un 100 % de necrosis, grado IV de Huvos (sin tumor viable, ver anexo 3) (dependiente, cualitativa).
- 13.- Buena respuesta patológica: pacientes que presentan un porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica mayor o igual al 90 %, grado III de Huvos (ver anexo 3) (dependiente, cualitativa).
- 14.- Respuesta parcial: necrosis de más del 50 % pero menos del 90 % de la pieza quirúrgica, grado II de Huvos (ver anexo 3) (dependiente, cualitativa).
- 15.- Enfermedad estable: mínima presencia de necrosis o sin ella en la pieza quirúrgica, grado I de Huvos (ver anexo 3) (dependiente, cualitativa).
- 16.- Progresión de la enfermedad: incremento del 25 % del tumor en mediciones bidimensionales tras evaluación clínica (RECIST) (dependiente, cualitativa).
- 17.- Sobrevida global: tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico hasta la muerte o pérdida de seguimiento (dependiente, cuantitativa).
- 18.- Sobrevida libre de enfermedad: tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico hasta la recurrencia o progresión de la enfermedad (dependiente, cuantitativa).

19.- Recurrencia: reaparición de la enfermedad una vez que se consiguió realizar tratamiento curativo (quimioterapia neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante) (dependiente, cualitativa).

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis univariado de las variables (sitio del tumor primario, edad, sexo, tipo histológico, fosfatasa alcalina y deshidrogenada alcalina previa al tratamiento, así como de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante) para establecer la capacidad predictiva que tienen estas sobre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, para este análisis se llevará a cabo la prueba de Cox.

La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global se calcularán con el método de Kaplan y Meier.

H. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud establecidas a la fecha de su realización. Esta es de riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud. Los investigadores no realizarán ninguna intervención, solo se observará su evolución y el desenlace de la enfermedad respetando los criterios de manejo del médico tratante. El proyecto se someterá a la aprobación del comité de investigación de la institución en la que se realizará.

I. CAPTACION DE LA INFORMACIÓN

Inicialmente se determinará el número de pacientes con osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología Médica en base al registro “Prometeo” en el periodo comprendido entre Enero de 2001 y Diciembre de 2007, se acudirá a recabar la información del expediente clínico empleándose la hoja de recolección de datos diseñada por los investigadores para la captación de la información deseada a obtenerse basándose en las necesidades para cumplir al 100 % los objetivos y el propósito del protocolo de estudio.

J. AMBITO GEOGRAFICO EN EL QUE SE DESARROLLARA LA INVESTIGACION

Este estudio se llevará a cabo en el Hospital Oncología del CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

K. PERSONAL QUE PARTICIPARA

Pérez Villegas Juan de Dios. Medico Residente.

Dr. Mario A. Pérez Martínez. Oncólogo Médico del Hospital de Oncología.

Dr. Juan Alejandro Silva. Oncólogo Médico del Hospital de Oncología.

Dr. Gabriel González Ávila. Jefe de Departamento de Educación.

L. RECURSOS MATERIALES

1. Expedientes clínicos.
2. Equipo de oficina.
3. Hojas de papel bond.
4. Escritorio.
5. Computadora.

M. FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

Será financiado por los recursos propios de los investigadores y con el apoyo de la institución de salud en la que se realizara el estudio.

N. LIMITE EN TIEMPO DE LA INVESTIGACIÓN

Se incluirán los pacientes tratados entre Enero de 2001 y Diciembre de 2007.

O. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Elaboración de protocolo	X	X	X			
Evaluación Comité de Investigación			X	X		
Recolección y análisis de muestras				X	X	
Elaboración de bases de datos				X	X	
Seminarios de investigación y avances del proyecto		X	X	X	X	X
Análisis de resultados				X	X	X
Escritura y Redacción de tesis				X	X	X

RESULTADOS

En el servicio de Oncología se encuentra con el registro denominado “Prometeo” gracias al cual se obtuvieron los 62 pacientes con Osteosarcoma que han sido tratados con esquema de Epirubicina y Cisplatino neoadyuvante en el periodo comprendido entre Enero de 2001 y Diciembre de 2007. Del sexo masculino eran 43 (69.4%) y del femenino 19 (30.6%). Los menores de 20 años fueron el 50%. La variedad histológica más frecuente fue la de osteoblástica con un 50 % (Tabla 1).

La etapa clínica más frecuente fue la IIb (T2 Grado 3 y 4) con un 50% de presentación; el ECOG presentado en un 58.1% fue el 2. A la evaluación inicial se presentó elevación de la DHL y FA en 38.7% y 29% respectivamente (Tabla 1).

En cuanto al esquema de quimioterapia empleado (4 Epirubicina y Cisplatino) la mediana de ciclos neoadyuvantes fue de 3.66 (3-6 ciclos). La mediana de dosis empleada de 4 Epirubicina fue de 81.37mg/m² (75-90 mg/m²), mientras que la totalidad de los pacientes recibió Cisplatino a 100 mg/m² (Tabla 2).

Se presentó en el 12.9 % de los casos un porcentaje de necrosis del 100% y un 29 % presentó una necrosis de más del 90 %, haciendo un total del 41.9 % de buena respuesta (Huvos 3 y 4). La Cirugía Conservadora se llevó a cabo en 49 pacientes que corresponde al 79% de los casos revisados (Tabla 3).

De los pacientes analizados el 98% presentó algún tipo de toxicidad sin embargo la toxicidad grado 3 solo se presento en 6.5%, 1.6% y 6.5% respectivamente para la Neutropenia, Anemia y Nausea (Tabla 4).

La recurrencia se presento en el 62.9 % (n=39) siendo el pulmón el sitio más frecuente en un 48.4 % (n=30). El ECOG predominante ante la recurrencia fue el 2 con un 21 %. Fueron 10 pacientes (16.1%) los que recurrieron y a los que se les hizo resección de la misma (Tabla 5).

La mediana de Sobrevida Libre de Enfermedad fue de 27.84 meses (2-72 meses) y la mediana de Sobrevida Global fue de 32.39 meses (11-72 meses). La Sobrevida Libre de Enfermedad y Sobrevida Global a 3 años fue del 48% y 59% respectivamente (Figura 1 y 2).

El análisis bivariado evidenció que un valor de DHL superior a 340 aumenta el riesgo de muerte con un RR de 3.64 (IC 95% 1.4-9.2, $p=0.001$) y de recurrencia con un RR de 4.2 (IC 95% 1.4-12.6, $p=0.003$) haciendo que este grupo de pacientes tengan una mediana de Sobrevida Libre de Enfermedad de 23.54 meses y una Sobrevida Global de 30.08 meses (Tablas 7, 8, 9).

Así mismo el riesgo de muerte fue mayor en las variedades histológicas Fibroblástico y las clasificadas como otras con un $p=0.017$, así como un grado histológico 4 con un $p=0.023$. Con respecto al riesgo de recurrencia esta fue mayor en las variedades fibroblástico, condroblástico, otras variedades y en el grado histológico 4 con un valor de $p=0.001$ y 0.018 respectivamente (Tablas 7 y 8).

En el análisis multivariado fue solo el valor de DHL el que tuvo significancia estadística con un valor de $p=0.002$ tanto para la recurrencia como para la defunción (Tablas 10 y 11).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El tumor maligno óseo más frecuente en la adolescencia es el Osteosarcoma, mientras que el adulto es el segundo más frecuente. Está demostrado que la DHL elevada es un factor de mal pronóstico y en nuestro estudio lo confirmamos mediante los análisis bivariado y multivariado ($p= 0.002$, ver Tabla 10 y 11). Otro de los factores postulados como de mal pronóstico ha sido la edad sin embargo ha sido difícil asegurarlo ya que la mayoría de los estudios no son en adultos, en nuestro estudio por su parte esto no fue observado.

Por otro lado se ha demostrado la utilidad y necesidad del tratamiento neoadyuvante en el Osteosarcoma EC II y III al incrementar la Sobrevida Libre de Enfermedad y la Sobrevida Global de estos pacientes. Las controversias en el tratamiento de las EC II y III del Osteosarcoma se han ubicado en tres puntos: 1) importancia del uso de metotrexate a dosis altas, 2) utilidad de la ifosfamida en los regímenes de neoadyuvancia y 3) beneficio de la modificación del esquema de quimioterapia en la fase adyuvante del tratamiento en los pacientes que no se consiguió una respuesta mayor del 90 %.

Centrándonos en el primer punto, existen solo dos estudios prospectivos, aleatorizados, el primero del European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el segundo del European Osteosarcoma Intergroup (EOI) que evalúan el beneficio que añade el uso de metotrexate. En el primero, fueron aleatorizados 407 pacientes a dos grupos de tratamiento: el grupo control utilizó el esquema de múltiples agentes por 44 semanas (Vincristina, Adriamicina y Metotrexate a dosis altas neoadyuvante, seguido por Bleomicina, Ciclofosfamida, Dactinomicina, Vincristina, Metotrexate, Adriamicina y Cisplatino en el periodo adyuvante; mientras que el brazo experimental recibió

Cisplatino a 100 mg/m² y Doxorubicina 75 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos. Al evaluarse los casos el grado de respuesta patológica obtenida fue del 29 % en ambos grupos y la sobrevida global fue del 55 y 65 % respectivamente con una sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 44 % en los dos grupos. Con respecto a este punto hay que señalar que de los 62 pacientes tratados en nuestro centro se consiguió un 41.9 % de buenas respuestas (Huvos 3 y 4) y una Sobrevida Libre de Enfermedad del 48 % a 3 años y del 33 % a 5 años en forma global, pero cuando analizamos solo el subgrupo de pacientes con necrosis de más del 90 % las medianas de Sobrevida libre de enfermedad y la Sobrevida global a 5 años fue mayor de manera significativa ($p < 0.001$) demostrándose también en nuestro centro la importancia que tiene esta como factor pronóstico.

Dentro de las limitaciones que tiene nuestro estudio primero que nada es el que sea retrospectivo, no contamos con un brazo control, se excluyeron pacientes a los que se les documentaba enfermedad metastásica desconociendo si realmente eran una EC IV o si progresaron durante el tratamiento neoadyuvante.

Como conclusiones el esquema de Epirubicina y Cisplatino consigue buenas respuestas en el 41.9 % de los pacientes siendo esta similar a la presentada en el estudio del EORTC (por sus siglas en ingles). Las toxicidades presentadas permiten su utilización y son similares a las reportadas en la literatura.

El esquema pudiese evaluarse en estudios prospectivos aleatorizados fase III para determinar su utilidad real.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Huvos A. Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, Prognosis, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia 1991.
2. - Sissons HA. The WHO classification of bone tumors. Recent Results Cancer Res 1976;104.
- 3.- McKenna R, Schwinn C, Soong K, et al. Sarcomas of the osteogenic series (osteosarcoma, chondrosarcoma, parosteal osteogenic sarcoma and sarcomata arising in abnormal bone): an analysis of 552 cases. J Bone Joint Surg Am 1966;48:1.
- 4.- Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United Statesw SEER Program 1975-1995 (Pub #99-4649), Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al. SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999:99-110.
- 5.- Smith MA, Gurney JG, Ries LA. Cancer in adolescents 15 to 19 years old. In: Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 (Pub #99-4649), Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al. SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999.
- 6.- Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report From the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42:2124.
- 7.- Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2001.
- 8.- Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, et al. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. Clin Cancer Res 2005;11:4666.

- 9.- Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenberg SA. Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer* 1979;43:2178.
- 10.- Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop* 2002:40.
- 11.- Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270.
- 12.- Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588.
- 13.- Wong FI, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278:1262.
- 14.- Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003;39:157.
- 15.- Hansen MF, Nellisery MJ, Bhatia P. Common mechanisms of osteosarcoma and Pagets disease. *J Bone Miner Res* 1999;14 Suppl 2:39.
- 16.- Smith GC, Chlamers J, McQueen MM. Osteosarcoma arising in relation to an enchondroma. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Br* 1986;68:315.
- 17.- Hauben EI, Arends J, Vandenbroucke JP, et al. Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet* 2003;11:611.
- 18.- Troisi R, Masters MN, Joshipura K, et al. Perinatal factors, growth and development and osteosarcoma risk. *Br J Cancer* 2006;95:1603.
- 19.- Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:973.
- 20.- Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991:8.

- 21.- Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Vlastou C, et al. Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics* 2000;23:858.
- 22.- Kesselring FO, Penn W. Radiological aspects of classic primary osteosarcoma: value of some radiological investigations: A review. *Diagn Imaging* 1982;51:78.
- 23.- Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004:92.
- 24.- Jeffree GM, Price CH, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 1975;32:87.
- 25.- Franzius C, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumours: comparisons with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1305.
- 26.- Peabody TD, Simon MA. Making the diagnosis: keys to a successful biopsy in children with bone and soft-tissue tumors. *Orthop Clin North Am* 1996;27:453.
- 27.- AJCC. *Cancer Staging Manual, Sixth Edition* 2002.
- 28.- 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 treat post-operatively with intravenous methotrexate (high vs moderate doses) and intra-arterial cisplatin. *Cancer* 1990;65:2539-2553.
- 29.- Lind MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop* 1991;270:8-14.
- 30.- Basaran M, Baybek ES, Saglam S, Eralp L, Sakar B, Atalar AC, Bilgic B, Ozger H, Onat H. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and epirubicin combination chemotherapy in adults with nonmetastatic and extremity osteosarcomas. *Oncology* 2007;72(3):255-260.

- 31.- Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: Eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106 Supple:55.
- 32.- Eilber F, Ciulinao A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:21.
- 33.- Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. Ther effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314:1600.
- 34.- Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991; 8.
- 35.- Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 1985; 8:659.
- 36.- 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.
- 37.- Bacci G, Bertoni F, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003; 97:3068.
- 38.- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20:776.
- 39.- Hauben EI, Weeden S, Pringle J, et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it

afect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. Eur J Cancer 2002; 38:1218.

40.- Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. Cancer 2006; 106:1154.

41.- Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study. J Clin Oncol 1999; 17:3260.

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de la AJCC.

Tumor	Característica
TX	Tumor no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor de 8 centímetros o menor
T2	Tumor mayor de 8 centímetros
T3	Tumor con lesiones satélites

Ganglios	Característica
NX	Ganglios no valorables
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis ganglionares (se incluye como M1b)

Metástasis	Característica
MX	Metástasis no evaluables
M0	Sin metástasis
M1a	Metástasis pulmonares
M1b	Metástasis en otros sitios (incluyendo ganglios)

Grado Histológico	Característica
Grado 1	Bien diferenciado – Bajo grado
Grado 2	Moderadamente diferenciado – Bajo grado
Grado 3	Pobremente diferenciado – Alto grado
Grado 4	Indiferenciado – Alto grado

Etapa	T	N	M	Grado
EC IA	1	0	0	1-2
EC IB	2	0	0	1-2
EC IIA	1	0	0	3-4
EC IIB	2	0	0	3-4
EC III	3	0	0	Cualquiera
EC IVA	Cualquiera	0	1a	Cualquiera
EC IVB	Cualquiera	1	1b	Cualquiera

Anexo 2. Clasificación de los tumores primarios óseos.

- I. Osteosarcoma:
 - A. Intramedular de alto grado:
 - 1. Osteoblástico.
 - 2. Condrolástico.
 - 3. Fibroblástico.
 - 4. Mixto.
 - 5. Células pequeñas.
 - 6. Otros (telangiectásico, epitelioides, tipo condromixoides, tipo condroblastoma, tipo osteoblastoma, rico en células gigantes).
 - B. Intramedular de bajo grado.
 - C. Yuxtacortical de alto grado.
 - D. Yuxtacortical condrolástico de grado intermedio.
 - E. Yuxtacortical de bajo grado.
- II. Condrosarcoma:
 - A. Intramedular:
 - 1. Convencional.
 - 2. Células claras.
 - 3. Desdiferenciado.
 - 4. Mesenquimatoso.
 - B. Yuxtacortical.
- III. Sarcoma de Ewing.

IV. Angiosarcoma:

- A. Convencional.
- B. Hemangioendotelioma epiteliode.

V. Histiocitoma fibroso maligno.

VI. Cordoma:

- A. Convencional.
- B. Desdiferenciado.

VII. Adamantinoma:

- A. Convencional.
- B. Displasia tipo osteofibrosis bien diferenciada.

VIII. Otros:

- A. Liposarcoma.
 - B. Leiomiosarcoma.
 - C. Rabdomiosarcoma.
 - D. Mesequimoma maligno.
 - E. Hemangiopericitoma maligno.
 - F. Tumor maligno de la vaina del nervio periférico.
 - G. Linfoma maligno primario, mieloma múltiple.
-

Anexo 3. Clasificación de Huvos para establecer el grado de necrosis en la pieza quirúrgica después del tratamiento Neoadyuvante.

Grado	Hallazgos
I	Sin efecto o efecto mínimo.
II	Necrosis de más del 50 % pero menos del 90 %.
III	Necrosis de más del 90 %.
V	Sin tumor viable, 100 % de necrosis.

Anexo 4. Toxicidades según el Instituto Nacional del Cáncer.

Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Diarrea	4 al día	4-6 al día	≥ 7 al día	> 10 al día	Muerte
Náusea	Pérdida del apetito sin alteración en hábitos alimenticios	Disminución del consumo oral sin pérdida de peso	Consumo calórico ó líquido inadecuado	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte
Vómito	1 al día	2-5 al día	≥ 6 al día	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte
Cardiaca	FEVI <60-50 asintomática	FEVI <50-40 asintomática	FEVI <40-20 Sintomática	FEVI <20	Muerte
Hepática (ALT o AST)	> valor normal-2.5 veces por arriba de su valor normal	> 2.5-5 veces por arriba de su valor normal	>5-20 veces por arriba de su valor normal	> 20 veces por arriba de su valor normal	---
Neurológica	Parestesia que no interfiere en sus funciones	Parestesias que interfieren en su función	Parestesias que interfieren con su actividad diaria	No puede realizar sus actividad diaria	Muerte
Hemoglobina	< a lo normal-10 g/dL	< 10-8 g/dL	<8-6.5 g/dL	< 6.5 g/dL	Muerte
Plaquetas	< a lo normal-75 mil/mm3	< 75-50 mil/mm3	< 50-25 mil/mm3	< 25 mil/mm3	Muerte
Neutrófilos	< a lo normal-1500/mm3	< 1500-1000/mm3	<1000-500/mm3	<500/mm3	Muerte
Auditiva	Leve	Moderada	Severa	Imposibilita la actividad diaria	---
Renal	> de lo normal-1.5 veces su valor	>1.5-3 veces su valor normal	>3-6 veces su valor normal	>6 veces su valor normal	Muerte

Tabla 1. Características basales de los 62 pacientes con Osteosarcoma tratados con Epirubicina y Cisplatino Neoadyuvante.

Características	n (%)
Edad (años)	
< 20	31 (50)
20-30	27 (43.5)
>30	4 (6.5)
Genero	
M/F	43 (69.4)/19(30.6)
ECOG	
0	4 (6.5)
1	22 (35.5)
2	36 (58.1)
Tumor (AJCC)	
T1	9 (14.5)
T2	31 (50)
T3	23 (35.5)
DHL (UI/L)	
> 340	24 (38.7)
< 340	38 (61.3)
FA (UI/L)	
> 110	18 (29)
< 110	44 (71)
Etapa Clínica (AJCC)	
IIa	9 (14.5)
IIb	31 (50)
III	22 (35)
Grado Histológico (AJCC)	
Grado 2	17 (27.4)
Grado 3	15 (24.2)
Grado 4	30 (48.4)
Subtipo Histológico (AJCC)	
Osteoblástico	32 (51.6)
Fibroblástico	13 (21)
Condrolástico	13 (21)
Otros	4 (6.5)
Localización (Sitio Primario)	
Extremidades	60 (92.8)
Otros	2 (3.2)

Tabla 2. Tratamiento de Quimioterapia Neoadyuvante empleada en los 62 pacientes incluidos, dosis de cada uno de los medicamentos y número de ciclos.

Característica	n (%)
Ciclos Neoadyuvantes	
3	30 (48.4)
4	24 (38.7)
5	7 (11.3)
6	1 (1.6)
Epirubicina (mg/m ²)	
75	15 (24.2)
80	31 (50)
90	16 (25.8)
Cisplatino (mg/m ²)	
100	62 (100)

Tabla 3. Respuesta al tratamiento según la clasificación de Huvos a la Quimioterapia Neoadyuvante con Epirubicina y Cisplatino en los 62 pacientes con Osteosarcoma incluidos en el análisis y realización de Cirugía conservadora.

Característica	n (%)
Porcentaje de Necrosis (Huvos)	
Grado I	3 (4.8)
Grado II	33 (53.2)
Grado III	18 (29)
Grado IV	8 (12.9)
Cirugía Conservadora	
Realizada	49 (79)
No realizada	13 (21)

Tabla 4. Toxicidades presentadas durante el tratamiento Neoadyuvante con Epirubicina y Cisplatino.

Toxicidad (CTCAE v3.0)	n (%)
Presente	61 (98.4)
Ausente	1 (1.6)
Neutropenia	
0	42 (67.7)
1	8 (12.9)
2	8 (12.9)
3	4 (6.5)
Renal	
0	62 (100)
Anemia	
0	48 (77.4)
1	7 (11.3)
2	6 (9.7)
3	1 (1.6)
Trombocitopenia	
0	55 (88.7)
1	7 (11.3)
Nausea	
0	1 (1.6)
1	43 (69.4)
2	14 (22.6)
3	4 (6.5)
Vomito	
0	48 (77.4)
1	13 (21)
2	1 (1.6)
Neuropatía	
0	48 (77.4)
1	7 (11.3)
2	7 (11.3)
Auditiva	
0	62 (100)
Hepática	
0	62 (100)
Cardiaca	
0	62 (100)

Tabla 5. Número de casos y porcentaje de Recurrencias, sitios principales de recurrencia y ECOG a la recurrencia.

Característica evaluada	n (%)
Recurrencia	
Presentada	39 (62.9)
No Presentada	23 (37.1)
ECOG	
1	11 (28.2)
2	15 (38.46)
3	10 (25.64)
4	3 (7.7)
Sitio de Recurrencia	
Local	5 (8.1)
Pulmonar	30 (48.4)
Local y Pulmonar	4 (6.5)
Ninguna	23 (37.1)
Recurrencia Resecada	
Si	10 (16.1)
No	29 (46.9)
No Recurrió	23 (37.1)

Tabla 6. Sobrevida Libre de Enfermedad, Sobrevida Global de los 62 pacientes tratados con Epirubicina y Cisplatino Neoadyuvante.

Característica evaluada	Mínima (meses)	Máxima (meses)	Mediana (meses)
Sobrevida Libre de Enfermedad	2	72	27.84
Sobrevida Global	11	72	32.89

Tabla 7. Análisis bivariado y su relación con la Defunción.

Característica evaluada	Defunción n (%)	P	RR	IC 95%
DHL				
> 340	20/24 (83.3)	0.001	3.65	1.4-9.2
< 340	15/38 (39.5)			
FA				
> 110	9/18 (50)	0.579	0.81	0.45-1.46
< 110	26/44 (59.1)			
Género				
Masculino	22/43 (51.2)	0.27	1.54	0.74-3.2
Femenino	13/19 (68.4)			
Tumor				
T1	3/9 (33.3)	0.317		
T2	19/31 (61.3)			
T3	13/22 (59.1)			
Histología				
Osteoblástico	13/32 (40.6)	0.017		
Fibroblástico	10/13 (76.9)			
Condroblástico	8/13 (61.5)			
Otros	4/4 (100)			
Grado				
2	8/17 (47.1)	0.023		
3	5/15 (33.3)			
4	22/30 (73.3)			
Tipo de Respuesta				
Mayor del 90 %	3/26 (11.5)	< 0.001	0.12	0.04-0.32
Menor del 90 %	32/36 (88.9)			

Tabla 8. Análisis Bivariado y su relación con la Recurrencia.

Característica evaluada	Recurrencia n (%)	P	RR	IC 95%
DHL				
> 340	21/24 (87.4)	0.003	4.2	1.4-12.6
< 340	18/38 (39.5)			
FA				
> 110	13/18 (72.2)	0.39	1.47	0.64-3.36
< 110	26/44 (59.1)			
Género				
Masculino	26/43 (60.5)	0.58	1.2	0.58-2.67
Femenino	13/19 (68.4)			
Tumor				
T1	3/9 (33.3)	0.063		
T2	20/31 (64.5)			
T3	16/22 (72.7)			
Histología				
Osteoblástico	14/32 (43.8)	0.001		
Fibroblástico	10/13 (76.9)			
Condrolástico	11/13 (84.6)			
Otros	4/4 (100)			
Grado				
2	11/17 (64.7)	0.018		
3	5/15 (33.3)			
4	23/30 (76.7)			
Tipo de Respuesta				
Mayor del 90 %	5/26 (19.2)	< 0.001	0.06	0.01-0.26
Menor del 90 %	34/36 (94.4)			

Tabla 9. Variables y su relación con la mediana de Sobrevida Libre de Enfermedad y Sobrevida Global.

Característica evaluada	Sobrevida Libre de Enfermedad (meses)	Sobrevida Global (meses)
DHL		
> 340	23.54	30.08
< 340	30.55	34.66
FA		
> 110	28.44	32.83
< 110	27.59	32.91
Género		
Masculino	28.93	33.19
Femenino	25.37	32.21
Recurrencia		
Presente	16.74	24.77
Ausente	46.65	46.65

Tabla 10. Análisis multivariado entre las variables con diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado y su relación con la recurrencia.

Variable	OR	IC 95%	P
DHL			
> 340	0.091	0.02-0.40	0.002
Histología			
Osteoblástico	0.000	0.000-6.8E+19	0.75
Fibroblástico	0.001	0.000-2.2E+20	0.79
Condroblástico	0.003	0.000-8.5E+20	0.82

Tabla 11. Análisis multivariado entre las variables con diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado y su relación con la recurrencia.

Variable	OR	IC 95%	P
DHL			
> 340	0.117	0.03-0.46	0.002
Histología			
Osteoblástico	0.000	0.000-9.2E+19	0.75
Fibroblástico	0.001	0.000-3.6E+20	0.79
Condroblástico	0.001	0.000-3.3E+20	0.79

Figura 1. Sobrevida Global de los 62 pacientes tratados con Epirubicina y Cisplatino en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

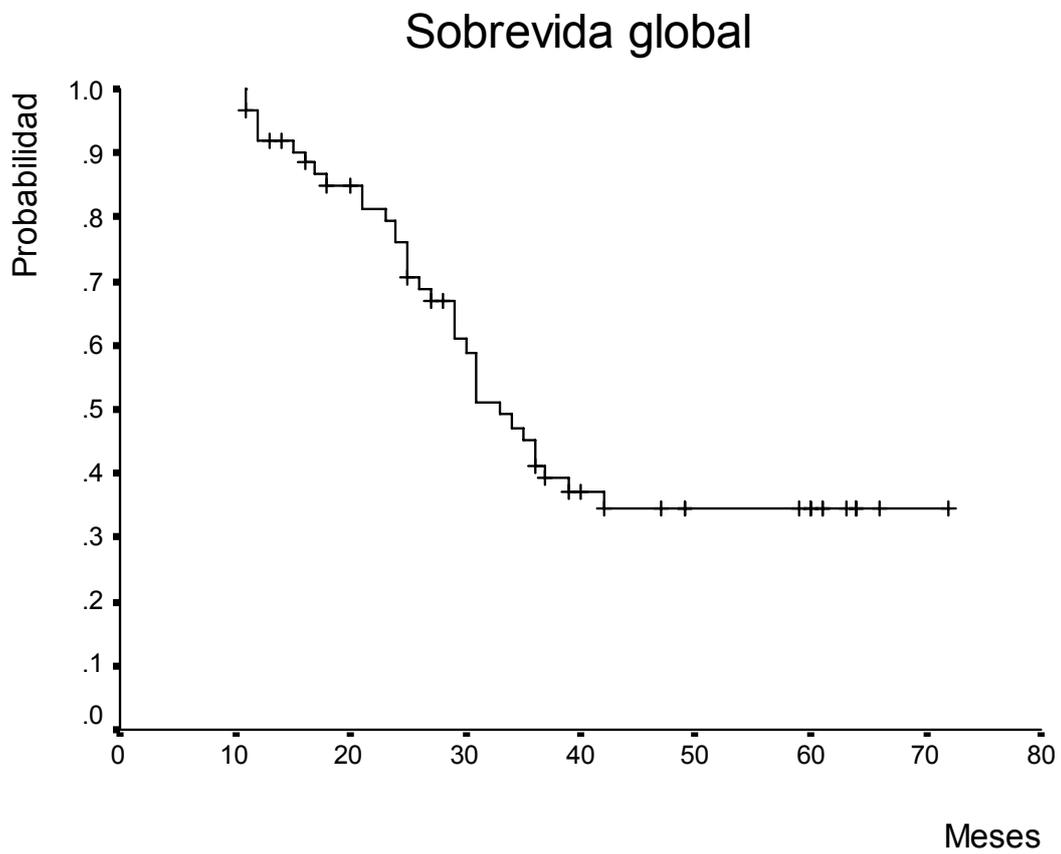


Figura 2. Sobrevida Libre de enfermedad de los 62 pacientes tratados con Epirubicina y Cisplatino en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

