



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESPECIALIDADES MÉDICAS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

RELACIÓN DE HALLAZGOS RADIOLOGICOS CON EL GRADO DE NECROSIS TUMORAL EN NIÑOS CON OSTEOSARCOMA
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA REVISIÓN DE 10 AÑOS

TESIS DE POSGRADO PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA EN PEDIATRIA

PRESENTA
YESSICA YULIANA GUERRERO TAPIA

TUTOR:
DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CO TUTOR:
DRA. ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDOSOLA
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DEL HOSPITAL DEL PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

COLABORADORES:
DRA. ROCÍO MÉNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DRA. GEORGINA SIORDIA REYES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

MÉXICO D.F MAYO 2014



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.

INDICE

| CONTENIDO | PAGINA |
|--|--------|
| RESUMEN | 2 |
| I. ANTECEDENTES | 3 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 7 |
| III. HIPOTESIS | 7 |
| IV. JUSTIFICACIÓN | 7 |
| V. OBJETIVOS | 7 |
| VI. MATERIAL Y METODO | 8 |
| a) Diseño del estudio | 8 |
| b) Universo de trabajo | 8 |
| c) Población de estudio | 8 |
| d) Criterios de inclusión | 8 |
| e) Criterios de exclusión | 8 |
| f) Criterios de eliminación | 9 |
| g) Operacionalización de las variables | 11 |
| h) Descripción general del método | 12 |
| i) Análisis de datos | 12 |
| VII. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS | 12 |
| VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | |
| 1. GRAFICA DE GANT | 13 |
| IX. RESULTADOS | 14 |
| X. DISCUSION | 17 |
| XI. CONCLUSIONES | 20 |
| XII. REFERENCIAS | 21 |

RESUMEN

Título: Relación de hallazgos radiológicos con el grado de necrosis tumoral en niños con osteosarcoma tratados con quimioterapia revisión de 10 años.

Autores: Yessica Yuliana Guerrero Tapia, Enrique López Aguilar, Ana Carolina Sepulveda Vildósola, Rocío Mendez, Georgina Siordia Reyes .

Introducción. El osteosarcoma representa aproximadamente 3.4% de todos los tipos de cáncer en la infancia. El tratamiento del osteosarcoma ha evolucionado desde la amputación o cirugía radical como única modalidad terapéutica en la década de los años 70 hasta la introducción de la quimioterapia, que permite los procedimientos para conservar la extremidad. Los protocolos basados en la aplicación de quimioterapia preoperatoria revelaron un factor pronóstico decisivo: el grado de necrosis tumoral en la pieza de resección quirúrgica. Los pacientes con más de un 90% de necrosis tumoral tienen un buen pronóstico. El interés por conocer la respuesta a la quimioterapia está reportado desde 1982, los métodos diagnósticos de fácil acceso como la radiografía han sido evaluados desde entonces sin embargo existen resultados contradictorios respecto a su utilidad.

Objetivo. Conocer la eficacia de la radiografía para detectar respuesta a tratamiento en pacientes con Osteosarcoma tratados con quimioterapia.

Pacientes, materiales y métodos. Se realizó un estudio de prueba diagnóstica en el que se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma que recibieron tratamiento con quimioterapia. Se revisó expediente clínico, radiológico e histopatológico, se realizó un análisis univariado para evaluar la forma y distribución de las variables, en las imágenes radiológicas al diagnóstico y posteriores a la quimioterapia neoadyuvante se evaluó el tamaño tumoral, la invasión a tejidos blandos, reacción perióstica y esclerosis como datos de respuesta radiológica y se correlacionaron con el grado de necrosis tumoral reportado por patología. Se realizó el análisis de sensibilidad y especificidad, valores predictivos y pruebas de verisimilitud para conocer la validez de la prueba.

Resultados: se analizaron 30 pacientes que cumplían con expediente clínico, radiológico e histopatológico completo en el periodo de estudio. La distribución por sexo fue de 13 mujeres contra 17 hombre (43.33 vs 56.67% respectivamente). El rango de edad de 7 a 15 años con una mediana de 12 años. La localización más frecuente fue en fémur con 18 pacientes (60%). El tipo histológico más común fue el osteoblástico con 24 casos (79.99%). La presencia de metástasis al diagnóstico se encontró en 17 pacientes (56.67%). La sensibilidad y especificidad de la radiografía como método para conocer la respuesta a tratamiento fue de 66.66%, con un valor predictivo positivo de 46.15% y valor predictivo negativo de 82.35%

Conclusiones: Los datos de respuesta radiológica más frecuentemente encontrados posteriores a la quimioterapia neoadyuvante fueron la presencia de esclerosis y la disminución del involucro a tejidos blandos, ambos presentaron relación con los casos de respuesta histológica con valor estadísticamente significativo ($p=0.048$ y $p= 0.031$) respectivamente. El resto de hallazgos radiológicos no fueron significativos. En nuestro estudio, la radiografía resultó ser un mal test para valorar la respuesta a quimioterapia.

RELACIÓN DE LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS CON EL GRADO DE NECROSIS EN NIÑOS CON OSTEOSARCOMA TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA

ANTECEDENTES

El osteosarcoma representa aproximadamente 3.4% de todos los tipos de cáncer en la infancia. En los adolescentes, es el tercer tipo más común de cáncer después de las leucemias y los linfomas. Es el tumor óseo primario maligno más frecuente en pediatría representando 56% de los casos. En Estados Unidos se reporta una presentación de 900 casos al año ⁽¹⁾. En México (2002) se reporta que de los niños y adolescentes derechohabientes del IMSS el 74% de los casos identificados con un tumor óseo presentaron osteosarcoma ⁽²⁾. Esta neoplasia se presenta frecuentemente en la segunda década de la vida, entre los 10 y 15 años. La enfermedad es casi dos veces más frecuente en los hombres que en mujeres y es más común en la raza negra que en la blanca ^(1,2,3).

En el Registro Americano del Sarcoma Óseo se describe que hay dos grandes grupos de tumores óseos: los benignos y los malignos. Los malignos pueden ser primarios y secundarios. Los tumores malignos primarios más frecuentes son el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing ⁽²⁾. El osteosarcoma o sarcoma osteogénico es un tumor óseo maligno que se origina en las células óseas y se asienta sobre la metáfisis de los huesos largos y de crecimiento más rápido, en especial el extremo distal del fémur, el extremo proximal de la tibia y el extremo proximal del húmero. El osteosarcoma clásico se define como un sarcoma maligno de células falciformes, caracterizado porque produce matriz osteoide ⁽³⁾.

La causa del osteosarcoma aún no se conoce sin embargo se han realizado algunas asociaciones: los pacientes con retinoblastoma y síndrome de Li Fraumeni están predispuestos más que la población normal. En diversos estudios se ha encontrado una mutación del gen RB en el cromosoma 13q en el 60-75% de los osteosarcomas y mutaciones del gen p53 en el cromosoma 17 en al menos 30-50% de los casos. Se encuentra documentado que la exposición a radiaciones constituye un factor de riesgo para el osteosarcoma hasta en el 3% de los casos. Otro factor de riesgo comentado es la enfermedad de Paget con una incidencia de transformación maligna en aproximadamente 1% de los casos ^(1,2,3).

Se conocen 4 variantes histológicas ⁽⁴⁾:

Osteosarcoma osteoblástico: altamente maligno, es la variante más frecuente, constituyendo el 80% de todos los casos de Osteosarcoma.

Osteosarcoma condroblástico: Representa el 1-2% de todos los osteosarcomas en el Registro de Tumores Óseos.

Osteosarcoma hemorrágico o telangiectásico: representa menos del 4% de todos los casos de osteosarcoma.

Osteosarcoma de células pequeñas: representa tan sólo el 1,5% de los casos del Registro de Tumores Óseos.

La mayoría de los pacientes presenta dolor como síntoma principal y aumento de volumen en la región afectada. El dolor es al comienzo de la enfermedad intermitente, aumenta con la actividad y empeora durante el sueño nocturno; otros síntomas son la debilidad del miembro afectado, la claudicación y cierto grado de incapacidad para realizar las actividades habituales; el rango de movilidad de las articulaciones disminuye, con lo que se observa atrofia muscular secundaria. El signo físico más importante es la presencia de una masa de tamaño variable, pero siempre grande y dolorosa en ocasiones con derrame articular ⁽⁵⁾.

Los hallazgos radiológicos sugerentes de un tumor maligno son: lesión mal delimitada, infiltrante, que rompe cortical, invade e infiltra las partes blandas peri-lesionales, deforma el segmento óseo, reacción periosteal generalmente intensa, lesión con carácter osteolítico u osteoblástico y crecimiento rápido ⁽⁶⁾.

Las radiografías clásicas del osteosarcoma presentan una lesión agresiva localizada en la porción metafisaria del hueso. Se observa destrucción del patrón trabecular normal y márgenes borrosos. Áreas radiodensas y radiotransparentes, así como la formación de hueso nuevo perióstico y el levantamiento de la cortical, junto con la formación de triángulo de Codman ⁽⁶⁾.

El tratamiento del osteosarcoma ha evolucionado desde la amputación o cirugía radical como única modalidad terapéutica en la década de los años 70 hasta la introducción de la quimioterapia. En un intento por resolver la controversia de la quimioterapia adyuvante, el Pediatric Oncology Group, condujo un estudio multiinstitucional en 36 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico de extremidades, para comparar la quimioterapia adyuvante vs cirugía sola. La supervivencia libre de recaída actuarial a dos años fue de 17% en el grupo de cirugía sola y 66% en el grupo de quimioterapia adyuvante ($p < 0.001$) ⁽⁷⁾.

Antiguamente sólo se aplicaba quimioterapia adyuvante, sin embargo, en la década de los 80 Rosen introdujo el concepto de quimioterapia neoadyuvante, que es la que se administra antes del tratamiento quirúrgico. Actualmente se utilizan ambos esquemas en promedio cuatro ciclos antes de la cirugía y ocho después para reducir los restos tumorales que pudieran haber quedado. Este tratamiento favorece la reducción del tumor, su recalcificación limita su extensión y permite llevar a cabo una cirugía de preservación que posibilita conservar el miembro afectado para que el paciente recupere su autonomía motriz ⁽⁸⁾. Aunque el valor de la quimioterapia es claro, a nivel mundial todavía no se ha desarrollado un único régimen quimioterapéutico para el manejo de esta neoplasia.

Los protocolos basados en la aplicación de quimioterapia preoperatoria revelaron un factor pronóstico decisivo: el grado de necrosis en la pieza de resección quirúrgica. Los pacientes con más de un 90% de necrosis tumoral tienen un buen pronóstico, con supervivencia libre de enfermedad superior al 70% ⁽⁹⁾.

Para evaluar el grado de respuesta histológica a quimioterapia preoperatoria, se utiliza la clasificación de Huvos y Rossen la cual recobra importancia ya que de acuerdo al grado de necrosis reportado, se replantea el tipo de las quimioterapias siguientes⁽⁹⁾.

GRADO I Respuesta de inapreciable a mínima (menos de 50% de necrosis)

GRADO II Respuesta moderada, áreas de tumor osteoide, acelular, necrosis y/o material fibrótico atribuible al efecto de la quimioterapia con áreas de tumor histológicamente viable (necrosis entre 50-90%)

GRADO III Predominio de tumor osteoide acelular necrosis y/o material fibrótico atribuible al efecto de la quimioterapia con solo focos aislados de células tumorales viables (más de 90% necrosis)

GRADO IV No se identifica tejido tumoral viable (100% de necrosis)

En 1978 se encuentran los primeros reportes del uso de quimioterapia neoadyuvante en osteosarcoma primario y el interés por conocer la respuesta a la misma está reportado desde 1982.

Varias herramientas diagnósticas de imagen han sido evaluadas para predecir la respuesta a tratamiento, Holscher en 1992 realizó un estudio con cincuenta y siete pacientes con osteosarcoma sometidos a quimioterapia, utilizó la resonancia magnética para identificar los cambios relacionados con una respuesta buena o mala y los comparó con la respuesta histológica. El aumento en el volumen del tumor fue predictivo de una pobre respuesta histopatológica (valor predictivo 85 %). Concluyó que con una interpretación subjetiva de las imágenes de resonancia magnética, los pacientes con pobre respuesta pueden identificarse si se observa un aumento en el volumen del tumor⁽¹⁰⁾

En 1999 Ongolo y col. estudiaron la resonancia magnética y la gammagrafía como predictores de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante en 12 pacientes con osteosarcoma, hicieron dos mediciones, una a la mitad de la quimioterapia reportando que ambos métodos diagnóstico fallaron en predecir la respuesta histológica final, la segunda medición que se realizó con ambas herramientas de imagen al final de la quimioterapia, predijo con la misma precisión(91%) la respuesta histológica⁽¹¹⁾

Franzius en el 2000 evaluó el potencial de la tomografía para predecir la respuesta a quimioterapia en comparación con el grado de necrosis tumoral reportado por patología, de los 15 pacientes que presentaron buena respuesta histológica, todos presentaron cambios favorables por tomografía por lo que consideran que este estudio de imagen es una herramienta prometedora para evaluar la respuesta a tratamiento de pacientes con tumores óseos primarios.⁽¹²⁾

Los métodos diagnósticos de fácil acceso como la radiografía han sido evaluados desde entonces para conocer de una forma temprana la respuesta a quimioterapia sin embargo existen resultados contradictorios respecto a su utilidad. J. Smith en 1982 realizó un estudio con 63 pacientes con osteosarcoma tratados con quimioterapia, dio seguimiento a los cambios radiológicos mencionando como datos de buena respuesta: esclerosis medular, calcificación, formación de hueso nuevo perióstico, desaparición de masa que involucraba tejidos blandos, correlaciono entonces con los hallazgos patológicos de especímenes quirúrgicos concluyendo que la evaluación radiológica de pacientes con osteosarcoma que reciben quimioterapia es un método valioso para el seguimiento de respuesta⁽¹³⁾.

Vincent Chuang utilizó la radiografía convencional y angiografía para evaluar la respuesta a la quimioterapia encontrando una correlación importante entre los hallazgos en la angiografía refiriendo que esta es generalmente tan fiable como la evaluación patológica, no resultó así para las imágenes radiológicas debido a que la diferenciación de los datos de destrucción ósea pretratamiento y de la formación de hueso nuevo del tumor son complejas, por lo que los hallazgos en radiografías convencionales fueron más difíciles de interpretar que la cambios angiográficos⁽¹⁴⁾. En 1996 Holscher evalúa el uso de radiografías convencionales para monitorizar el efecto de quimioterapia en pacientes con osteosarcoma, estudió el caso de 22 pacientes con imágenes radiológicas previo y posterior a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, los hallazgos radiográficos se compararon con la respuesta histopatológica de las piezas quirúrgicas refiriendo que ninguno de los hallazgos encontrados demostraba ser de valor predictivo para la respuesta histológica, además mencionan que el grado de esclerosis observado en más de la mitad de sus pacientes no se correlacionó con la respuesta a tratamiento concluyendo que la radiografía convencional no contribuye a identificar la buena o mala respuesta⁽¹⁵⁾.

En nuestro estudio, decidimos evaluar la radiografía como preedictor de la respuesta a quimioterapia ya que se trata de una herramienta diagnóstica de fácil acceso en nuestra unidad y de menor costo comparado con otras herramientas diagnósticas de imagen.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las estadísticas reportan que el sarcoma osteogénico es el tumor óseo más frecuente en pediatría.

A pesar de que las tasas de curación pueden aproximarse al 65-70% en casos de enfermedad localizada tratados con terapia multimodal, el tratamiento suele ser largo y arduo, y con frecuencia tiene una duración de un año o incluso superior. Dada la progresiva mejora en la tasa de supervivencia, de manera continua surgen nuevos desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con osteosarcoma.

En nuestro país existen instituciones donde aún no se cuenta con aparatos de alta tecnología, la radiografía por el contrario se encuentra accesible para casi todos los centros de servicio médico, por lo que se intentó investigar si podría ser utilizada como herramienta para conocer de forma temprana la respuesta a tratamiento de los pacientes con Osteosarcoma.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe relación de los hallazgos radiológicos, con el grado de necrosis tumoral como respuesta a quimioterapia en niños con osteosarcoma?

II. JUSTIFICACION

Los pacientes con osteosarcoma tienen predominantemente un pronóstico malo para la función, sin embargo en las últimas décadas se ha incrementado el porcentaje de preservación de la extremidad. Es necesario evaluar la respuesta tumoral a la quimioterapia de forma temprana a través de métodos de fácil acceso como una radiografía simple para poder implementar nuevos criterios terapéuticos, cambiar el esquema de quimioterapia administrada así como poder determinar el momento preciso en que se debe realizar la cirugía y el tipo de la misma.

III. OBJETIVO

Conocer la eficacia de la radiografía para detectar respuesta a tratamiento en pacientes con Osteosarcoma tratados con quimioterapia.

IV. HIPOTESIS

Los pacientes que presenten cambios radiológicos en disminución (tamaño tumoral, afección de partes blandas, reacción perióstica) y presencia de esclerosis ósea, tendrán un grado de necrosis tumoral III o IV de acuerdo a la clasificación de Huvos y Rossen.

V. MATERIAL Y METODO

a) DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: de prueba diagnóstica

b) **UNIVERSO DE TRABAJO:** Pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma del Servicio de oncología del Hospital de Pediatría de CMN SXX.

c) **POBLACION DE ESTUDIO:** Se estudiaron pacientes pediátricos con edades de 1 mes a 17 años de edad. Que ingresaron al servicio de oncología pediátrica por una lesión ósea con diagnóstico de osteosarcoma.

d) CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma que contaron con expediente clínico completo

Pacientes con expediente radiológico inicial y previo a resección quirúrgica.

Pacientes que contaron con reporte patológico de porcentaje de necrosis tumoral de acuerdo a la clasificación de Huvos y Rossen.

Pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

e) CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que fueron atendidos inicialmente con quimioterapia o radioterapia en otros hospitales.

f) CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que por alguna razón no completaron esquema de quimioterapia neoadyuvante

g) DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

| Variable | Definición | Medida o registrada | Tipo de variable | Escala de medición | Codificación |
|--|---|---------------------|------------------|--------------------|--|
| Sexo | División del género humano en dos grupos: mujer o hombre | Registrada | Universal | Cualitativa | Hombre 1 Mujer 0 |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Registrada | Universal | Cuantitativa | 0,1,2,3,4 etc años |
| Localización de lesión | Determinación del sitio preciso en el que se encuentra la lesión. | registrada | Independiente | Cualitativa | Fémur 1 Humero 2 Peroné 3 Tibia 4 |
| Tamaño tumoral | Dimensiones que abarca la lesión. | Medida | Independiente | Cuantitativa | Milímetros |
| Respuesta radiológica de tamaño tumoral | Modificación en el volumen de la masa tumoral post-quimioterapia | Medida | Dependiente | Cuantitativa | Disminución 1 Sin cambio 0 |
| Esclerosis ósea | Acumulación gradual de calcio en un área de tejido que delimita el crecimiento tumoral. | Medido | Dependiente | Cualitativa | No 0 Si 1 |
| Reacción perióstica | Reacción de la parte periférica de la cortical cuando sufre una agresión, es un indicador de la actividad biológica de la lesión. | Medido | Independiente | Cualitativa | Continua Discontinua Ondulada Rayos de sol Triangulo de Codman |
| Respuesta radiológica de reacción perióstica | Cambio radiológico observado postquimioterapia | medido | Dependiente | Cualitativa | Disminuye 1 Persiste 0 |
| Afección de tumoración en tejidos blandos | Infiltración de tumor a tejido muscular y celular subcutáneo | Medido | Independiente | Cualitativa | Anterior Medial Posterior |

| | | | | | |
|---|--|------------|---------------|--------------|--|
| Respuesta radiológica de afección a tejidos blandos | Cambio post-quimioterapia de la infiltración a tejidos blandos | Medido | Dependiente | Cualitativa | Disminuye 1 Persiste 0 |
| Datos de respuesta radiológica | ↓ tamaño tumoral, ↓ reacción perióstica ↓ involucro a tejidos blandos Presencia de esclerosis ósea | Medida | Dependiente | Cualitativa | 0 sin hallazgo 1 con hallazgo |
| Variedad Histológica | Estructura microscópica de los tejidos | Registrada | Independiente | Cualitativa | osteoblástico 1 células pequeñas 2 Condrolástico 3 Telangiectásico 4 |
| Metástasis | Propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició. | Registrada | Dependiente | Cualitativa | No 0 Si 1 |
| Estándar de Oro | Prueba cuya alta efectividad ya está establecida con sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para el diagnóstico de una enfermedad o evento. | Registrada | Independiente | Cualitativo | Positivo GIII y GIV Negativo GI y GII |
| Necrosis tumoral | Grado de necrosis en pieza patológica que refleja el grado de respuesta a quimioterapia de acuerdo a clasificación de Huvos | Registrado | Dependiente | Cuantitativo | < 50% I 50-90% II >90% III 100% IV |
| Quimioterapia | tratamiento médico basado en la administración de sustancias químicas que tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas | Registrada | Independiente | Cualitativa | Cisplatino 150mg/m2SC + Epirrubicina 120mg/m2SC alternando cada 14 días con Cisplatino 150mg/m2SC |

h) DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se captaron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se procedió a llenar la hoja de concentración de datos la cuál consistió en datos personales, sitio de localización del tumor, tipo histológico y metástasis al diagnóstico. Se realizó una búsqueda en sistema de las imágenes radiológicas al diagnóstico y posteriores a 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante en busca de evaluar los cambios en el tamaño tumoral, invasión de tumor a tejidos blandos, reacción perióstica y esclerosis ósea. Esta evaluación fue realizada por una médica radióloga adscrita al servicio de diagnóstico e imagen del Hospital de Pediatría siglo XXI. Inicialmente se trabajo de forma independiente con cada paciente en cuanto a las variables radiológicas valoradas en la imagen pre y post quimioterapia (el tamaño tumoral, el involucro a tejidos blandos, la reacción perióstica y esclerosis ósea), se les asignó el número 0 a aquellos que no presentaron cambio o aumentaron a pesar del tratamiento, se asignó el número 1 a aquellas que si presentaron disminución posterior a la quimioterapia. De forma secundaria se evaluaron las 4 variables de respuesta radiológica en cada paciente (el tamaño tumoral, el involucro a tejidos blandos, la reacción perióstica y esclerosis ósea) para determinar si presentó o no respuesta radiológica posterior al tratamiento de acuerdo a nuestra hipótesis formulada. Por otro lado, en el servicio de patología, se realizó la búsqueda intencionada de los bloques de parafina de cada paciente para corroborar el reporte de necrosis tumoral, el cual se llevo a cabo en su momento mediante estudio histopatológico de la tumoración resecada ya sea por resección en bloque o amputación, estos datos se reportaron de acuerdo a la clasificación de Huvos. Se correlacionaron entonces los datos de respuesta radiológica con el grado de necrosis tumoral.

Los pacientes se incluyeron en alguno de los 4 grupos posibles:

Los grupos de estudio fueron:

1. Verdaderos positivos: Pacientes con osteosarcoma que presentaron respuesta radiológica que correlacionaban con grado de necrosis tumoral grado III o IV de Huvos.
2. Falsos positivos: Pacientes con osteosarcoma que presentaron respuesta radiológica y se reportaron con grado de necrosis tumoral I o II de Huvos.
3. Falsos negativos: Pacientes con Osteosarcoma sin respuesta radiológica con reporte de necrosis tumoral grado III o IV de Huvos.
4. Verdaderos negativos: Pacientes con osteosarcoma sin respuesta radiológica y con reporte de necrosis tumoral grados I o II de Huvos.

i) ANALISIS DE DATOS

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Stata 11. Primeramente se hizo una limpieza de la base de datos, trabajando valores aberrantes y faltantes y etiquetándose variables. Posteriormente se llevó a cabo un análisis univariado para evaluar la forma y distribución de las variables. Este análisis descriptivo se llevó a cabo de forma gráfica y numérica.

Se obtuvo Chi2 para conocer la independencia entre cada variable de respuesta radiológica y el grado de necrosis tumoral.

Se correlacionaron los datos de respuesta radiológica con el grado de necrosis tumoral, se obtuvo sensibilidad y especificidad para conocer la validez de la prueba diagnóstica así como razones de verosimilitud para evitar modificación de resultados por la prevalencia.

VI. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

Se realizó por el personal calificado adscrito al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y se solicitó la autorización del Comité de Investigación de esta unidad hospitalaria para la realización del proyecto con número de registro R-2012-3603-67.

Acorde con el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Ley de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, se establece, que de acuerdo a la naturaleza del estudio es un tipo I por ser retrospectivo sin riesgo para el paciente por lo que no requiere de firma de carta de consentimiento informado por parte del paciente ya que solo se revisaron para el análisis los estudios radiológicos y el expediente clínico.

VII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (Gráfica de Gant)

| ACTIVIDAD | TIEMPO (meses) | Ago 2012 | Sept 2012 | Dic 2012 | Mar 2013 | Abr 2013 | May 2013 | Nov 2013 | Dic 2013 | Ene 2014 | Feb 2014 | Mar 2014 |
|------------------------------------|----------------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Escritura de protocolo | Planeado | | | | | | | | | | | |
| | Real | | | | | | | | | | | |
| Autorización de protocolo | Planeado | | | | | | | | | | | |
| | Real | | | | | | | | | | | |
| Evaluación de pacientes | Planeado | | | | | | | | | | | |
| | Real | | | | | | | | | | | |
| Concentración de datos | Planeado | | | | | | | | | | | |
| | Real | | | | | | | | | | | |
| Análisis e interpretación de datos | Planeado | | | | | | | | | | | |
| | Real | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de informe final | Planeado | | | | | | | | | | | |
| | Real | | | | | | | | | | | |

VIII. RESULTADOS

En el periodo comprendido del 2002 al 2012, se encontró registro de 61 pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma sin embargo solo 43 contaron con reporte patológico y de estos sólo 30 contaban con expediente radiológico completo cumpliendo con los criterios de inclusión. La distribución por sexo fue de 13 mujeres contra 17 hombres (43.33 vs 56.67% respectivamente). El rango de edad fue de 7 a 15 años, no tuvo una distribución semejante a la normal por lo que se obtuvo la mediana de 12 años.

En cuanto a la localización, 18 pacientes (60%) presentaron tumoración en fémur, seguido de 9 pacientes (30%) con afección en tibia, 2 pacientes (6.6%) con afección en húmero y 1 paciente (3.3%) con afección en peroné.

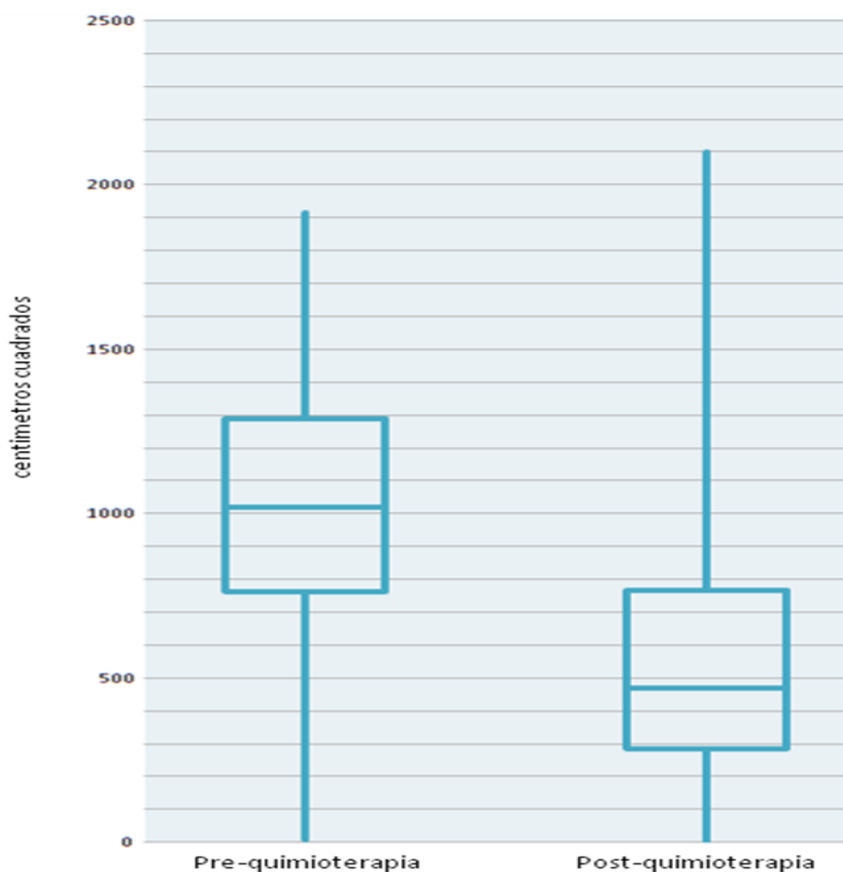
La variedad histológica tipo Osteoblástico fue el más frecuente con 24 casos (79.99%), seguido del tipo telangiectásico 3 casos (10%), condroblástico 2 casos (6.67%), un solo del tipo células pequeñas (3.33%).

La presencia de metástasis al diagnóstico fue el siguiente: 17 pacientes las presentaron (56.67%) contra 13 pacientes sin metástasis al diagnóstico (43.33%). El sitio más común de metástasis fue a pulmón (94.1%), un solo paciente con metástasis a hígado (5.88%).

Todos los pacientes recibieron el esquema de quimioterapia utilizado de acuerdo a protocolo: Cisplatino 150mg/m²SC + Epirubicina 120mg/m²SC alternando cada 14 días con Cisplatino 150mg/m²SC, estos cursos administrados por 4 ocasiones. Posteriormente los pacientes pasaron a un régimen de quimioterapia con Ciclofosfamida y VP-16.

En cuanto a los hallazgos radiológicos: 28 pacientes (93.33%) presentaron disminución del tamaño tumoral respecto al tamaño al diagnóstico (gráfica 1). Todos los pacientes presentaron afección a partes blandas (100%) al diagnóstico, la afección por compresión fue la más frecuente con 15 casos (50%) seguida de la afección medial presentada en 12 pacientes (40%). Posterior al tratamiento con quimioterapia, hubo persistencia de afección a partes blandas en 8 pacientes (26.66%). (tabla1)

Gráfica 1.- Tamaño tumoral pre y post quimioterapia



Los 30 pacientes (100%) presentaron reacción perióstica desde el diagnóstico, la más común fue la tipo discontinua en 13 pacientes (43.33%), seguida por la de tipo rayos de sol en 11 pacientes (36.67%). Posterior al tratamiento, la reacción perióstica persistió en 16 pacientes (53.33%) (tabla 1).

Al diagnóstico predominaron los pacientes que presentaban formación de osteoide 21 casos (70%). Posterior al tratamiento, la formación de osteoide estuvo presente en 7 pacientes (23.33%). El resto presentaba esclerosis ósea (76.7%) que fue considerada como dato de respuesta radiológica (tabla 1).

El grado de necrosis tumoral de acuerdo a la clasificación de Huvos posterior a 4 cursos de quimioterapia fue la siguiente: en el grado I (5) pacientes, en el grado II (16) pacientes, grado III (4) pacientes y en el grado IV (5) pacientes. (tabla 1)

Tabla 1.- DATOS DE RESPUESTA RADIOLÓGICA Y CORRELACIÓN CON GRADO DE NECROSIS TUMORAL

| paciente | DATOS RADIOLÓGICOS | | | | RESPUESTA RADIOLÓGICA | NECROSIS(HUVOS) |
|----------|--------------------|----------------|---------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | esclerosis | tamaño tumoral | reaccion periostica | tejidos blandos | | |
| 1 | NO TIENE | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 2 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | II |
| 3 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | IV |
| 4 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | III |
| 5 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | IV |
| 6 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 7 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | IV |
| 8 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | III |
| 9 | NO TIENE | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 10 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | II |
| 11 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | II |
| 12 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 13 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | II |
| 14 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 15 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | II |
| 16 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | IV |
| 17 | SI | NO CAMBIÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 18 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | III |
| 19 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | I |
| 20 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | III |
| 21 | NO TIENE | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | I |
| 22 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | II |
| 23 | SI | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | PRESENTÓ | II |
| 24 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | IV |
| 25 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | I |
| 26 | NO TIENE | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | I |
| 27 | SI | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 28 | NO TIENE | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | II |
| 29 | NO TIENE | DISMINUYÓ | PERSISTIÓ | PERSITIÓ | NO PRESENTÓ | I |
| 30 | NO TIENE | NO CAMBIÓ | PERSISTIÓ | DISMINUYÓ | NO PRESENTÓ | II |

Los hallazgos radiológicos predictores de necrosis tumoral estadísticamente significativos fueron la disminución de infiltración a tejidos blandos ($p= 0.031$) y la esclerosis ($p=0.048$), el resto de los hallazgos radiológicos no fueron significativos. Se obtuvo una OR de 4 ($p= 0.101$), lo que refleja la probabilidad 4 veces mayor de presentar necrosis tumoral grados III y IV en pacientes con hallazgos radiológicos que en aquellos que no presentaron hallazgos radiológicos. (Tabla 2)

Tabla 2.- Posibilidad de respuesta histológica (necrosis tumoral III y IV) en pacientes con respuesta radiológica

| necrosis tumoral III y IV | Odds Ratio | Sta. Error | z | P | 95% conf. Interval |
|---------------------------|------------|------------|------|-------|--------------------|
| hallazgos radiológicos | 4 | 3.3806 | 1.64 | 0.101 | .76324 20.9631 |

Trece pacientes fueron considerados con respuesta radiológica, de los cuales sólo 6 tuvieron respuesta histológica ($p=0.091$). (tabla 3)

Tabla 3.- Número de pacientes por grupo de estudio

| | | RESPUESTA HISTOLÓGICA | |
|-----------------------|----|----------------------------|-----------------------------|
| | | SI (GRADO III O IV HUVOS) | NO (GRADO I O II DE HUVOS) |
| RESPUESTA RADIOLÓGICA | SI | 6 | 7 |
| | NO | 3 | 14 |

Se obtuvo sensibilidad, especificidad, para conocer la validez de la radiografía como prueba diagnóstica para predecir respuesta a tratamiento, además se obtuvieron valores predictivos y razones de verisimilitud (tabla 4).

Tabla 4.- Validez de prueba diagnóstica

| | |
|--------------------------------|--------|
| SENSIBILIDAD | 66.66% |
| ESPECIFICIDAD | 66.6% |
| VALOR PREDICTIVO POSITIVO | 46.15% |
| VALOR PREDICTIVO NEGATIVO | 82.35% |
| RAZON DE PROBABILIDAD POSITIVA | 1.9 |
| RAZÓN DE PROBABILIDAD NEGATIVA | 0.51 |

IX. DISCUSION

Las características clínicas de los pacientes fueron similares a las descritas en la literatura médica. El osteosarcoma en nuestra Institución afectó más a los niños que a las niñas (1.3: 1) datos similares a los reportados por Palomo et al y López et al^(16,17). La mediana de edad fue 12 años sin embargo predominaron los pacientes en el grupo de más de 10 años, quizás por la influencia del periodo de crecimiento en la adolescencia. La localización más frecuente fue en fémur con 18 pacientes, seguida de la tibia en 9 pacientes, los datos en cuanto a edad y localización, fueron similares a las reportadas en otras series^(16,17).

En nuestro estudio los hallazgos radiológicos más frecuentemente encontrados fueron la esclerosis y la disminución del involucro de tejidos blandos que se encontraron en un 76.7% y 73.33% respectivamente de los pacientes tratados con quimioterapia, consideramos es algo esperado ya que la quimioterapia favorece la reducción del tumor y su recalcificación limita su extensión. Algo similar fue reportado por Chuang et al quien demostró que la radiografía convencional y la angiografía pueden reflejar la respuesta del tumor a la quimioterapia intraarterial. En su serie menciona que la curación del tumor se manifestó por un aumento significativo de la esclerosis, además de una reducción en el involucro de tejidos blandos⁽¹⁸⁾.

Al evaluar cada cambio radiológico como predictor de necrosis tumoral con la prueba de independencia de χ^2 encontramos que sólo 2 de los 4 hallazgos radiológicos mostraron una correlación estadísticamente significativa con los casos de respuesta histológica. Se obtuvo una OR de 4 indicando la probabilidad 4 veces mayor de presentar necrosis tumoral III y IV aquellos pacientes con hallazgos radiológicos en contraste con los que no lo tuvieron sin embargo la $p=0.101$ no estadísticamente significativa, consideramos que nuestra muestra fue pequeña y pudo influir en estos resultados.

El involucro de tejidos blandos disminuyó en 22 pacientes, sólo 9 (40.9%) correspondieron a los grados III y IV de necrosis tumoral, la disminución de afección a tejidos blandos estuvo presente en todos los casos de buena respuesta histológica por lo que se consideró un predictor estadísticamente significativo ($p=0.031$). Esto es importante porque se sabe que la invasión a tejidos blandos significa la ruptura de la cortical, progresión tumoral y que revela una lesión agresiva, lo cual tiene un pronóstico malo, limitando la posibilidad de resecciones óseas con conservación del miembro⁽¹⁹⁾. Por lo que encontrar una disminución de esta infiltración, supone una adecuada respuesta a tratamiento.

Nueve pacientes (39.1%) de los 23 que presentaron esclerosis, correspondieron a grados III y IV de necrosis tumoral por patología, la esclerosis estuvo presente en todos los casos de respuesta histológica ($p=0.048$) por lo que se consideró predictor estadísticamente significativo. Sin embargo llama la atención la presencia de esclerosis en aquellos pacientes con menor respuesta histológica quizás pueda explicarse por la diferencia significativa entre los grupos que presentaron respuesta histológica y los que no 9 vs 21 respectivamente. En este punto coincidimos con el trabajo de Holscher 1996 en donde reportó que el grado de esclerosis observado en más de la mitad de sus pacientes no se correlacionó con la respuesta a tratamiento⁽²⁰⁾.

En cuanto a la reacción perióstica, de los 14 pacientes con disminución, sólo 6 (42.8%) correspondieron al grado III o IV de necrosis tumoral ($p=0.155$) por lo que no consideramos una correlación significativa entre estas dos variables.

De los 28 pacientes que presentaron disminución de tamaño tumoral, sólo 8 (28.5%) tuvieron relación con los grados III y IV de necrosis tumoral reportado por patología ($p=0.338$). No se observó correlación entre la disminución de tamaño tumoral y la respuesta histológica. De forma general nuestros datos coinciden con el estudio realizado por Holscher quien reportó que la radiografía convencional no contribuye a la identificación de buena respuesta⁽²⁰⁾.

Smith et al⁽²¹⁾ reportaron cambios radiográficos en el osteosarcoma después de la quimioterapia intravenosa y mostraron una buena correlación entre los cambios radiológicos y la respuesta histológica. En su serie 26 de los 30 pacientes que presentaron buena respuesta radiológica, correspondían a los grados III y IV de necrosis tumoral de Huvos. En nuestro estudio, de los 13 pacientes con respuesta radiológica sólo 6 (46 %) correspondían a los grados III y IV de necrosis tumoral.

Al validar la radiografía como prueba diagnóstica para predecir necrosis tumoral, obtuvimos una sensibilidad y especificidad del 66.6%, el valor predictivo positivo fue de 46.15% lo que indica la posibilidad de que casi 5 de cada 10 pacientes que presentaron hallazgos radiológicos en verdad presentaran grados de necrosis tumoral III o IV, ya que esto puede estar debido al azar, rechaza nuestra hipótesis inicial sin embargo los pacientes que no presentaron respuesta radiológica si coincidieron con los grados I y II de necrosis tumoral con un valor predictivo negativo de 82.35% por lo que la probabilidad es que 8 de cada 10 pacientes que no presentaron respuesta radiológica, en verdad correspondan a los grados I y II de necrosis tumoral. De esta forma aparenta ser una prueba que detecta con mayor facilidad a los casos de mala respuesta. Para evitar el factor prevalencia como sesgo en nuestra prueba, se realizaron pruebas de verisimilitud con resultado para razón de probabilidad positiva y negativa de 1.9 y 0.5 respectivamente lo que traduce que la radiografía en nuestro estudio fue una mala prueba para predecir respuesta a tratamiento.

En nuestra serie sólo 9 de los 30 pacientes presentaron buena respuesta histológica (Grado III y IV de Huvos), este es un punto preocupante ya que es sabido que la supervivencia a los 5 años de los pacientes con una "buena" respuesta (> 90%) es más alta que en los que tienen una "mala" respuesta (71% a 80% frente a 45% a 60%, respectivamente)^{1,(22)}

Como se refiere en el trabajo de Palomo⁽²³⁾ donde predominó el tipo histológico clásico, 24 de nuestros pacientes tuvieron osteosarcoma osteoblastico, 13 de ellos presentaron respuesta radiológica (54.16%) y de estos sólo el 33% presentó respuesta histológica (III y IV de Huvos). No lo consideramos concluyente ya que el número de osteoblásticos es superior al resto de las variedades histológicas.

Por otra parte observamos que aquellos pacientes con histología telangiectásica no presentaron respuesta radiológica y la respuesta histológica ocurrió solo en 33% de los pacientes, esto en contra de lo esperado ya que se sabe que este tipo histológico tiene mejor respuesta a tratamiento. En la serie más grande publicada, en la cual 1.058 pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria se observó más a menudo buena respuesta en los pacientes con osteosarcomas fibroblásticos y telangiectásicos (83% y 80% respectivamente), mientras que hubo una menor respuesta en los pacientes con las variables condroblásticas y osteoblásticas (43% en los condroblásticos y 58% en los osteoblásticos).⁽²⁴⁾

Como hallazgo adicional el porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico fue de 56.6% en nuestros pacientes, 36% más de lo reportado por Gómez⁽²⁵⁾ lo que indica que llegan en etapas avanzadas y esto guarda relación directa con el pronóstico, disminuyendo la sobrevida de nuestros pacientes. Nosotros observamos que los pacientes que presentaban metástasis al diagnóstico tuvieron menos respuesta radiológica que los que no tenían metástasis al diagnóstico (23.5% vs 69.2% respectivamente), ($p=0.012$). Probablemente esto sea debido a la enfermedad avanzada y mayor resistencia a quimioterapia ya que es sabido que las células neoplásicas ante el reto de moléculas tóxicas, son capaces de desencadenar mecanismos biomoleculares que las hacen resistentes a los efectos de la mayoría de los fármacos.⁽²⁶⁾

Debemos considerar que nuestra serie fue pequeña y con una pérdida del 50% de nuestros pacientes por lo que esto limita nuestros datos estadísticos y no refleja resultados concluyentes sobre la utilidad de la radiografía para evaluar respuesta a tratamiento en pacientes con Osteosarcoma tratados con quimioterapia.

La quimioterapia neoadyuvante es una gran herramienta terapéutica, en muchos casos permite llevar a cabo una cirugía de preservación que posibilita conservar el miembro afectado. El grado de necrosis que produce la quimioterapia es importante para determinar el manejo quirúrgico y tiene valor pronóstico. Cuando la necrosis es superior al 90% (grado III o IV de Huvos) puede considerarse que la quimioterapia ha sido efectiva. El interés por desarrollar técnicas que nos permitan conocer el grado de respuesta a la quimioterapia previo al reporte por patología continúa, en un intento de adecuar los esquemas, disminuir la toxicidad y mejorar la calidad de vida.

La radiografía simple sigue siendo el principal método de imagen para el diagnóstico inicial de las neoplasias óseas y de los tejidos blandos. El poder correlacionar imágenes radiológicas con el grado de necrosis tumoral permite conocer de forma no invasiva la respuesta a tratamiento y de esta forma adecuar la quimioterapia, o bien, decidir el momento quirúrgico ya sea de preservación de la extremidad o en caso contrario, amputación o desarticulación cuando no haya una buena respuesta radiológica del tumor de los pacientes. Consideramos puede ser útil un nuevo trabajo en donde se realice la búsqueda intencionada de hallazgos radiológicos sólo en pacientes con respuesta histológica grados III y IV para observar de forma directa la relación entre estas variables. Así como la valoración de imágenes por dos radiólogos.

X. CONCLUSIONES

Los cambios radiológicos más frecuentes posteriores a la quimioterapia neoadyuvante en nuestro estudio fueron la presencia de esclerosis y la disminución de infiltración a tejidos blandos; sólo 2 de los 4 hallazgos radiológicos fueron predictores estadísticamente significativos de buena respuesta histológica. Al validar la radiografía como prueba diagnóstica para identificar respuesta a tratamiento, esta resultó ser una mala prueba en nuestro estudio.

La presencia de metástasis al diagnóstico es predictor de la respuesta a tratamiento, en nuestro estudio, aquellos pacientes que no presentaron metástasis al diagnóstico, presentaron datos de respuesta radiológica después de la quimioterapia en un 69.2% comparado con 23.5% de los pacientes que si tuvieron metástasis al diagnóstico ($p=0.012$). Esto indica la relevancia de la detección oportuna de esta enfermedad por lo que debe continuarse la difusión de datos clínicos y alarma para sospechar este tipo de cáncer.

XI. REFERENCIAS

1. - Geller D, Gorlick R. Osteosarcoma: A Review of Diagnosis, Management and Treatment Strategies. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2010; 8: 705-717
- 2.-Cortes R, Castañeda G, Tercero G. Guía de diagnóstico y tratamiento para pacientes pediátricos con osteosarcoma. *Arch Inv Mat Inf* 2010; 2: 60-66
- 3.-Acevedo J, Cortes J. Manejo ortopédico de un osteosarcoma diafisario femoral mediante resección más injerto óseo de donador no relacionado más fijación con clavo centromedular bloqueado. Reporte de un caso. *Revista Mexicana de ortopedia pediátrica* 2008;10: 23-40
- 4.-Patrick J, Ryan M, Fadi W. Osteosarcoma. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2009;17: 515-527.
- 5.-Hendershot E, Pappo A, Malkin D, Tumor Necrosis in Pediatric Osteosarcoma: Impact of Modern Therapies. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2006; 23: 176-181
- 6.-Hernández J. Evaluación de hallazgos en el diagnóstico radiológico del osteosarcoma. *Revista médica de Costa Rica y Centroamerica* 2009;592: 183-190
- 7.-Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-6
- 8.- Cortes R, Castañeda G, Tercero G. Guía de diagnóstico y tratamiento para pacientes pediátricos con osteosarcoma. *Arch Inv Mat Inf* 2010; 2: 60-66
- 9.-Muñoz A. Tumores óseos. *Pediatría Integral* 2008; XII: 693-700
- 10.- Holscher H , Bloem J, Vanel D, et al. Osteosarcoma: chemotherapy-induced changes at MR imaging. *Radiology*. 1992; 182(3): 113-119
- 11.- Ongolo Z, Thiesse P, Sau J. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99 m skeletal angioscintigraphy. *Radiology*.1999; 9(5): 907-914
- 12.- Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evaluation of Chemotherapy Response in Primary Bone Tumors with F-18 FDG Positron Emission Tomography Compared with Histologically Assessed Tumor Necrosis. *Clinical Nuclear Medicine*.2000;25(11):874-881
- 13.-Smith J, Heelan R, Huvos A, et al. Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. *Radiology* 1982;143: 355-360.
- 14.-Chuang V, Benjamin R, Jaffe N. et al. Radiographic and Angiographic Changes in Osteosarcoma after intraarterial Chemotherapy. *American Roentgen Ray Society* 1982; 139: 1065-1069.
- 15.-Holscher H, Hermans J, Nooy M, et al. Can conventional radiographs be used to monitor the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma? *Skeletal radiol* 1996;25:19-24.
- 16.-Palomo M, Peña H, Juárez L, et al. Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta médica de Oncología* 2012; 11(5): 306-313
- 17.- López J, Rioscovian A, Ponce A, et al. Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional. *Gaceta médica de Oncología* 2012; 11(5): 300-305

- 18.- Chuang V, Benjamin R, Jaffe N. et al. Radiographic and Angiographic Changes in Osteosarcoma after intraarterial Chemotherapy. American Roentgen Ray Society 1982; 139: 1065-1069.
- 19.- Hernández J. Evaluación de hallazgos en el diagnóstico radiológico del osteosarcoma. Revista médica de Costa Rica y Centroamerica 2009;592: 183-190
- 20.- Holscher H, Hermans J, Nooy M, et al. Can convencional radiographs be used to monitor the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma? Skeletal radiol 1996;25:19-24.
- 21.- Smith J, Heelan R, Huvos A, et al. Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. Radiology 1982;143: 355-360.
- 22.-Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. Cancer 2006;106:1154
- 23.- Palomo M, Peña H, Juárez L, et al. Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Gaceta médica de Oncología 2012; 11(5): 306-313
- 24.-Bacci,G, Ferrari,S, Bertoni,F, et al. Long-term outcome for patients with non metastatic osteosarcoma of the extremity treated at the instituto ortopedico rizzoli according to the Instituto Ortopedico izzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: an updated report. J Clin Oncol2000;18:4016.
- 25.- Gómez R. Osteosarcoma metastásico al diagnóstico: características clínicas y pronóstico. Gaceta médica de Oncología 2012;11(5): 296-299
- 26.- Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors in childhood and adolescent. N Eng J Med 1999; 341:342-352.
- 27.-Bernal L, Páez S. Osteosarcoma, experiencia en un hospital de tercer nivel. Gaceta médica de Oncología 2012; 11(5): 314-318
- 28.- Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). Orphanet J Rare Dis 2007;23(2):6.
- 29.- Barry D, Fletcher MD, Soheil L, et al. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast enhanced MR Imaging to monitor response to chemotherapy. Radiology 1992;184: 243-248.
- 30.-Wittig J, Bickels J, Priebat D, et al. Osteosarcoma: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment. American Family Physician 2002;65(6): 1123-1132.