



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RESULTADOS DE 8 AÑOS DE TRATAMIENTO  
DE OSTEOSARCOMA.  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

QUE PRESENTAN  
DRA. ANA MA. NIEMBRO ZÚÑIGA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA  
DRA. TAIDE RUTH MATÍAS DÍAZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

ASESORES:

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO  
DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN



MEXICO, D.F.

2003

NO ESTÁ EN SISTEMA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

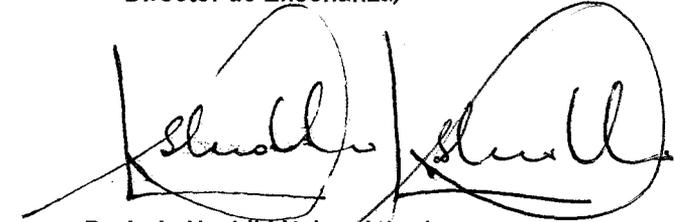
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

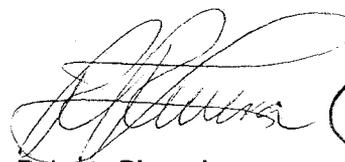
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

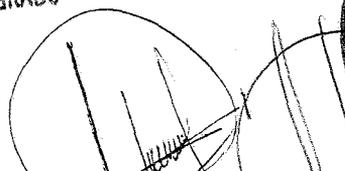
RESULTADOS DE 8 AÑOS DE TRATAMIENTO DE OSTEOSARCOMA.  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

  
Dr. Pedro Sánchez Márquez  
Director de Enseñanza

  
Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

  
Dr. Roberto Rivera Luna  
Profesor Titular del curso

  
Dra. Araceli Castellanos Toledo  
tutora



  
Dr. Pedro Gutiérrez Castellón  
Cotutor

## **RESULTADOS DE 8 AÑOS DE TRATAMIENTO DE OSTEOSARCOMA. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

Dra. Ana Ma. Niembro Zúñiga, Dra. Taide Ruth Matias Diaz. Dra. Araceli Castellanos Toledo, Dr. Pedro Gutiérrez Castellón.

### **RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** El Osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en edad pediátrica, de origen mesenquimatoso que tiene como característica principal la producción de material osteoide. Los tumores óseos ocupan el 6º lugar entre las neoplasias malignas en niños; y es la tercera causa de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes. Su presentación más frecuente es en la adolescencia por ser la etapa en la que ocurre un mayor crecimiento óseo, el promedio de edad al diagnóstico es de 12 años con un predominio por el sexo masculino en relación de 1.6 a 1. El sitio de presentación es a nivel metafisiario en los huesos largos y principalmente en el tercio distal de fémur, tercio proximal de tibia, así como tercio proximal de húmero por orden de frecuencia. El uso de quimioterapia intensa ha incrementado la sobrevida libre de enfermedad, hasta en un 70% en pacientes no metastásicos. Existen factores pronósticos como lo son, la extensión tumoral, presencia o no de metástasis pulmonares, y la respuesta histopatológica a la quimioterapia.

**OBJETIVO:** Conocer la experiencia de los últimos 8 años en el tratamiento del Osteosarcoma con un esquema intensivo de quimioterapia. Determinando la sobrevida global así como sobrevida libre de enfermedad.

**DISEÑO:** El presente protocolo es un estudio retrolectivo que analiza los casos de pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma, tratados en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, que fueron sometidos a quimioterapia así como a procedimiento quirúrgico; en un periodo de ocho años a partir de Enero de 1991.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico histopatológico de Osteosarcoma que ingresaron al Departamento de Oncología, aplicándose los criterios de inclusión y exclusión, procediendo a llenar la hoja de captación de datos, para posteriormente realizar el análisis estadístico.

**RESULTADOS:** Se analizaron 58 pacientes, ingresados de enero del 91 a diciembre del 98. Encontrándose que la edad media de la pacientes fue de 11.6., localización del primario 59 % fémur distal; el osteosarcoma osteoblástico fue la histología predominante. Se preservaron 33 extremidades, 31 % de los pacientes eran metastásicos al diagnóstico, siendo el pulmón el principal lugar. El esquema de quimioterapia utilizado fue la Adriamicina, cisplatino VP 16 y Ciclofosfamida. La sobrevida global fue del 43 % a 43 meses de seguimiento. Sobre vida libre de enfermedad para el grupo de los no metastasicos fue del 48 %. Los pacientes observados tuvieron una SLE de 51 % a 41 meses, siendo significativo  $p < 0.021$ . Por respuesta histopatológica la SLE fue de 68 %.

**CONCLUSIONES:** En nuestra institución muchos de los pacientes recibidos se encuentran en estadios avanzados, por lo que la necesidad de un sistema de detección oportuna de enfermedades debe de ser una prioridad nacional; si consideramos que el cáncer es la segunda causa de muerte en la infancia. La sobrevida global y libre de enfermedad, no es muy alentadora por lo que debemos de realizar mayores investigaciones en esquemas más intensos de quimioterapia, para poder ofrecer una mejor esperanza de vida a nuestros niños.

**PALABRAS CLAVE:** osteosarcoma, involucro a tejidos blandos, respuesta histopatológica, enfermedad metastásica.

## RESULTS OF 8 YEARS OF OSTEOGENIC SARCOMA TREATMENT, EXPERIENCE AT THE NATIONAL PEDIATRICS INSTITUTE

Dra. Ana Ma. Niembro Zúñiga. Dra. Taide Ruth Matias Diaz. Dra. Araceli Castellanos Toledo.  
Dr. Pedro Gutiérrez Castellón

### SUMMARY

**Background:** Osteogenic Sarcoma is the most frequent malignant osseous tumor at pediatric ages. With a mesenchymal origin, its principal characteristic is the production of osteal matter. Osseous tumors occupy the sixth place among malignant neoplastic diseases in children. It is also the third cause of cancer in adolescents and young adults. Its most frequent occurrence is during adolescence, when the greatest osseous growth takes place. The average age at the moment of diagnosis is 12 years old, with a predominance of male patients on a 1.6 to 1 relation. The location of tumors (in order of frequency) is at metaphyseal level, in long bones and principally in the femur's distal third, the tibia's proximal third, and in the humerus' proximal third. The use of intense chemotherapy has increased disease free survival to up to 70% on non-metastatic patients. There are prognostical factors such as tumoral extension, presence or absence of pulmonary metastasis, and histopathological response to chemotherapy. In this study this latter prognosis factor was investigated.

**Objective:** to know the experience in the last 8 years in the treatment of Osteogenic Sarcoma with an intense chemotherapy scheme, thus determining global over life as well as Disease free survival.

**Design:** The protocol in your hands is a retroactive study, over an 8-year period beginning in January 1991, that analyses the cases of patients with a Osteogenic Sarcoma diagnosis, treated in the Oncology Department at the National Pediatrics Institute (NPI). These patients underwent chemotherapy as well as a surgical procedure.

**Material and methodology:** The records belonging to patients with an Osteogenic Sarcoma histopathological diagnosis treated in the Oncology Department at the NPI were revised. Inclusion and exclusion criteria were applied, then proceeding to fill in the data-collection sheet for a later statistical analysis.

**Results:** The cases of 58 patients who were admitted to the hospital between January 1991 and December 1998 were analyzed. The average age was 11.6 yrs., the primary's location was in the femur's distal in 58% of the cases; osteoblastic Osteogenic Sarcoma was the predominant histology. 33 extremities were preserved and 31% of the patients were metastatic at the moment of diagnosis, being in one of the lungs the most frequent location. The chemotherapy scheme utilized was Adriamycin, Cisplatin VP 16 and Cyclophosphamide. The global over life was 43% over 43 months of follow-up. Disease free survival (DFS) for the non-metastatic group was 48% The patients observed had a DSF of 51% after 41 months, being significant a  $p < 0.021$ . The DSF by histopathological response was of 68%.

**Conclusion:** At our institution, many of the patients admitted are in an advanced-studies phase. For this reason, the necessity for an opportune detection of diseases system must be a national priority, considering the fact that cancer is the second cause of death in infancy. The global and free-of-disease over life are not very encouraging therefore, we ought to do greater research on more intense chemotherapy schemes to thus being able to offer a better hope to our children. Neoadjuvant chemotherapy histological response in the tumor and complete surgical resection was the principal prognosis factor that influence in the DSF.

**Keywords:** Osteogenic Sarcoma, involucres to soft tissues, histopathological response, metastatic disease.

## 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 6º lugar entre las neoplasias malignas en niños; y es la tercera causa de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes(1). Su presentación más frecuente es en la adolescencia por ser la etapa en la que ocurre un mayor crecimiento óseo, el promedio de edad al diagnóstico es de 12 años con un predominio por el sexo masculino en relación de 1.6 a 1 (2,3). El sitio de presentación es a nivel metafisiario en los huesos largos y principalmente en el tercio distal de fémur, tercio proximal de tibia, así como tercio proximal de húmero por orden de frecuencia(4).

La etiología del Osteosarcoma es desconocida, se ha sugerido una causa viral para esta neoplasia; basado principalmente en estudios experimentales, se conocen algunos factores predisponentes de los cuales el más reconocido hasta el momento es la radioterapia ionizante, que incrementa hasta 2000 veces el riesgo de desarrollar ésta neoplasia, lo que se ha documentado principalmente es en pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia(5); el uso de quimioterapia con agentes alquilantes(6) y diversas patologías a nivel óseo como la Enfermedad de Paget, acondromatosis múltiple (Enfermedad de Ollier) y el Síndrome de Mafucci son otros factores asociados al Osteosarcoma. La alteración genética que se encuentra en estos pacientes se localiza en el cromosoma 13q14 y es la misma alteración de los pacientes con Retinoblastoma lo que explica la asociación entre estas dos neoplasias sobre todo en cuanto al Osteosarcoma como segunda neoplasia en aquellos pacientes que tuvieron Retinoblastoma (4).

Existen varios tipos de Osteosarcoma de acuerdo a sus características clínicas, radiográficas e histológicas, entre los cuales el grupo principal lo constituyen los osteosarcomas convencionales siendo tres variantes: osteoblástico que se encuentra en un 50 %, condroblástico llamado así por su diferenciación hacia tejido cartilaginoso observado en el 25 % y el fibroblástico que ocupa el restante 25 % de los pacientes. Además de éstos tipos existen otras variantes de Osteosarcoma: telangiectásico que ocurre en el 3% de los casos y que radiográficamente tiene aspecto similar a un quiste aneurismático con el que frecuentemente se confunde, el de células pequeñas que es aún más raro en niños, el periosteal, y paraosteal o yuxtacortical que tiene un comportamiento benigno y es curable solo con cirugía. (3,4).

Las manifestaciones clínicas principales en esta entidad tiene una duración promedio de 3 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).

Dentro de los estudios de evaluación que se deben realizar al momento del diagnóstico además de la exploración física, son exámenes de laboratorio

como la determinación de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA) que se elevan en el 30 y 40 % de los casos respectivamente y que pueden hablar de la extensión de la enfermedad (7). Los estudios de gabinete que son necesarios inicialmente 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 en demostrar la extensión intraósea e intramedular del tumor así como la infiltración a nivel muscular, articular o a tejido subcutáneo y estructuras neurovasculares (8). Un rastreo óseo con radionúclidos como el Tecnecio 99 indican también la extensión tumoral en el hueso afectado así como la presencia de enfermedad a otros huesos o metástasis saltatorias (9).

El Osteosarcoma es un tumor altamente maligno y metastásico; el 90% de los pacientes que desarrollan metástasis lo hacen a nivel pulmonar por lo que es imprescindible efectuar tomografía computada ya que hasta en un 20% de las metástasis no son visibles en las radiografías simples de tórax (10,11); se estima que hasta en un 80% de los pacientes tienen metástasis pulmonares subclínicas microscópicas al tiempo del diagnóstico.

Hasta ahora los factores pronósticos encontrados de utilidad son la presencia de enfermedad metastásica, el tamaño del tumor, y la respuesta histológica encontrada posterior a la quimioterapia primaria siendo evaluada esta respuesta sobre la base de los criterios de Rosen en grados de I al IV, siendo éste último el de mayor respuesta con alto grado de necrosis y sin evidencia de tumor viable(4,12).

El tratamiento del Osteosarcoma ha evolucionado desde la amputación o cirugía radical como única modalidad terapéutica en la década de los setenta hasta la introducción de la quimioterapia pasando por el uso de la radioterapia con una mala respuesta ya que no es tumor radiosensible (3,4,13,14). Algunos de los agentes quimioterapéuticos que tienen utilidad en esta entidad son el metotrexate, cisplatino, ifosfamida y adriamicina. El uso de quimioterapia se inició en la década de los 70's al utilizarla en ensayos clínicos de pacientes con estadio final de las metástasis pulmonares con respuesta menor al 20% (15,16,17). Posteriormente se lograron avances para mejorar la sobrevida libre de enfermedad (SLE) con la incorporación de quimioterapia combinada (18,19). Con el uso de altas dosis de Cisplatino (CDDP) se provocó regresión significativa del Osteosarcoma metastásico, utilizando como único agente se obtuvo el 20% de respuesta y su combinación con Adriamicina (ADR) duplicó la respuesta al 40%, esta modalidad terapéutica llevó a dos años de SLE en más del 90% de los casos (20,21).

La quimioterapia prequirúrgica aumenta la SLE y facilita la cirugía de preservación de extremidad ya que disminuye el tamaño del tumor primario, haciéndolo menos vascular y permite la selección de la quimioterapia postquirúrgica evitando la toxicidad seria de un tratamiento prolongado con CDDP y ADR, principalmente nefrotoxicidad, ototoxicidad y cardiotoxicidad respectivamente (22,23,24,25). El uso de la Ifosfamida (IFX) logró respuestas mayores del 60% en pacientes con enfermedad metastásica y resistente a la

quimioterapia primaria. (26). El protocolo (TIOS IV) contempla la combinación de ADR, IFX y CDDP en la fase prequirúrgica y altas dosis de MTX, ADR e IFX en la fase postquirúrgica, con uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (27) obteniendo mejores respuestas terapéuticas. Por lo que esto debe ser la base de nuevos protocolos que mejoren la sobrevida libre de enfermedad para todos los pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN.**

El Osteosarcoma es uno de los tumores sólidos más frecuentes en pediatría, en nuestra Institución son aceptados aproximadamente de 8 a 9 casos por año; esta neoplasia aún presenta importantes problemas de morbimortalidad, por su comportamiento agresivo así como por ser en su mayoría de los casos metastásico al diagnóstico, afectando esto la posibilidad de una sobrevida a largo plazo. Siendo necesario analizar la experiencia existente hasta el momento; para poder determinar los factores de riesgo que en nuestra población prevalecen, así como establecer protocolos a fin de mejorar la sobrevida de nuestros pacientes.

## **OBJETIVOS.**

### **GENERAL.**

Conocer los resultados de 8 años del tratamiento de Osteosarcoma pediátrico con un esquema intensivo de quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **ESPECÍFICOS.**

1. Evaluar los factores pronósticos para la sobrevida de pacientes con Osteosarcoma.
2. Determinar si la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina son variables para predecir enfermedad metastásica.
3. Determinar la respuesta del tumor a la quimioterapia neoyuvante con CDDP y ADR.
4. Determinar la morbilidad del régimen de quimioterapia prequirúrgica con CDDP-ADR y de quimioterapia postquirúrgica con Ciclofosfamida (CFM) y Etopósido (VP 16), así como del procedimiento quirúrgico de preservación de la extremidad.
5. Conocer el número de pacientes en los cuales se ha podido preservar la extremidad
6. Determinar la sobrevida global así como libre de enfermedad.

## **HIPÓTESIS.**

1. La presencia de enfermedad metastásica y el grado de respuesta histológica a la quimioterapia son los factores pronósticos más importantes para la sobrevida en niños con Osteosarcoma.
2. Los niveles de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina son variables significativas para predecir la enfermedad metastásica.
3. El uso de quimioterapia neoyuvante con CDDP y ADR en Osteosarcoma pediátrico permite la destrucción del tumor primario y proporciona la base fundamental para la preservación de la extremidad.
4. La quimioterapia con CDDP y ADR tiene un bajo porcentaje de morbimortalidad a diferencia de la quimioterapia a base de CFM y VP 16 que es la causa más importante del riesgo de infección y muerte.
5. El 100% de los pacientes con respuesta histopatológica grado III y IV de Rosen pueden preservarse.
6. Con el tratamiento a evaluar existen un 60% de sobrevida global y 80% de sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con Osteosarcoma.

## **CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.**

Se estudió una cohorte en forma retrolectiva en un estudio clínico, observacional, descriptivo, longitudinal y de análisis de riesgos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Población Objetivo.**

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría, siendo esta una institución de tercer nivel, que presenta una población concentrada para este tipo de padecimientos. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Osteosarcoma de fémur, tibia y húmero registrados en el archivo clínico de enero de 1991 hasta diciembre de 1998 que fueron tratados con la misma modalidad de tratamiento, con o sin preservación de la extremidad.

### **Criterios de Inclusión.**

1. Pacientes entre un 1 y 18 años de edad.
2. Cualquier género.
3. Pacientes pediátricos con el diagnóstico de Osteosarcoma diagnosticados por el Departamento de Patología, después de hacer la revisión de la pieza quirúrgica.
4. Pacientes que hayan recibido el esquema establecido de quimioterapia.

## **Criterios de Exclusión.**

1. Falta de información en los expedientes de las variables internas.
2. Pacientes que abandonaron el tratamiento.

## **Descripción del Método.**

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico histopatológico de Osteosarcoma que ingresaron al Departamento de Oncología, reportados o confirmados por el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión en todos los pacientes, se precedió a llenar la hoja de captación de información, analizando las variables de edad, género, cuadro clínico, sitio primario, estudios de laboratorio e imagen, estado clínico de la enfermedad al diagnóstico, tipo de tratamiento, respuesta al mismo, complicaciones. Se determinó el sitio de recaída y tiempo en que se presentó, estado actual de los pacientes, meses de sobrevivida desde el diagnóstico hasta la muerte o última consulta (SVG) y meses desde el diagnóstico hasta el momento de recaída (SLE).

## **Análisis Estadístico.**

1. Se utilizó estadística descriptiva para conocer las frecuencias de presentación por sexo, edad, sitio anatómico del primario, histología, porcentaje de preservación de la extremidad y porcentaje de Osteosarcoma metastásico al diagnóstico.
2. Se realizó análisis univariado para conocer 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 al 5to curso de quimioterapia, retraso en cirugía definitiva; y posteriormente un análisis de regresión de Cox para conocer cual es la variable de mayor peso.
3. Cálculo de riesgos relativos para la estimación del riesgo en las asociaciones estudiadas:
  - a) Dolor como dato indicativo de actividad tumoral.
  - b) La respuesta histopatológica grado III y IV como el factor que favorece la preservación de la extremidad.
  - c) Evaluación de la toxicidad prequirúrgica y adyuvante como el factor que favorece la morbimortalidad.
  - d) Cual es el factor que predispone a la recaída local y sistémica (pulmonar).

Se utilizó la prueba de Mantel-Haenzell para la estimación del riesgo y para la construcción de los intervalos de confianza al 95% así como pruebas de estadística simple en una tabla de dos por dos o el test exacto de Fisher para la probabilidad del valor de  $p$  que tuvo un valor de significancia menor de 0.05.

4. Análisis de la sobrevida por un análisis univariado a través de la estimación de Kaplan-Meier y la comparación de la sobrevida global(SVG), sobrevida libre de enfermedad(SLE) y sobrevida de los pacientes con respuesta histopatológica grado III y IV a través de la estadística de log-rank.

El tiempo cero en todo el análisis fue tomado a partir del dato del diagnóstico definitivo (biopsia inicial).

Para la sobrevida libre de enfermedad (libre de enfermedad continua) además se considerarán desde la fecha del diagnóstico a la primera recaída (local o sistémica) así como el evento final y la última fecha del seguimiento.

Para la sobrevida global se tomarán en cuenta aquellos pacientes libres de enfermedad muertos por complicaciones del tratamiento y se tomarán como eventos aquellos perdidos en el seguimiento. Se analizará también la SVG en los casos de Osteosarcoma metastásico.

### **Definición de Variables.**

#### **Variables dependientes:**

- Respuesta histopatológica del tumor primario a la quimioterapia.
- Preservación de la extremidad afectada.
- Sobrevida libre de metástasis pulmonares.
- Sobrevida global.
- Sobrevida de los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia en el tumor primario.

#### **Variables independientes:**

- Edad, género, variable histológica, sitio anatómico, biopsia después del 5to curso de quimioterapia, cirugía definitiva, compromiso tumoral de partes blandas.

### **Consideraciones Éticas.**

Por ser un estudio de tipo retrolectivo, transversal, descriptivo, observacional y clínico no requiere carta de consentimiento informado y no existe impedimento para su autorización. Los resultados servirán para la presentación de tesis de Oncología y artículo de publicación.

## **Resultados.**

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Osteosarcoma, de enero del 91 a diciembre del 98. Siendo en total 58 pacientes, presentando a continuación las siguientes características clínicas. En cuanto al género se encontró una relación F:M 0.65 : 1 siendo 23 mujeres y 35 hombres, la edad media de los pacientes fue de 11.6 años, la localización del primario 59% en fémur distal, 14% Tibia proximal, 17% húmero, Peroné 7% y 3% en fémur proximal. (Ver Tabla.1). La histología predominante fue osteoblástica en un 74%, 8 pacientes tuvieron histología mixta, osteo y condroblástico (Ver Tabla. 2). Se preservaron 33 extremidades que significaron el 57% de los pacientes. Al diagnóstico el 31% de los pacientes presentaban metástasis a nivel pulmonar y el 5% era multicéntrico (Ver Tabla. 3).

La mediana de los valores de DHL y FA fueron normales, 251 y 224 respectivamente. La media del tiempo al diagnóstico fue de 3 meses. Igualmente se registro la desaparición del dolor, encontrando que el 34% de los pacientes ya no presentaban dolor después del primer curso. El esquema de quimioterapia que se aplicó fue el mismo para todos los pacientes, Adriamicina (ADR)+Cisplatino (CDDP), para la neoadyuvancia y Ciclofosfamida (CFM) + VP 16 para la adyuvancia, en algunos pacientes las dosis de ADR y CDDP fue mayor a razón de 90Mg/m<sup>2</sup> y 120mg/m<sup>2</sup>, pero la dosis no fue estadísticamente significativa para la SLE ni SVG. La causas de defunción fueron, toxicidad a la quimioterapia 13, 7 por progresión tumoral, 2 por causas ajenas al tratamiento y 5 por toxicidad al esquema del tratamiento de rescate.

### *Toxicidad*

En cuanto la nefrotoxicidad se presentó en un 14%, no teniendo hasta el momento ningún paciente en falla renal y ototoxicidad 81%, requiriendo solo un paciente auxiliares auditivos. La mielosupresión presentada grado III o IV fue de 63%, presentándose 13 defunciones secundarias a toxicidad postquimioterapia, 2 con quimioterapia neoadyuvante y 11 por la adyuvante.

### *Procedimiento quirúrgico*

De los pacientes estudiados se realizaron 10 amputaciones y se preservaron 33 extremidades, requiriendo más adelante tener que amputar una extremidad por complicaciones de la quimioterapia intraarterial, y 5 más por recaída local.

### *Involucro tejidos blandos*

Se realizó una correlación de los tejidos blandos por imagen y por patología una vez que se realizó el procedimiento quirúrgico definitivo, encontrándose, que solo 10 pacientes de 35, se confirmó el involucro de tejidos blandos

### *Respuesta histopatológica*

Se realizó la clasificación según Rosen, encontrando I (5%) 3 pacientes, II (25%) 15 pacientes, III (17%) 10 pacientes y IV (27%) 16 pacientes, no siendo valorables 14 pacientes, ya que 9 pacientes abandonaron y 5 murieron antes de la cirugía definitiva.

La sobrevida global fue de 43% a 43 meses de seguimiento. La sobrevida libre de enfermedad para los pacientes fue de 43% a 41 meses. Cuando se comparó la sobrevida de acuerdo a las metástasis al diagnóstico el grupo que las tenía fue de 34% a los 15 meses de seguimiento y para los que no 48% a los 41 meses. Se comparó con Long-rank y la  $p = 0.051$ .

Al analizar la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes preservados o nó, se encontró que el grupo de amputados fue de 21% a los 23 meses de seguimiento al contrario de los preservados que fue de 51% a 41 meses de seguimiento; comparándose con Long-rank siendo significativo con  $p = 0.021$ . Y finalmente cuando se analizó la respuesta histopatológica a la quimioterapia, según Rosen, encontramos que la sobrevida libre de enfermedad del grupo III fue de 31% a 41 meses y del grupo IV 68% a 41 meses, se comparó con Long-rank pero no fue significativo  $p = 0.40$ . En relación a la sobrevida global grupo I fue de 0% a los 13 meses, grupo II 51% a los 43 meses, grupo III 28% a los 43 meses y grupo IV 68% a los 43 meses, comparándose con Long-rank con una significancia  $p = 0.030$ .

## Discusión.

Realizamos un estudio retrolectivo para conocer la experiencia de los últimos años, de nuestros pacientes; con esquemas de quimioterapia utilizados hasta el momento y poder establecer factores pronósticos en nuestra población. Se realizó un análisis univariado para conocer las asociaciones entre las variables pronósticas, así como análisis de regresión de Cox, para determinar la SLE. encontrando que ninguna de las variables estudiadas, como lo fue género, edad, sitio, variedad histológica, metástasis al diagnóstico, respuesta al quinto curso de quimioterapia, involucro de tejidos blandos así como las semanas de dilación para la cirugía tenía o no un mayor peso; no siendo pronósticas ya que la  $p > 0.08$ . Lo que sí fue significativo, fue el grado de necrosis ya que los pacientes que presentaron un bajo grado de necrosis, sufrieron de recaída, con una  $p 0.03753$ . También es de llamar la atención que aunque no fue significativo el involucro de tejidos blandos tiene un riesgo relativo mayor que las otras variables (2.5). Es importante que se ponga a consideración que el tipo de pacientes que se recibe es este Instituto, muchos son metastásicos por imagen, esto nos habla indirectamente del tiempo de dilación en lo que son atendidos por médicos especialistas en cáncer. Y el tamaño del volumen tumoral que es un parámetro que se debe de tomar en cuenta como lo mencionan Rosen y col. Otros factores a los que debemos de dar importancia son, el retraso que sufren en ocasiones nuestros pacientes para la aplicación de quimioterapia, así como mejores terapias de sostén como lo son el apoyo hemotalógico y la antibioticoterapia, que condiciona un gran número de internamientos en los pacientes.

**Tabla. 1 Localización del Primario**

<b>Sitio Anatómico</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Fémur Distal</b>	<b>34</b>	<b>59</b>
<b>Tibia Proximal</b>	<b>8</b>	<b>14</b>
<b>Húmero Proximal</b>	<b>10</b>	<b>17</b>
<b>Peroné Proximal</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
<b>Fémur Proximal</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

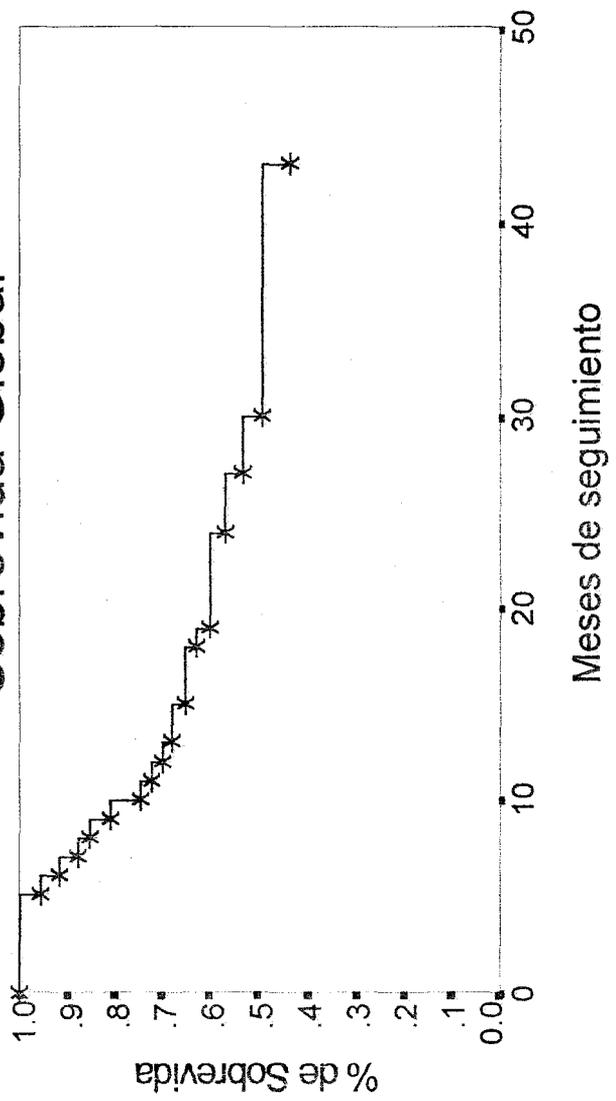
**Tabla. 2 Variedad Histológica**

<b>Dx. Histopatológico</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Osteoblástico</b>	<b>43</b>	<b>74</b>
<b>Condroblástico</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Fibroblástico</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Telangiectásico</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Osteo y Condroblástico</b>	<b>8</b>	<b>13</b>
<b>Células Pequeñas</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

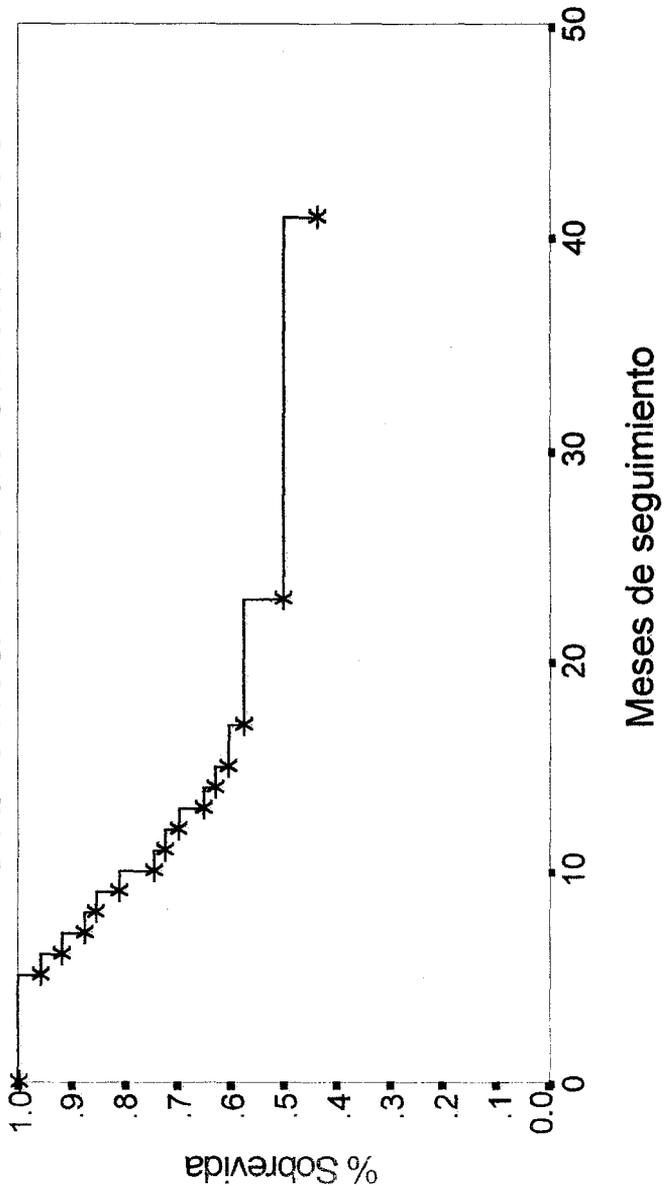
**Tabla. 3 Estado de la enfermedad al Diagnóstico**

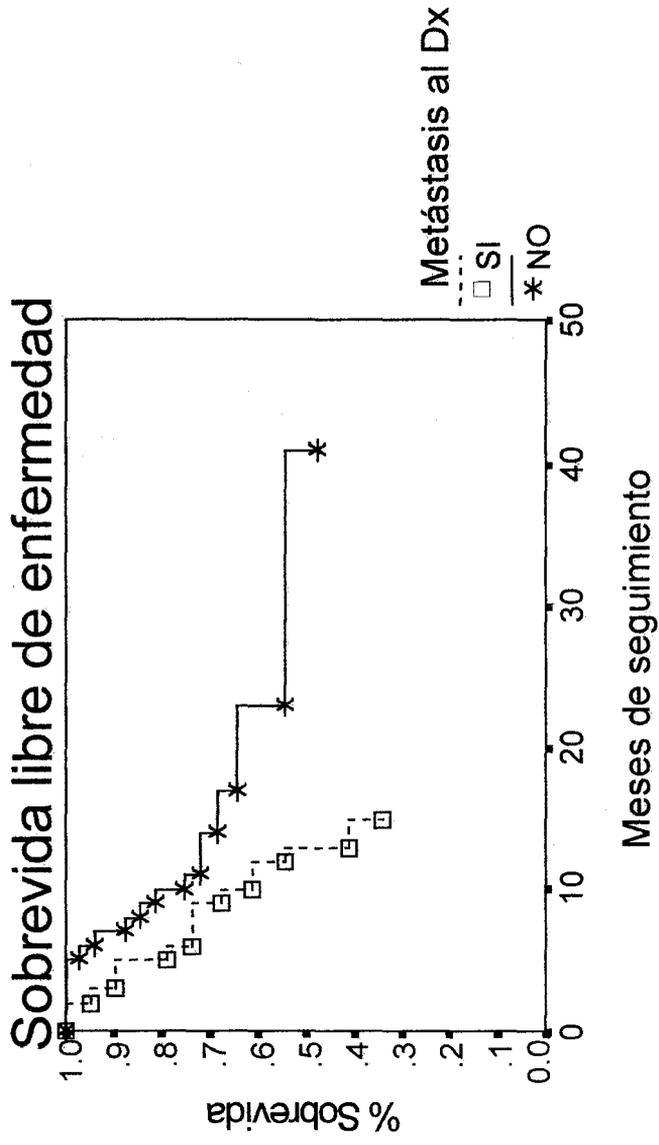
<b>Enfermedad al diagnóstico</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>No metastásico</b>	<b>37</b>	<b>64</b>
<b>Metastásico</b>	<b>18</b>	<b>31</b>
<b>Multicéntrico</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

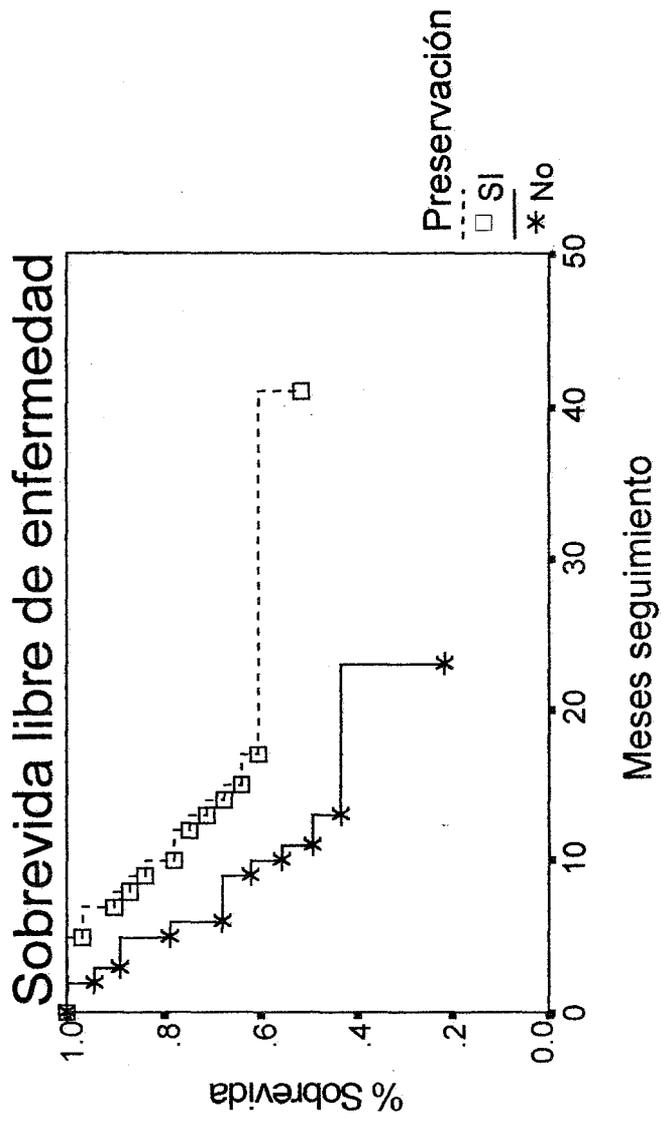
# Sobrevida Global



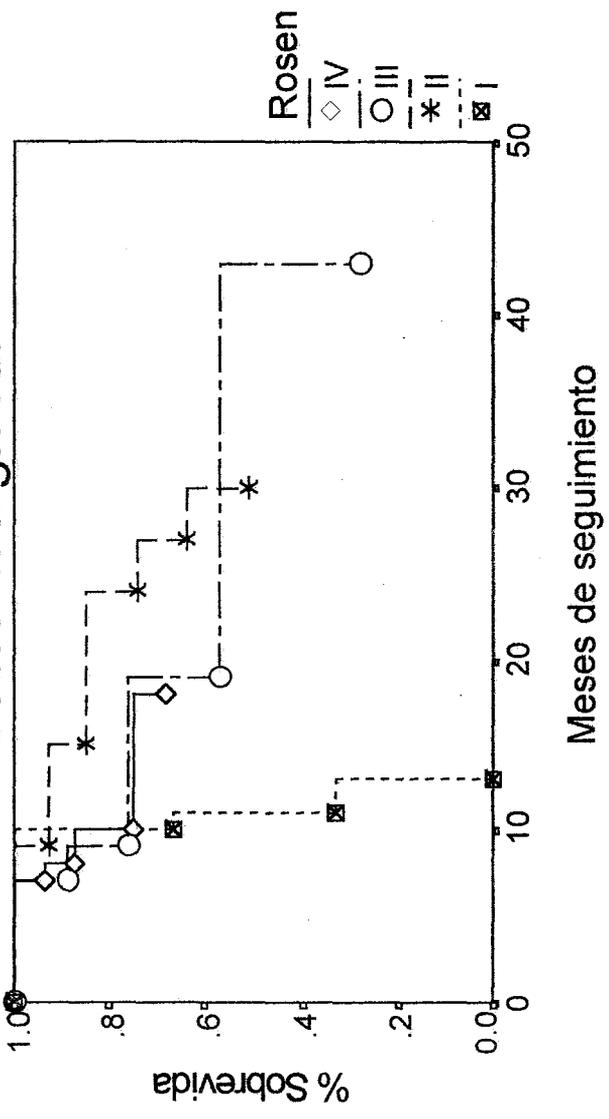
# Sobrevida libre de enfermedad

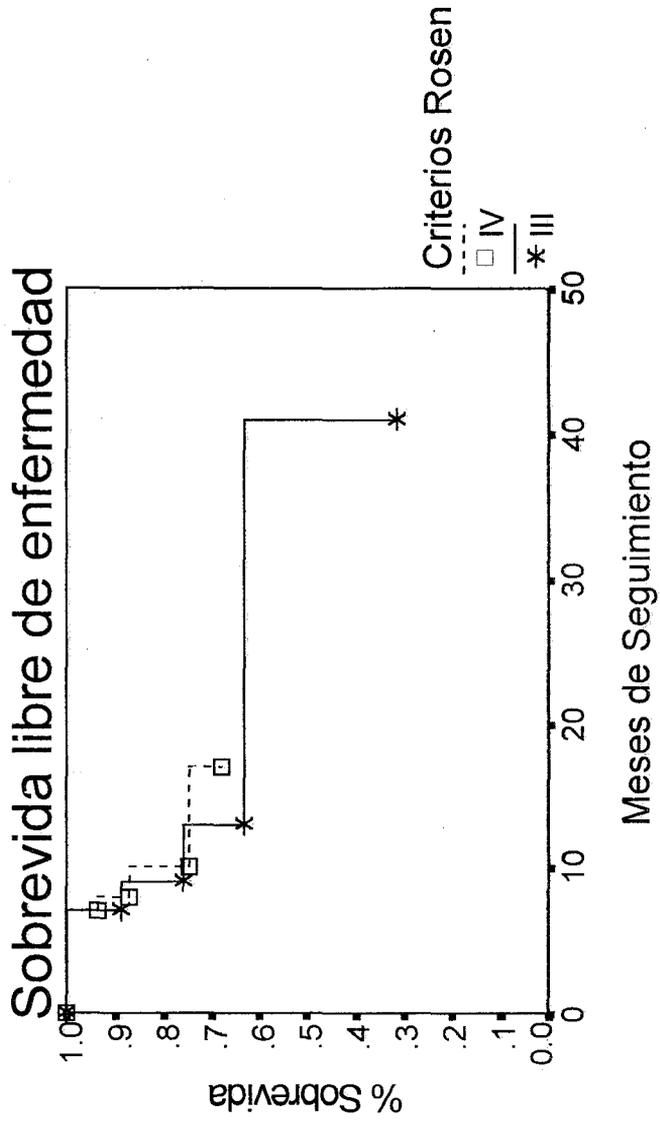






# Sobrevida global





## **CONCLUSIONES.**

1. En nuestra muestra se demostró que la presencia de metástasis y la respuesta histopatológica son los factores pronóstico más importante.
2. El grado de necrosis entre los pacientes Con Rosen II y III es significativa, ya que en el grado II la quimioterapia se intensifica a diferencia del grado III que se continua con el mismo esquema y la sobrevida global baja importantemente por lo que debemos de valorar la intensificación de estos pacientes.
3. Aunque el número de pacientes es limitado, la sobrevida global alcanzada con estos esquemas de quimioterapia es baja; por lo que se debe de considerar nuevos esquemas de quimioterapia más intensa.
4. Según la literatura internacional, nuestros pacientes difieren en muchas características por lo que debemos de crear nuestros propios criterios y tratamientos.
5. Es importante que se deban de realizar mayores programas de prevención a la salud y la detección temprana de estos padecimientos ya que la dilación del diagnóstico conlleva el pronóstico de vida de nuestros pacientes.

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

RESULTADOS DE 8 AÑOS DE TRATAMIENTO DE OSTEOSARCOMA.  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Folio.

NOMBRE  REGISTRO

SEXO  1 FEMENINO 0 MASCULINO

EDAD  AÑOS

DIAGNÓSTICO  FECHA

LOCALIZACIÓN  0 FÉMUR DIS. 1 TIBIA PROX. 2 HÚMERO PROX.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO \_\_\_\_\_

METÁSTASIS  0 NO 1 SI LOCALIZACIÓN  0 PULMÓN 1 HUESO

DOLOR  0 NO 1 SI TIEMPO \_\_\_\_\_

AUMENTO DE VOLUMEN  1 NO 2 SI

DHL \_\_\_\_\_ FA \_\_\_\_\_  
QUIMIOTERAPIA (ESQUEMA / DOSIS / FECHA)

SALVAMENTO DE LA EXTREMIDAD  0 NO 1 SI

CIRUGÍA  FECHA

RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA

COMPLICACIONES \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

INFECCIOSAS  OTOTOXICIDAD  NEFROTOXICIDAD

RECAIDA  0 NO 1 SI SITIO  1 PRIMARIO 2 PULMONAR

ÚLTIMA CONSULTA  FECHA

VCAT  VSAT  MCAT  VSAT

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1.- Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J. Pediatr* 1975; 86: 254-258.
- 2.- Green Daniel M. Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children. Martinus Nijhoff Publishing 1995: pp 318.
- 3.- Huvos A. Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- 4.- Link Michael P, Eilber Frederik. Osteosarcoma, En pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3th ed. Philadelphia: ed Lippincott .1997: 889 – 914.
- 5.- Varela-Duran J, Dehner L. Post-irradiation osteosarcoma in childhood. A clinicopathologic study of three cases and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980; 2: 263 – 271.
- 6.- Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, et al. For the Late Effects Study Group. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317: 588 – 93.
- 7.- Dahlin DC, Unni KK. Bone Tumors. General aspects and data on 8542 cases, 4<sup>th</sup> ed. Springfield IL, Charles C Thomas, 1986.
8. Murphy WA Jr. Imaging Bone tumors in the 1990s. *Cancer* 1991; 67: 1169 – 1176.
- 9.- McKillop J, Etcubanas E, goris M. The indications for and limitations of bone scintigraphy, and tomoscintigraphy. *ARJ* 1984; 143: 519 –523.
- 10.-Neifeld J, Michaelis L, Doppman J. Suspected pulmonary metastases. Correlation of chest X-ray, whole lung tomograms and operative findings. *Cancer* 1977; 39: 383 – 387.
- 11.-Vanel D, Henry- Amar M, Lumbroso J, et al. Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma. Roles of standard radiography, tomography, CT, scintigraphy, and tomoscintigraphy. *ARJ* 1984; 143: 519- 23.
- 12.-Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: A clinical review. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 423 –31.
- 13.-Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al. Pediatric osteosarcoma. Therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10- year experience. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1988 – 1997.
- 14.-Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, et al. Intra-arterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group. *Clinical Orthop and Rel Res.* 1991; 270: 15-21.

- 15.-Rosen G, Nirenberg A. Chemotherapy for osteogenic sarcoma an investigative method, not a recipe. *Cancer treat Rep.* 1982; 66: 1687 – 1697.
- 16.-Rosen G, Caparros B, Huvos AG. 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.
- 17.-Winkler K, Beron G, Kotz R. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. Results of a cooperative German-Austrian study. *J Clin Oncol.* 1984; 6: 617 – 624.
- 18.-Eilber F, Giuliano A, Eckardt J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. A randomized prospective trial. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 21 – 26.
- 19.-Rosen G. Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: A Ten Year Experience. *Orthopedics.* 1983; 8: 659 – 664.
- 20.-Link MP, Grier HE, Donaldson SS. Sarcoma of bone. *Clinical Pediatric Oncology.* Mosby Year Book. 1991; 545 – 576.
- 21.-Benjamin RS, Chawla SP, Carrasco CH, et al. Primary Chemotherapy for Osteosarcoma with systemic Adriamycin and intra- arterial Cisplatin. *The Cancer Bulletin.* 1990; 42: 314 – 317.
- 22.-Bielac SS, Ertmann R, Looft G, et al. Platinum disposition after intraarterial and intravenous infusion of Cisplatin for Osteosarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 1989; 24: 376 – 380.
- 23.-Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji RC, et al renal and hepatic concentrations of Platinum. Relationship to Cisplatin time, dose, and nephrotoxicity. *Journal of Clinical Oncology.* 1985; 3: 1251 – 1256.
- 24.-Jaffe N, Keifer R, Robertson R, et al. Renal toxicity with cumulative doses of Cisplatin in pediatric patients with Osteosarcoma. Effect on creatinine clearance and metotrexate excretion. 1987; 59: 1577-81.
- 25.- Hayes DM, Civitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer.* 1977; 39: 1372 - 1381.
- 26.-Antman K, Montella D, Rosenbaum C, et al. Phase II trial of Ophosphamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69: 499 – 504.
- 27.-Jaffe N, Kleinerman E. Treatment and Investigation of Osteosarcoma TIOS IV. MD Anderson Cancer Center and The University of Texas. 1991. June ; 86 – 95.