

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON OSTEOSARCOMA EN CMN LA RAZA DURANTE EL
PERIODO DEL 2001 AL 2011**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA

DRA. ALEJANDRA JIMENA LOPEZ SANCHEZ*

TUTOR PRINCIPAL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.

TUTORES ASOCIADOS

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER

México, Distrito Federal, 13 de Noviembre de 2013.

*Residente de 4to. Año Pediatría Medica del HG CMN La Raza.



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberse presentado conmigo desde que tengo memoria, y estar siempre a mi lado, incluso a través de mis personas queridas, llenándome de oportunidades y retos, pero sobretodo de mucho amor, para ayudar a cumplir mis metas y sueños.

A mi abuelita María, por creer en mí y seguir cuidándome siempre.

A mis padres Gilberto y Laura, por ser los pilares de mi familia, dedicando todo su esfuerzo en hacer de nosotros sus hijos personas amadas y depositando toda su confianza y sacrificios, para hacernos crecer en todos los aspectos, gracias por su ejemplo de vida, de verdad son mi mayor fortuna. Los amo.

A mis hermanos, Fernando y Cecilia, por ser parte de mi vida y porque a pesar de las diferencias formamos parte del mismo sueño, gracias por su amor incondicional.

A mi sobrino Santiago, por recordarme la inocencia, el amor sincero de un niño y por tu sonrisa hermosa, que me motiva siempre.

A mi tía Carmen por apoyarme para cumplir mis sueños y por tu amor de madre para con todos tus sobrinos.

A Javier, por el tiempo juntos, ayudándome a ver el otro lado de las cosas, y por corresponder a este sentimiento llamado amor, gracias.

A mis amigas, Adriana, Laura, Yvette, Ylse, Gabriela, Lizette, por darme ánimos y las palabras necesarias en cada momento y por ser mis cómplices siempre.

A mis tutoras Dra. Luz Elena Bravo y Dra. Susana Anaya por todo su apoyo, por creer en mí y ser ejemplo de profesionalismo, pero sobre todo de humanismo.

A la Dra. María Teresa Ramos, por su apoyo para lograr este proyecto, gracias por su paciencia y disponibilidad.

A todos mis compañeros de generación de Pediatría por acompañarme y ser testigos de este viaje llamado residencia, sabemos que no fue sencillo, pero valió la pena. ¡Los quiero!

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **02/08/2013**

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SOBREVIDA DE NIÑOS CON OSTEOSARCOMA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO 2001 AL 2011.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-111

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Medico Adscrito al servicio de oncología pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Jefa del servicio de oncología pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono:55 5451 0690

Dra. Alejandra Jimena López Sánchez

Residente del cuarto año de Pediatría medica HG del CMN la Raza

E-mail: alekana_lopez@hotmail.com

Telefono:55 2951 9374

Dr. Miguel Angel Villasis Kever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
HOJA DE FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX
JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. ALEJANDRA JIMENA LOPEZ SANCHEZ
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA CMNSXXI

INDICE

DICTAMEN DE AUTORIZACION	3
IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES	4
HOJA DE FIRMAS	5
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACION	16
PREGUNTA DE INVESTIGACION	17
HIPOTESIS GENERAL	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	17
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	17
RESULTADOS	21
DISCUSION DE RESULTADOS	28
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXOS	
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	34

SOBREVIDA DE NIÑOS CON OSTEOSARCOMA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO 2001 AL 2011

Autores: Susana Anaya-Aguirre, Sandra Sánchez-Félix, Alejandra López-Sánchez Federico Rojas-Puentes, Patricia Higuera-Valladolid, Jaime Barajas-R, Angélica Rosas-Gómez, José Marcos-Félix, Agustina Cruz-Cruz, Miguel Villasis-Keever.

RESUMEN

Introducción: El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente en niños, su incidencia en pacientes menores de 10 años de edad es de 3.36 casos por millón por año. Representa el 60% de los tumores óseos en niños y adolescentes. El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente aun cuando en la literatura internacional representa la sexta causa de neoplasias malignas en pediatría, en México constituye la quinta causa². La incidencia máxima ocurre en el segundo decenio de la vida, durante el crecimiento rápido del adolescente.^{3,4} En la población mexicana, el 69% de los casos ocurre entre los 10 y 15 años de edad, el 24% en menores de 10 años y el 7% en mayores de 15 años, con una mediana de presentación de 12 años.

Objetivos: Determinar la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados con osteosarcoma en el periodo comprendido del 2001 al 2011.

Comparar la SG y SLE de pacientes pediátricos diagnosticados con osteosarcoma y tratados con drogas similares al protocolo EURAMOS con otros tratamientos de quimioterapia utilizados.

Material y métodos: Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2001 al 2011 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos, incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2001 al 2011.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se comparó si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si existe algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien establecer cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes.

Resultados: Los pacientes que recibieron quimioterapia con drogas similares al protocolo EURAMOS tuvieron sobrevida global del 81% y tiempo de seguimiento 2.5 años. Aquellos tratados con otro esquema diferente al protocolo EURAMOS tuvieron sobrevida del 73.9%, tiempo de seguimiento 4.3 años. Los pacientes que recibieron CISCA II en neoadyuvancia (cisplatino 120mg/m², ciclofosfamida 1000mg/m², y epirrubicina

60mg/m²) e ICE en adyuvancia tuvieron sobrevida de 63.3% y tiempo de seguimiento de 4.1 años.

El estado actual de estos pacientes: vivos sin enfermedad 62(62%), vivos con enfermedad 8(8%) y muertos 30 (30 %).

La sobrevida global es del 70% y 62% en un tiempo estimado de seguimiento de 2.5 y 4.3 años y la sobrevida libre de enfermedad del 70% y 62% en un tiempo de seguimiento de 2 y 4.4 años.

La mejor sobrevida fue para los pacientes con metástasis unilaterales tratados con EURAMOS mas metastectomia con sobrevida del 100%.La peor sobrevida fue aquella encontrada en pacientes con metástasis bilaterales 25 %.

Antecedentes

GENERALIDADES

El osteosarcoma o sarcoma osteogénico es un tumor óseo maligno que se origina en las células óseas y se asienta sobre las metáfisis de los huesos largos y de crecimiento más rápido, en especial en el extremo distal del fémur, el extremo proximal de la tibia y el extremo proximal del húmero⁷. Entre el 50 y 80% de los casos se origina en el área alrededor de la rodilla y menos del 10% se presenta en la pelvis.¹⁴

Se ha considerado el tumor óseo más frecuente en pediatría y ocupa el séptimo lugar en todas las neoplasias malignas infantiles. Se presenta más frecuentemente en la segunda década de la vida, entre los 10 y 15 años, pudiéndose encontrar también en menores de 5 años; teniendo un segundo pico de incidencia después de los 60 años. Sin embargo, independientemente de la edad, se reporta mayor afección en el sexo masculino, con una relación de 1.34: 1⁴. En Estados Unidos se reporta una incidencia de 4.4 casos por millón de individuos menores de 25 años.¹⁷

ETIOLOGIA

Aún hay escasa comprensión sobre la etiología del osteosarcoma. El pico de edad de incidencia coincide con un periodo de crecimiento óseo rápido en gente joven, característica que sugiere una relación entre el crecimiento rápido del hueso y el desarrollo del tumor. Los pacientes con osteosarcoma presentan una altura mayor que sus contemporáneos. Más a favor, el osteosarcoma aparece a una edad menor en niñas que en niños, correspondiendo con la edad ósea más avanzada y el brote de crecimiento adolescente más temprano en mujeres, mientras que el riesgo incrementado de osteosarcoma entre los hombre puede resultar de un volumen mayor de hueso formado durante un periodo de crecimiento más prolongado.

Existe una preferencia hacia las porciones metafisiarias de los huesos con mayor tasa de crecimiento en adolescentes y los tumores humerales tienden a ocurrir en personas más jóvenes que los tumores de fémur y tibia, lo que corresponde a un brote de crecimiento humeral. Una explicación podría ser que las células de crecimiento rápido pueden ser particularmente susceptibles a agentes oncogénicos y errores mitóticos los cuales conducen a la transformación neoplásica, Sin embargo, debe reconocerse que el osteosarcoma aparece en muchos pacientes bien antes y mucho después del brote de crecimiento adolescente.

Se ha documentado a la radiación como un factor etiológico, encontrándose implicado en aproximadamente el 3% de los osteosarcomas. Se observa una incidencia incrementada en pacientes con una sobrevida suficiente tras la radiación primaria para desarrollar esta complicación. El intervalo entre la radiación y la aparición del osteosarcoma oscila entre los 4 y más de 40 años (media 12-16 años). También se ha asociado al osteosarcoma con el uso de radio 224 intravenoso y Thorotrast (medio de contraste diagnóstico). La exposición a agentes alquilantes también puede contribuir al desarrollo.

Aproximadamente 2% de los pacientes con enfermedad de Paget desarrollan osteosarcoma. Los casos en pacientes mayores de 40 años, se asocian casi de manera exclusiva a condiciones premalignas. Otras condiciones asociadas con un incremento en el riesgo de desarrollo de osteosarcoma son los osteocondromas solitarios o múltiples,

endocondroma solitario o endocondromatosis (enfermedad de Ollier), exostosis múltiples hereditarias, displasia fibrosa, osteomielitis crónica, zonas de infarto óseo y sitios de implante metálico para condiciones benignas,

La incidencia del osteosarcoma incrementa en aquellas enfermedades hereditarias bien definidas asociadas con alteraciones de genes tumor supresor de la línea germinal. De hecho, la predisposición genética de esta enfermedad se encuentra en pacientes con retinoblastoma (mutación de la línea germinal por el gen RB1 del retinoblastoma en el cromosoma 13q14), en ellos el osteosarcoma se presenta 2000 veces más frecuente en el cráneo tras la radicación y 500 veces más frecuente en extremidades en comparación con lo esperado con la población en general⁷. El síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones de la línea germinal por el gen p53) se asocia con un incremento del riesgo en 15 veces. Los síndromes de Rothmund-Thomson, Bloom y Werner (progeria adulta) también se asocian a incremento de riesgo.

CUADRO CLINICO

La manera más frecuente de presentarse es con dolor localizado e inflamación del área afectada, con los sitios más comunes en orden descendente: hueso metafisiario del fémur distal, tibia proximal y húmero proximal. A pesar de que en muchas ocasiones se asocia a un traumatismo directo, no existe evidencia para aceptar dicha suposición. Inicialmente el dolor se presenta con la actividad, sin embargo progresa a dolor en reposo y nocturno. De manera típica se exacerba a la palpación. Es considerado de manera errónea inicialmente como dolores de crecimiento. La media de aparición de la sintomatología es de 4 meses previo al diagnóstico¹⁵.

El dato pivote en la mayoría de los casos es una masa en crecimiento, con localización ya comentada, profundidad, tamaño, características de la piel, que puede determinarse a través del examen físico, así como la evaluación neurovascular de la zona, ya que en muchos casos la afección a este nivel se presenta ya en casos avanzados.⁵

Los síntomas sistémicos como la fiebre y pérdida ponderal son raros. Los exámenes de laboratorio muestran escasa utilidad con excepción de la fosfatasa alcalina, la cual puede incrementar hasta en el 40% de los casos y la lactato deshidrogenasa (DHL), que se eleva en el 30%. Incluso se ha correlacionado un nivel normal de fosfatasa alcalina previo al tratamiento con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (67% vs el 54%), así como un período mayor para recurrencia (25 vs 18 meses). Se sugiere que la DHL también representa un factor pronóstico observándose una elevación importante relacionada con un mal pronóstico.

Aproximadamente del 10-20% de los pacientes presentan evidencia de metástasis macroscópica y el 80%, evidencia de enfermedad metastásica microscópica.

IMAGENOLOGIA

Los rayos X resultan la primera opción como estudio complementario en un paciente con dolor prolongado inexplicable y en la mayoría de los casos revelará una lesión maligna. El retraso prolongado en el diagnóstico muchas veces se asocia con la falta de obtención de una placa.⁵

La resonancia magnética representa mayor utilidad tras una radiografía, ya que permite analizar el grado de afección ósea, su localización exacta y la proximidad con estructuras neurovasculares cercanas, determinando así el grado de malignidad, así como la necesidad de toma de biopsia. Además de la utilidad determinante en la estadificación del tumor, indicándose entonces una resonancia magnética con gadolinio, y un enfoque en el hueso afectado, para determinar la extensión de la masa externa, así como la lesión intramedular. Este estudio representa actualmente un incremento en la capacidad del cirujano para llevar a cabo la resección quirúrgica libre de bordes.

La tomografía computada torácica con ventana pulmonar debe ser considerada en busca de metástasis. El escaneo óseo con radionucleótidos, con difosfato de metileno marcado con tecnecio 99m, define la extensión del tumor primario y su captación se marcará de manera tenue, más allá de los límites tumorales, ayudando a definir el margen de seguridad en la planeación quirúrgica. También es útil en la detección de lesiones alternas en el mismo hueso afectado, así como metástasis óseas distantes.

BIOPSIA

La biopsia es el estándar de oro en el diagnóstico del osteosarcoma. Inicialmente los métodos empleados para su obtención era a través de la aguja o bien con técnicas abiertas. Actualmente se utiliza una aspiración ósea con aguja y solamente sin esta es no concluyente, se podría realizar una técnica abierta. Cualquier técnica debe hacer hincapié en la hemostasia la cual es de crucial importancia, e inclusive se indica al paciente inmovilizar la extremidad por algunas semanas para disminuir el riesgo de un hematoma que incluya células malignas⁵.

METASTASIS

Una característica definitiva del osteosarcoma es el alto grado de metástasis resultante del tumor primario que se disemina vía hematogéna hacia sitios lejanos¹. A pesar del uso de múltiples agentes, así como de diferente tipo, antes y después del tratamiento quirúrgico, un gran porcentaje de defunciones ocurren de manera secundaria a las metástasis. El sitio más común de metástasis es el pulmón. De acuerdo a lo reportado, antes del uso de quimioterapia, muchos pacientes presentaban mejoría del tumor primario, sobre todo tras la amputación, sin embargo el 85% de los pacientes presentaba metástasis, lo cual sugiere que la diseminación microscópica durante el tiempo de presentación.

La aparición de metástasis visibles puede ocurrir durante los meses de aparente inactividad tumoral, lo cual aún es poco comprendido en el osteosarcoma, intentando buscar el sitio de almacenamiento de dichas células tumorales. Existe una hipótesis que sostiene que dichas células se alojan en la médula ósea, de ser así, las células tumorales se diseminarían del tumor primario durante la formación del mismo hacia la médula ósea¹, dichas células se mantendrían en la médula en el periodo de inactividad y posteriormente emergerían y colonizarían sitios secundarios distantes tras pasar el periodo de latencia, esta hipótesis se sustenta en el presunto origen de las células troncales mesenquimales que originan el sarcoma y su habilidad de invadir médula ósea.

Una vez establecidas las metástasis, resulta muy difícil su manejo, inclusive a diferencia de otro tipo de cáncer, la resección pulmonar se convierte en la segunda línea de tratamiento, dicha metastectomía se asocia a tasas de supervivencia a 5 años del 40% de los pacientes¹. Desafortunadamente, la recurrencia de las metástasis requerirá manejo sistémico, presentando resistencia a la quimioterapia además de cierta protección de las células dentro del microambiente pulmonar.

ESTADIFICACION

La celularidad es el criterio más importante para la estadificación histológica. En general, un tumor más celular, presenta un grado mayor. La irregularidad de los contornos nucleares, alargamiento e hiper cromasia del núcleo se correlacionan con el grado. Las características mitóticas y la necrosis, son características de utilidad en la graduación.

La estadificación incorpora el grado de diferenciación, así como la dispersión local y distante, en vías de estimar un pronóstico para el paciente. El sistema de estaificación universal TNM no es muy utilizado en los sarcomas debido a la poca frecuencia de las metástasis linfáticas. El sistema más empleado para el estadizaje formal es el sistema Enneking. Basado en el grado del tumor (G), la extensión del tumor primario (T), y la metástasis a nódulos linfáticos regionales u otros órganos (M).

De acuerdo al grado se dividen en bajo grado (G1) y alto grado (G2). La extensión del tumor primario se realiza según su localización en intracompartimental (T1), equivalente a limitado a un sitio, o extracompartimental (T2), refiriéndose a extensión a sitios cercanos, Los tumores que no han infiltrado nódulos linfáticos u otros órganos, son considerados como M0, mientras los diseminados M1. La combinación de estos factores nos hablará de la estadificación.

Tabla 1. Estadificación del tumor (Modificado EURAMOS)

Etapa	Grado	Tumor	Metástasis
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
IIIA	G1 o G2	T1	M1
IIIB	G1 o G2	T2	M1

En resumen, los tumores de bajo grado se encuentran en etapa I, los tumores de alto grado serán etapa II y los tumores metastásicos (a pesar del grado) serán etapa III.

El osteosarcoma puede ser localizado o metastásico. Los tumores localizados se limitan al hueso de origen, a pesar de que los locales no cuentan con metástasis, puede ser evidente infiltración dentro del mismo hueso considerándolo como factor de mal pronóstico. La evidencia radiológica de depósitos metastásicos tumorales en el pulmón, o en otros huesos y sitios más distantes se encuentra en el 15 al 20% de los pacientes al

diagnóstico; del 85 al 90% de las enfermedades metastásicas se encuentran en pulmón. El segundo sitio de metástasis más común es otro hueso.

TRATAMIENTO

Definitivamente el avance que ha existido en los últimos 30 años ha logrado un progreso en el tratamiento de los tumores óseos malignos, en especial, en este tipo de tumor, es importante el tratamiento multidisciplinario, abarcando la oncológica, ortopédica, psicológica y de rehabilitación.

De manera inicial, la quimioterapia adyuvante era la opción que se ofrecía, encontrando mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad, sin embargo en la década de los 80, Rosen introdujo el concepto de quimioterapia neoadyuvante, es decir antes del evento quirúrgico⁷. Actualmente se utilizan ambos esquemas, en promedio cuatro ciclos prequirúrgicos y 8 posteriores al evento con la finalidad de asegurarse de eliminar los restos del tumor. Los principales agentes activos que se aplican desde hace varios años y a nivel internacional y en el país son el cisplatino, etopósido, doxorubicina, altas dosis de metrotexate e ifosfamida. Sin embargo, aún no existe un consenso sobre algún régimen exclusivo.

Los medicamentos empleados son la ciclofosfamida, vincristina, melfalan, adriamicina (doxorubicina), metrotexate, cisplatino, decarbazina, bleomicina, dactinomicina, actinomicina y rescates con leucovorin. Actualmente se están estudiando otros medicamentos como el tripéptido de muramil e inhibidores de rapamicina.

Dicho tratamiento favorece la reducción del tumor, además por medio de la recalcificación limita su extensión y permite llevar a cabo una cirugía de preservación, conservando el miembro afectado, incrementando así la posibilidad de una recuperación motriz. Asimismo, el grado de necrosis se convierte en factor pronóstico, considerándose un tratamiento exitoso al alcanzar el 98%.

Actualmente, un protocolo de estudio (INTERGROUP TRIAL), llevando el estudio EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study), ha sido aceptado por diversos grupos de estudio europeos, y norteamericanos (North American Children's Oncology Group (COG), German-Austrian-Swiss Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), the European Osteosarcoma Intergroup (EOI) and the Scandinavian Sarcoma Group (SSG)].). EURAMOS-1 se encuentra en fase III, estudio aleatorizado controlado de grupos en paralelo con la intención de optimizar el tratamiento para pacientes con osteosarcoma.

La finalidad del EURAMOS-1 es investigar qué tan factible es mejorar el pronóstico para buenos y malos respondedores a través de la adición de agentes extras en el esquema de tratamiento post quirúrgico. Todos los pacientes deben recibir 10 semanas de quimioterapia con MAP (Metrotexate, doxorubicina –adriamicina- y cisplatino), continuando con intervención quirúrgica para reseca el tumor primario. Los pobres respondedores (con más del 10% de tumor viable) serán sometidos a MAP por 18 semanas y MAPinf, que consiste en 18 semanas de MAP, seguidas de terapia de mantenimiento con interferón alfa, el cual se continúa hasta 2 años, tras el diagnóstico.

Otra opción de tratamiento es la terapia con samarium- 153-EDTMP de alta actividad, seguido de trasplante autólogo de células troncales de sangre periférica, como opción terapéutica en el osteosarcoma irresecable.⁴³

El pilar principal del tratamiento lo constituye la cirugía, al considerarse una neoplasia resistente a la radioterapia. El tipo de intervención se determina de acuerdo al tipo de tumor, a su localización y la extensión de la enfermedad, aunque como ya se mencionó se requiere un esquema de quimioterapia neoadyuvante. Esto ha constituido también un cambio para el tratamiento cuya finalidad actual es la preservación de la extremidad, el procedimiento a realizar, amputación, resección, reconstrucción, depende de la edad el paciente, de la localización del tumor, el compromiso de las estructuras neovasculares y de la presencia o ausencia de fractura patológica antes o durante la inducción de la quimioterapia neoadyuvante⁷, inclusive se ha observado un incremento en las metástasis pulmonares al presentarse fractura.

La remoción quirúrgica completa con una amplia resección es lo deseable para todos los pacientes. De acuerdo a la escala de Enneking, una resección radical abarca la remoción de todo el tumor, y la pseudocápsula, rodeada de tejido sano. Una resección marginal se define como la remoción del tumor en bloque, con resección a través de la pseudo cápsula, en este caso, la enfermedad residual microscópica es probable. Una resección intralesional con apertura del tumor transquirúrgica, un campo contaminado o bien enfermedad residual tanto microscópica como macroscópica, debe ser evitada. El canal de biopsia debe ser completamente incluido en el espécimen quirúrgico. Existen diferentes reportes que describen una mejoría significativa con el control local (96% vs 88%, $P= 0.045$) y la sobrevida libre de enfermedad (60% vs. 40.1%, $P < 0.05$) para pacientes con márgenes adecuados en comparación con aquellos con márgenes inadecuados.⁴³

Aunado a la baja radiosensibilidad del osteosarcoma, la radioterapia no juega un papel en el tratamiento multimodal. Sin embargo, existen algunas situaciones donde el uso es benéfico. La radioterapia no está indicada como primera línea de tratamiento, excepto para lesiones inaccesibles o si el paciente se rehúsa a la cirugía. La radiación no debe exceder los 66 Gy en dichos casos. La terapia postquirúrgica se recomienda a 60 Gy para eliminar la enfermedad microscópica residual.

PRONÓSTICO

El factor más confiable e importante en cuanto a pronóstico es la detección de la enfermedad metastásica y el tiempo de presentación, lo que refleja una disminución de la sobrevida del 70% hasta el 20%, dependiendo del caso. La enfermedad pulmonar metastásica tiene un mejor pronóstico que la ósea o metástasis aisladas. Los pacientes con enfermedad pulmonar, con menos de 3 nódulos al diagnóstico, enfermedad unilateral, pueden tener mayor sobrevida, al tener mayor probabilidad de resección quirúrgica completa. La sobrevida a 5 años incrementa si la necrosis tumoral es mayor al 98%, así como un intervalo de sobrevida libre de enfermedad mayor a un año, a pesar de los números de nódulos. Los pacientes con incremento en tamaño tumoral progresivo con tratamiento sistémico o con enfermedad recurrente presentan menos del 20% de sobrevida. Otros factores pronóstico incluyen elevación de DHL y el grado de necrosis tumoral de Huvos, seguido de la resección tumoral y quimioterapia adyuvante.

Algunas fuentes señalan ausencia de cambios significativos en la sobrevida libre de enfermedad a pesar del tratamiento adyuvante, atribuyéndolo a que la escala de estadificación de Huvos describe la respuesta tumoral a la quimioterapia y no es un indicador de la respuesta sistémica y más aún la manipulación de quimioterapia para incrementar la necrosis local no necesariamente incrementa la sobrevida del paciente.

A pesar de la terapia con múltiples agentes quimioterapéuticos y la resección quirúrgica, el 30% de los pacientes con enfermedad localizada y hasta el 80% de los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico (metástasis pulmonares en la mayoría de los casos) presentarán recaída.

Estudios recientes que evalúan los regímenes de tratamiento entre los años 1980 y 1990, con agentes quimioterapéuticos citotóxicos estándar, han mostrado que los rangos de sobrevida para los pacientes con osteosarcoma no metastásico ha alcanzado aproximadamente entre el 60 y 70%.

Justificación

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Es importante determinar cuál de los tratamientos utilizados en osteosarcoma durante un periodo de 10 años dió más altos porcentajes de SG y SLE con la finalidad de conocerlo y determinar si se continúa el mismo tratamiento o se cambia la modalidad de este.

Sobrevida o supervivencia (SG), equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Su estudio puede hacerse de forma global o en relación con parámetros específicos (grupos étnicos, sexo, raza, localización tumoral, tipos de tratamientos, etcétera) en un período de tiempo determinado. Las cifras de SG pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a partir del inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo. Por regla general, se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia.

Con Intervalo Libre de Enfermedad, de Eventos, o simplemente ILE, nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Este, igual que la sobrevida puede medirse de forma global o en relación con los parámetros señalados. Tanto la SG como el SLE se expresan en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales de días, semanas, meses o años, pero se prefiere para darle valor a cualquier estudio, utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años.³⁰

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con osteosarcoma en el servicio de oncología de centro médico la raza ?

HIPOTESIS GENERAL

El uso de drogas similares a las del protocolo EURAMOS para el tratamiento del osteosarcoma es el que brinda más SG y SLE.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con osteosarcoma en el periodo comprendido del 2001 al 2011.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar la SG y SLE de pacientes pediátricos diagnosticados con osteosarcoma y tratados con drogas similares al protocolo EURAMOS con otros tratamientos de quimioterapia utilizados.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrolló el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de diciembre del 2012 a agosto del 2013.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2001 al 2011.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma en el periodo comprendido de enero del 2001 a diciembre del 2011.

b) Criterios de exclusión: Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

c) Criterios de eliminación: Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo

comprendido entre 2001 al 2011 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con osteosarcoma incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2001 al 2011.

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon, se comparó si existe significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien establecer cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes

ASPECTOS ETICOS

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se determinó la SG y SLE de niños con osteosarcoma y se comparó cuál tipo de tratamiento citotóxico ofrece mayor SG y SLE.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer (osteosarcoma) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2001 a diciembre del 2011.

RECURSOS MATERIALES:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

MATERIAL Y METODOS

La muestra se obtuvo a través de una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los niños ingresados con el diagnóstico de osteosarcoma en el periodo comprendió de 2001 al 2011; las variables consideradas fueron: Edad, sexo, localización del tumor, presencia o no de metástasis, histología, porcentaje de necrosis reportado por histología y sobrevida.

Los pacientes fueron estudiados con radiografía posterior-anterior (PA) y lateral de tórax, huesos largos, tomografía computada y resonancia magnética de la extremidad afectada, así como tomografía computada de tórax. Dentro de los exámenes de laboratorio se incluyeron biometría hemática completa; urea, creatinina, examen general de orina, depuración de creatinina en 24hrs, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.³¹

Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con osteosarcoma en el periodo 2001-2011 en CMN La Raza

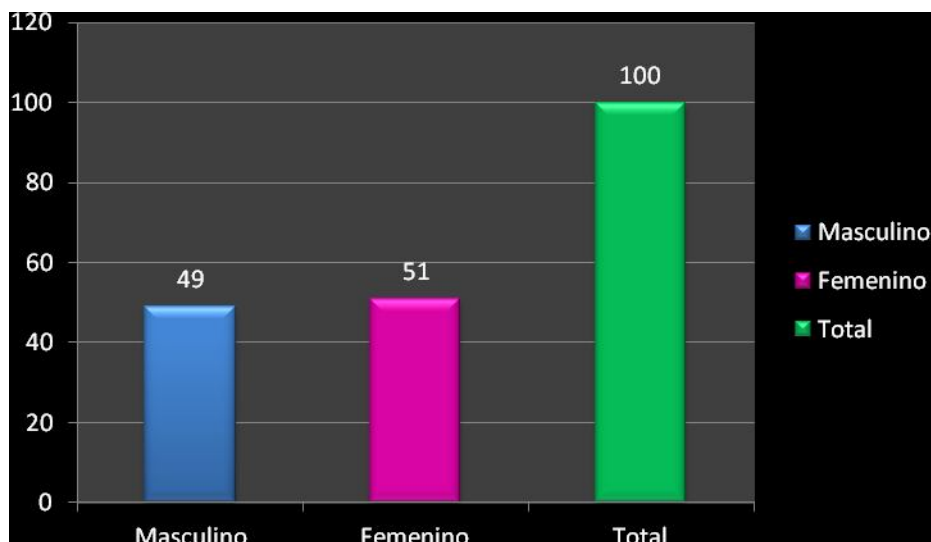
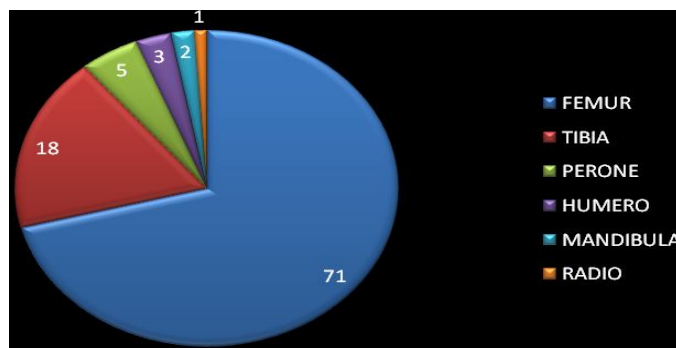


Figura 2. Localización de Osteosarcoma por hueso afectado



La edad media de presentación de la enfermedad en los pacientes fue de 12 años y 0.8 meses, fueron 49 hombres y 51 mujeres (**Figura 1**), 71 casos fueron osteosarcomas localizados en fémur, 18 en tibia, 5 en peroné, 3 en húmero, 2 en mandíbula y 1 en radio (**Figura 2**). 62 de los pacientes ingresaron sin metástasis al diagnóstico y 38 ingresaron con metástasis, siendo 21 casos con metástasis bilaterales y 17 unilaterales (**Tabla 1**). La histología reportada al momento de la biopsia fue: Osteosarcoma osteoblástico en 68 casos, histología mixta (telangectásico mas otro componente) en 14 casos, controblástico 11 casos y fibroblástico en 7 casos. (**Tabla 2**).

Presencia de metástasis al diagnóstico	
Sin metástasis	62
Con metastasis	38
**Bilaterales	21
**Unilaterales	17

Tabla 2. Estirpe histológico	
Osteoblástico	68
Mixto	14
Condroblástico	11
Fibroblástico	7

Quimioterapia neoadyuvante

Al confirmar el diagnóstico histopatológico por biopsia abierta los pacientes, recibieron quimioterapia neoadyuvante consistente en cisplatino 120mg/m² de SC, epirrubicina 50 mg/m² de SC o doxorubicina liposomal pegilada a 40 a 60 m²SC, previa hiperhidratación del paciente, alterno con dosis altas de metotrexate 12gr/m² (MAP protocolo EURAMOS). La cirugía definitiva se llevó a cabo después de haber recibido cuatro ciclos de quimioterapia con MAP. Para evaluar la respuesta a la quimioterapia se tomaron los siguientes aspectos: 1) Disminución del dolor, 2) Reducción del tamaño del tumor (clínico y radiológico), 3) Necrosis tumoral valorada histológicamente después de la cirugía definitiva y de acuerdo a los criterios de Huvos y Rosen.

En el tratamiento, la quimioterapia neoadyuvante intravenosa con cisplatino con epirrubicina en 7 pacientes y cisplatino doxorubicina liposomal pegilada fue administrada en 23 pacientes, cisplatino-adriamicina alterno con dosis altas de metotrexate (MAP) similar al protocolo EURAMOS fue administrada en 21 pacientes, CISCA II (cisplatino 120mg/m², ciclofosfamida 1000mg/m², y epirrubicina 60mg/m²) fue administrada en 47 pacientes y la combinación de CISCA II con dosis altas de metotrexate en 2 pacientes.

Posteriormente, tras la neoadyuvancia a los pacientes se les realizó cirugía: Resección en bloque con preservación a 51, amputación a 34, desarticulación 12 y a 3 pacientes no se les realizo cirugía porque fallecieron por progresión de la enfermedad (**Tabla 3**)

Tabla 3. Tipo de cirugía	
Preservación	51
Amputación	34
Desarticulación	12
Ninguna	3

Los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria de dos a cuatro semanas después de la cirugía con: MAP (metotrexate, adriamicina o epirubicina y cisplatino) si el porcentaje de necrosis reportado histológicamente estaba arriba del 95%, pero si este reportaba un porcentaje de necrosis menor al 95% se trataron con MAPIE (metotrexate, adriamicina o epirubicina, cisplatino más ifosfamida y etoposido). Los ciclos fueron administrados cada 2 semanas cuando se administraba metotrexate a 12 gr/m²SC y cada 4 semanas cuando se administraba cisplatino-doxorrubicina o cisplatino-epirubicina o bien cuando se administraba ifosfamida y etoposido, hasta completar las 36 semanas de la adyuvancia.

RESULTADOS

La edad media de presentación de la enfermedad fue de 12.8 años, 49 hombres y 51 mujeres, 71 casos osteosarcomas localizados en fémur, 18 en tibia, 5 en peroné, 3 en húmero, 2 en mandíbula y 1 en radio, 62 ingresaron sin metástasis al diagnóstico y 38 con metástasis, siendo 21 con metástasis bilaterales y 17 unilaterales. La histología reportada fue: Osteosarcoma osteoblástico 68 casos, histología mixta (telangectásico mas otro componente: 14), controblástico 11 y fibroblástico en 7.

Los pacientes que recibieron quimioterapia con drogas similares al protocolo EURAMOS fueron 21, (en neoadyuvancia con MAP 21 y en adyuvancia: MAP 3 y MAPIE 18) de los cuales murieron 4, con una sobrevida global del 81% y un tiempo de seguimiento de 2.5 años. Aquellos tratados con otro esquema de quimioterapia diferente al protocolo EURAMOS fueron 23 pacientes, 6 murieron con una sobrevida del 73.9% tiempo de seguimiento de 4.3 años, (7 recibieron en neoadyuvancia cisplatino más epirubicina y en adyuvancia MAP murieron 2 con una sobrevida del 71.4%, cisplatino doxorrubicina liposomal pegilada recibieron 23 pacientes murieron 6 sobrevida del 73.9%, la combinación de CISCA II alterno con dosis altas de metotrexate en 2 pacientes y con CISCA II 47 pacientes 18 murieron sobrevida del 63.3% . (Tabla 4)

Tabla 4. Resumen de casos con metástasis y quimioterapia neoadyuvante					
Qt Neoadyuvante	TAC tórax	Pacientes	Muertos	Vivos	Porcentaje
Otro	Negativa	17	4	13	76.5%
	Mets unilateral	5	1	4	80.0%
	Mets bilateral	1	1	0	0.0%
	Total	23	6	17	73.9%
EURAMOS	Negativa	10	1	9	90.0%

	Mets unilateral	7	0	7	100.0%
	Mets bilateral	4	3	1	25.0%
	Total	21	4	17	81.0%
CISCA+ICE	Negativa	30	6	24	80.0%
	Mets unilateral	4	2	2	50.0%
	Mets bilateral	15	10	5	33.3%
	Total	49	18	31	63.3%
CIS+EPI+MAP	Negativa	5	0	5	100.0%
	Mets unilateral	1	1	0	0.0%
	Mets bilateral	1	1	0	0.0%
	Total	7	2	5	71.4%
Total	Total	100	30	70	70.0%

Los que fueron tratados con Cisplatino Epirrubicina en neoadyuvancia y en adyuvancia MAP fueron 7 de los cuales murieron 2, con una sobrevida de 71.4% y 3.9 años de seguimiento. Los pacientes que recibieron CISCA II en neoadyuvancia (cisplatino 120mg/m², ciclofosfamida 1000mg/m², y epirrubicina 60mg/m²) e ICE en adyuvancia fueron 49 de los cuales murieron 18 con una sobrevida de 63.3% y un tiempo de seguimiento de 4.1 años. En 6 casos no se dió adyuvancia porque fallecieron antes de recibirla. **(Tabla 5)**

Tabla 5. Esquema de quimioterapia: neoadyuvancia y adyuvancia

Qt_neo y adyuv	Paciente	Muerto	Sobrevida	
			Vivo	Porcentaje
Otro	23	6	17	73.9%
Con EURAMOS	21	4	17	81.0%
CISCA II / ICE	49	18	31	63.3%
CIS-EPI /MAP	7	2	5	71.4%
total	100	30	70	70.0%

QT neo y adyuvante	Tiempo estimado de seguimiento		
	Tiempo de Seguimiento en años	Intervalo de confianza 95%	
		mínimo	máximo
Otro	4.303	3.157	5.45
EURAMOS	2.511	2.076	2.947
CISCA+ICE	4.181	3.415	4.948

CIS- EPI+MAP	3.972	2.493	5.451
Total	4.398	3.838	4.958

Los pacientes que fueron pobres respondedores se les cambio el esquema de quimioterapia y esta se adoptó de acuerdo a lo que el paciente podía recibir sin producirle una toxicidad mayor, cabe resaltar que desde 2009 se usó el esquema MAP en neoadyuvancia y MAPIE en adyuvancia similar al protocolo EURAMOS, en este hospital.

Posterior a la neoadyuvancia se les realizo cirugía: Resección en bloque con preservación a 51, amputación a 34, desarticulación 12 y a 3 pacientes no se les realizo cirugía porque fallecieron por progresión de la enfermedad (**Tabla 6**).

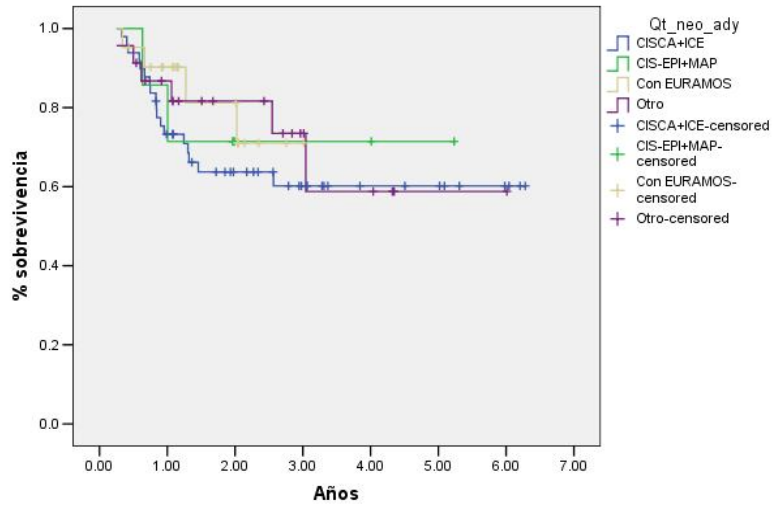
Tabla 6. Tipo de cirugía realizada				
Cirugía	Pacientes	Muertes	Sobrevivientes	Porcentaje
Resección en bloque con preservación	51	13	21	90.20%
Amputación	34	13	21	61.80%
Desarticulación	12	9	3	25%
Ninguna	3	3	0	0

El estado actual de estos pacientes es: vivos sin enfermedad 62(62%), vivos con enfermedad 8(8%) y muertos 30 (30 %). De los pacientes que tuvieron un Rosen y Huvos I fueron 47 de los 24 murieron, mientras los que tuvieron un Rosen y Huvos IV fueron solo 3 pacientes de los cuales todos vivieron.

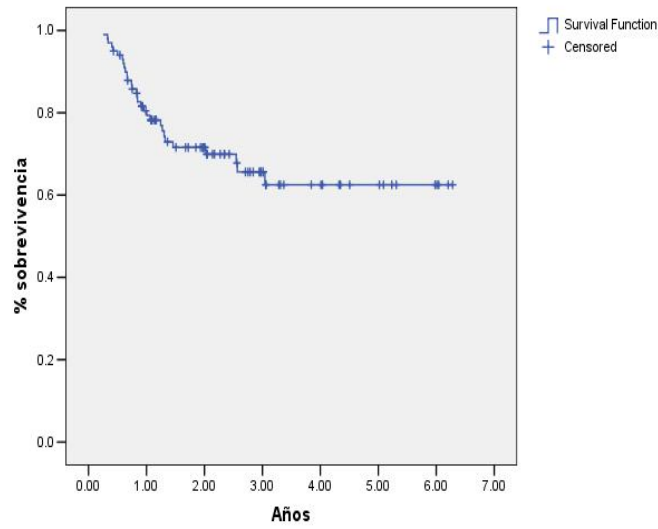
La sobrevida global es del 70% y 62% en un tiempo estimado de seguimiento de 2.5 y 4.3 años y la sobrevida libre de enfermedad del 70% y 62% en un tiempo de seguimiento de 2 y 4.4 años.

La mejor sobrevida fue para los pacientes con metástasis unilaterales tratados con EURAMOS mas metastectomia con sobrevida del 100%.La peor sobrevida fue aquella encontrada en pacientes con metástasis bilaterales 25 %.

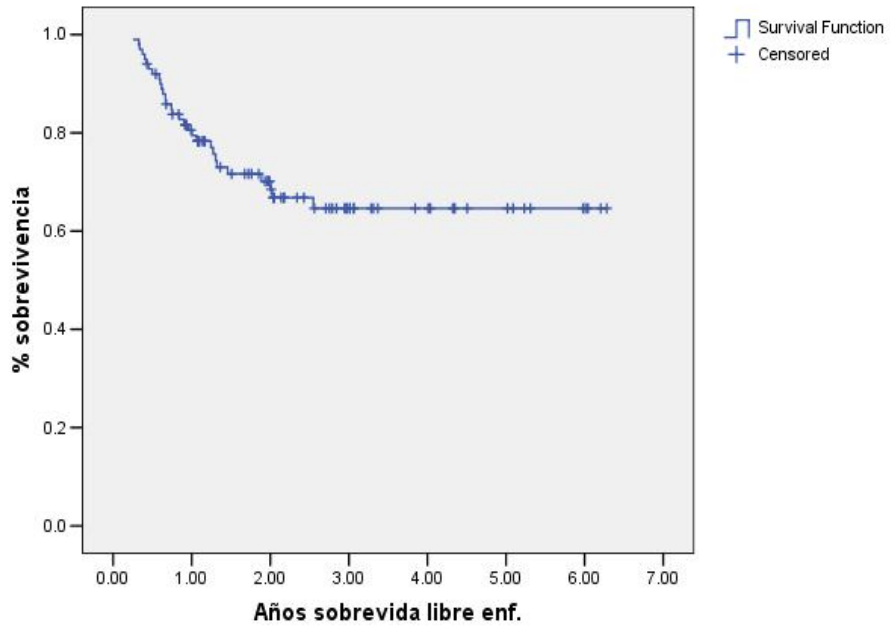
Sobrevivencia global por tipo de QT neoadyuvante



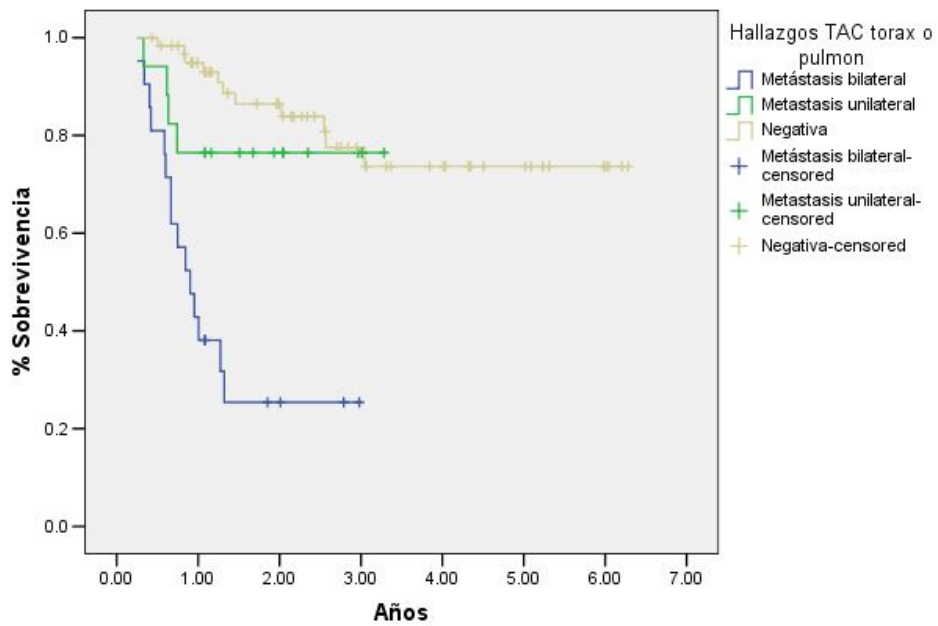
Sobrevivencia global



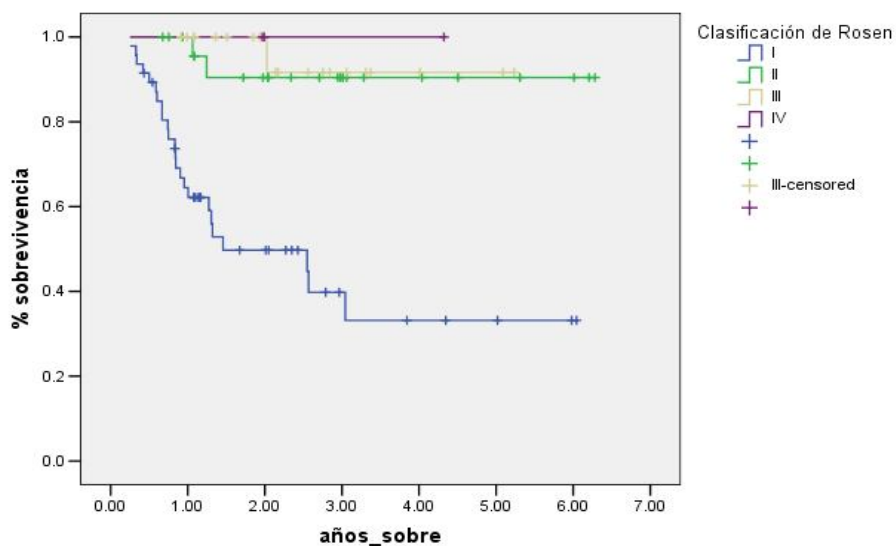
Sobrevivencia libre de enfermedad



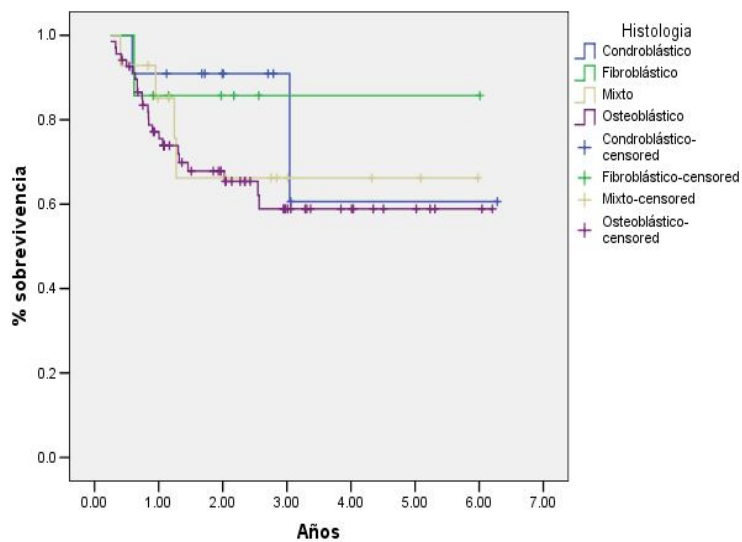
Sobrevivencia de acuerdo con la presencia de metástasis pulmonar



Sobrevivencia global de acuerdo a clasificacion de Rosen



Sobrevivencia por tipo de histologia



Sobrevivencia por tipo de histología

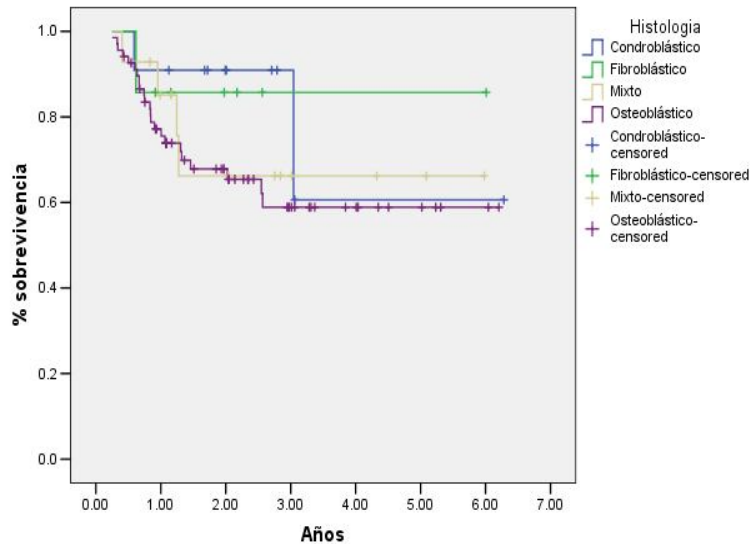


Tabla 7. Sobrevida de acuerdo al tipo de histología

Histología	Pacientes	Muertos	Sobrevida	
			Vivos	Porcentaje
Osteoblástico	68	23	45	66.2%
Condroblástico	11	2	9	81.8%
Fibroblástico	7	1	6	85.7%
Mixto	14	4	10	71.4%
total	100	30	70	70.0%

Hasta el momento, el mayor factor pronóstico independiente demostrado internacionalmente en osteosarcoma no metastásico es el grado histológico de respuesta del tumor primario a la quimioterapia neo adyuvante o pre quirúrgica, representada por los grados de respuesta de huvo y rosen, en donde las respuestas favorables correlacionan con los grados III y IV e indican una respuesta extensa o completa (90% o más) en el tumor primario, los resultados más desfavorables corresponde a los grados I y II, que indican mínima destrucción del tumor y tumor viable persistente. Estos grados de respuesta al tratamiento de quimioterapia son de gran importancia pronóstica y trascendencia, porque correlacionan directamente con los resultados del tratamiento y los porcentajes de supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes con osteosarcoma no metastásico. Con los regímenes actualmente disponibles sobreviven 60 a 70% de los pacientes con osteosarcoma no metastásico sin evidenciad de recurrencia mientras que en los osteosarcomas metastásicos sobreviven 40% de los pacientes.

Huvos y Rosen	pacientes	vivos		
			mueritos	Porcentaje
I	47	24	23	48.9%
II	25	2	23	92.0%
III	22	1	21	95.5%
IV	3	0	3	100.0%
Total	97	27	70	72.2%

DISCUSION

La sobrevida global para osteosarcoma en la literatura internacional es del 70%, muy similar a lo encontrado en nuestro hospital dentro de los 2.5 años de seguimiento, pero a mayor tiempo de seguimiento este porcentaje baja hasta el 62% porque los pacientes presentan de manera posterior metástasis pulmonares. Es de especial interés demostrar la sobrevida global alcanzada en 2.5 años de seguimiento en pacientes con osteosarcoma tratados con protocolo EURAMOS es del 81%, donde se refleja la importancia de la neoadyuvancia en el tratamiento de este tipo de tumor así como el inicio del tratamiento con dosis altas de metotrexate aunado a cisplatino y antraciclico (MAP), sin embargo será necesario hacer un seguimiento posterior más prolongado, así como también es importante señalar que 7 pacientes con metástasis unilaterales fueron tratados con protocolo EURAMOS mas metastectomia y a un tiempo de seguimiento de 2.5 años los 7 pacientes están vivos y sin enfermedad.

El uso de nuevas drogas como el muramyl tripeptido, podrá modificar esta sobrevida usado en adyuvancia en aquellos pacientes con osteosarcoma localizado, sin enfermedad metastasica pulmonar al diagnóstico con control total de la enfermedad macroscópica.

El gen receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), también conocido como *neu* y *c-erb-B2*, ayuda a controlar el crecimiento celular, su división y su reparación, recientes publicaciones han demostrado que la sobreexpresión de HER2/erbB2 también sucede en algunas otras neoplasias malignas no epiteliales, tales como el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing.^{32,33}

Algunos estudios han demostrado una alta incidencia (aproximadamente 40%) de la expresión de HER2 en osteosarcoma y han postulado el uso del anticuerpo monoclonal específico anti-HER2 en su tratamiento, pero la verdadera implicación pronostica del HER2 en esta neoplasia aún no ha sido bien determinada.³⁴ Mientras algunos autores han demostrado la correlación de la sobreexpresión del HER2/ erbB2 con enfermedad metastásica, pobre respuesta histológica y pobre sobrevida libre de enfermedad (SLE)^{35,36,37,38,39}

En la actualidad existe el tratzuzumab como inhibidor de HER2, en combinación con los otras drogas para el tratamiento del osteosarcoma metastasico aun sin diferencia estadística en la sobrevida de los grupos tratados con este fármaco comparado con los que no expresaron el HER2, sin embargo son necesarios estudios fase III.⁴⁰

CONCLUSIONES

En nuestro hospital y de acuerdo a la experiencia aquí reportada el esquema de quimioterapia que otorga mayor sobrevida a este tipo de pacientes es el EURAMOS, en los pacientes que tienen metástasis unilaterales la metastectomía y este protocolo de quimioterapia dan una sobrevida mayor a este tipo de pacientes, mientras que los pacientes que tienen metástasis pulmonares bilaterales el pronóstico es sombrío independientemente del esquema de quimioterapia utilizado por lo que deben de ser introducidas nuevas drogas al manejo de estos pacientes. ⁴¹

En nuestra sede, encontramos resultados satisfactorios en cuanto al tratamiento del osteosarcoma en comparación con la literatura mundial, por lo que se destaca la importancia de la realización de estudios similares para verificar la factibilidad de los tratamientos empleados en nuestro país, así como destacar los factores asociados en la sobrevida de los pacientes afectados, como en este caso el estirpe histológico, el papel determinante del tratamiento quirúrgico, así como la quimioterapia con neoadyuvancia y adyuvancia ya reportada de acuerdo a los tratamientos ya especificados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Gorlick R, Khanna C. Osteosarcoma. Journal of Bone and Mineral Research 2010. 684-91.
- 2.-Link MP, Eliber F. Osteosarcoma in Pizzo PA, Poplack DG(ed.). Principles and Practice of pediatric Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Co., 2003:241-866.
- 3.- Bielack, et al. Osteosarcoma: EMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 2009; 20 (4).
- 4.-Mirabelo, et al. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer 2009 April 1: 115 (7): 1531-1543.
- 5.-Lietman, S. Joyce, M. Bone sarcomas: Overview of management, with a focus on surgical treatment considerations, Cleveland Clinic Journal of Medicine: 2010, 77 (1). S9-12.
- 6.-Gemma, et al. Childhood cancer survival in Europe and the United States, Cancer 2002 October: 8 (95): 1767-1772.
- 7.-Cortés-R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento para pacientes pediátricos con osteosarcoma. Arch Inv Mat Inf 2010: II (2), p 60-66.
- 8.-Hayasi Y. Recent progress of molecular diagnosis in pediatric malignancies. Gan To Kagaku Ryoho 2003;30:215-25.
- 9.- Savitskaya YA, Rico-Martínez G, Linares-González LM, et al. Serum tumor markers in pediatric osteosarcoma: a summary review. Clin Sarcoma Res. 2012 Mar 23;2:9.
- 10.-Majó J. et al, Tratamiento del osteosarcoma. Revisión. Rev esp cir ortop traumatol. 2010; 54 (5): 329- 239.
- 11.- Kobys VL, Konovalenko VF, Repina NV, et al. Treatment of large osteosarcoma in children: new approach. Exp Oncol. 2013 Jun;35(2):105-8.
- 12.- Whelan J, Seddon B, Perisoglou M. Management of osteosarcoma. Curr Treat Options Oncol. 2006 Nov;7(6):444-55. Review.
- 13.- Bielack S, Kempf-Bielack B, Von Kalle T, et al. Controversies in childhood osteosarcoma. 2013 Apr;65(2):125-48.
- 14.-Marina N, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. The Oncologist 2204: 9 (4): 422-41.

- 15.-Geller D., Gorlick R. Osteosarcoma: A Review of Diagnosis, Management, and Treatment Strategies. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2010; 8 (10): 705
- 16.-Lin Tan, et al. Osteosarcoma Conventional treatment vs gene therapy. *Cancer biology and Therapy*; January 2009, 8: 2, 106-117 .
- 17.-Huh, et al. New treatment options for nonmetastatic osteosarcoma: focus on mifarmutide in adolescents. *Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults* 2012; 2, 1-6.
- 18.-Meyers, et al. Osteosarcoma: The Addition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy Improves Overall Survival – A Report From the Children’s Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (4) 633-638.
- 19.-Anninga JK et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: Where do we stand? *Eur J Cancer* 2011, Nov;47(16):2431-45.
- 20.-Rosen G, Murphy L, Huvos AG, Gutiérrez M, Marcove RC. Chemotherapy and block resection and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; 37: 1-11.
- 21.-Bacci G, Picci P, Ruggieri P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1990; 65: 2539-2553.
22. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: Study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol* 1998;16: 658-663.
- 23.-Meyers PA, Scheartz CL, Krailo M. Osteosarcoma: A randomized prospective trial of the addition of ifosfamide and/o muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high dose Methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004-2011
- 24.- Bonda-Shkedi E, Arush MW, Kaplinsky C, et al. The correlation between dose of folinic acid and neurotoxicity in children and adolescents treated for osteosarcoma with high-dose methotrexate (HDMTX): a neuropsychological and psychosocial study. The correlation between dose of folinic acid and neurotoxicity in children and adolescents treated for osteosarcoma with high-dose methotrexate (HDMTX): a neuropsychological and psychosocial study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 May;35(4):271-5.
- 25.-Rosen G, Marcove RC, Huvos AF et al. Primary osteogenic sarcoma: eight year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106:55.61.

- 26.- Muñoz A, Alfaro J, Pardo N, et al. Long-term results of the Spanish Protocol SO-95 for the treatment of non-metastatic high-grade osteosarcoma of the extremities in children. *Clin Transl Oncol*. 2009 Jun;11(6):387-92.
- 27.- Whelan J, Patterson D, Perisoglou M, Bielack S, Marina N, Smeland S, Bernstein M. The role of interferons in the treatment of osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):350-4.
- 28.- Buddingh EP, Ruslan SE, Berghuis D, Gelderblom H, Anninga JK, Hogendoorn PC, Egeler RM, Schilham MW, Lankester AC. Intact interferon signaling in peripheral blood leukocytes of high-grade osteosarcoma patients *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Jun;61(6):941-7.
- 29.-Guillon, et al. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. *BMC Cancer* 2011, 11: 407.
- 30.-Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma of an extremity. *N Engl J Med* 1988;318:1567-72.
- 31.- Nakamura T, Grimer RJ, Gaston CL, et al. The prognostic value of the serum level of C-reactive protein for the survival of patients with a primary sarcoma of bone. The prognostic value of the serum level of C-reactive protein for the survival of patients with a primary sarcoma of bone. *Bone Joint J*. 2013 Mar;95-B(3):411-8.
- 32.- Sampson VB, Gorlick R, Kamara D, Anders Kolb E. A review of targeted therapies evaluated by the pediatric preclinical testing program for osteosarcoma. *Front Oncol*. 2013 May 31;3:132.
- 33.- Miao J, Wu S, Peng Z, Tania M, Zhang C. MicroRNAs in osteosarcoma: diagnostic and therapeutic aspects. *Tumour Biol*. 2013 Jun 25.
- 34.- Zhou G, Shi X, Zhang J, Wu S, Zhao J. MicroRNAs in osteosarcoma: from biological players to clinical contributors, a review. *J Int Med Res*. 2013 Feb;41(1):1-12.
- 35.- Gorlick R, Huvos AG, Heller G, Aledo A, Beardsley GP, Healey JH, Meyers PA. Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2781-8.
- 36.- Tsai JY, Aviv H, Benevenia J, Chang VT, Patterson F, Aisner S, Hameed M. HER-2/neu and p53 in osteosarcoma: immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization analysis. *Cancer Invest*. 2004;22(1):16-24.

- 37.- Anninga JK, van de Vijver MJ, Cleton-Jansen AM, et al. Overexpression of the HER-2 oncogene does not play a role in high-grade osteosarcomas. *Eur J Cancer*. 2004 May;40(7):963-70.
- 38.- Somers GR, Ho M, Zielenska M, Squire JA, Thorner PS. HER2 amplification and overexpression is not present in pediatric osteosarcoma: a tissue microarray study. *Pediatr Dev Pathol*. 2005 Sep-Oct;8(5):525-32. Epub 2005 Oct 5.
- 39.- Zhou BG, Liu MY, Qiu XC, et al. A novel recombinant immunocasp-6 fusion gene specifically and efficiently suppresses HER2-overexpressing osteosarcoma. *Oncol Rep*. 2013 Jan;29(1):276-82.
- 40.- Ebb D, Meyers P, Grier H, Bernstein M, et al. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2545-51
- 41.- Berndt K, Campanile C, Muff R, Strehler E, Born W, Fuchs B. Evaluation of quercetin as a potential drug in osteosarcoma treatment. *Anticancer Res*. 2013 Apr;33(4):1297-306.
42. Guillon, et al. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. *BMC Cancer* 2011, 11: 407.
43. Bölling, T.; Harges, J.; Dirksen, U. Management of bone tumours in paediatric oncology. *Clinical Oncology* (2013) 19-26

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SOBREVIDA DE NIÑOS CON OSTEOSARCOMA EN CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE _____ FECHA DE NACIMIENTO _____
AFILIACION _____
EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLINICO:

LOCALIZACION: _____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico _____

TIPO DE BIOPSIA _____ TAC PULMONAR _____
RNM DE LA EXTREMIDAD _____
TIPO DE HISTOLOGIA: _____
ESTADIFICACION _____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA _____

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____
QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA: _____

Fecha 1era recaída	_____	zona	_____	esquema qt	_____	no ciclos	_____
Fecha 2da recaída	_____	zona	_____	esquema qt	_____	no ciclos	_____
Fecha 3era recaída	_____	zona	_____	esquema qt	_____	no ciclos	_____

TIPO DE TRATAMIENTO QUIRURGICO:

A) RESECCION EN BLOQUE CON PRESERVACION FECHA _____
B) AMPUTACION FECHA _____
C) DESARTICULACION FECHA _____

TOTAL DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA _____ FECHA ULTIMA QT _____
COMPLICACIONES SEC A LA QT _____

5.-ESTADO ACTUAL:FECHA DE LA ULTIMA CONSULTA O CONTROL _____

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN: A)QT ADYUVANTE B)QT PALIATIVA C)RECAIDA

C) ALTA POR: 1)vigilancia 2)muerto 3)abandono 4)egreso por edad.

MUERTO A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C) OTRO _____

Sobrevida global (fecha del diagnostico----fecha del último control)

Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnostico-----fecha recaídas)