

**FACTORES PRONÓSTICOS QUE PREDICEN RECIDIVA A SITIO PRIMARIO EN PACIENTES
CON OSTEOSARCOMA Y PRESERVACIÓN DE EXTREMIDAD EN LA UMAE HOSPITAL DE
PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI



**FACTORES PRONÓSTICOS QUE PREDICEN RECIDIVA A SITIO
PRIMARIO EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA Y
PRESERVACIÓN DE EXTREMIDAD EN LA UMAE HOSPITAL DE
PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI**

Tesis

Para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

Presenta

NATALIA ELIZABETH VALDÉS GONZÁLEZ

Médico Residente de Cuarto Año de Pediatría Médica
UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

México, D.F. Marzo 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TUTORES

MARIO EDGAR TENA SANABRIA

Médico adscrito al servicio de Ortopedia pediátrica
UMAЕ Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund,
Centro Médico Nacional Siglo XXI



NAYELI SUAREZ REYES

Médico adscrito al servicio de Ortopedia pediátrica
UMAЕ Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del servicio de Oncología pediátrica
UMAЕ Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund
Centro Médico Nacional Siglo XXI

RODOLFO RIVAS RUIZ

Maestro en Investigación Clínica
Coordinación de Investigación en salud, IMSS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SXXI
DR SILVESTRE FRENK FREUND**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE PEDIATRÍA MÉDICA:
FACTORES PRONÓSTICOS QUE PREDICEN RECIDIVA A SITIO PRIMARIO EN
PACIENTES CON OSTEOSARCOMA Y PRESERVACIÓN DE EXTREMIDAD EN LA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI**

SINODALES

**PRESIDENTE
DRA MARÍA GUADALUPE MIRANDA
NOVALES**

**SECRETARIO
DRA JULIA ROCIO HERRERA
MÁRQUEZ**

**VOCAL
DRA MARTHA VALDÉS SÁNCHEZ**

**VOCAL
DR MARIO ENRIQUE RENDÓN
MACÍAS**



"2014, Año de Octavio Paz"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 18/08/2014

DRA. NAYELI SUÁREZ REYES

P R E S E N T E

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

FACTORES PRONOSTICOS EN PACIENTES CON TUMOR OSEO MALIGNO QUE POSTERIOR A TRATAMIENTO QUIRURGICO DE SALVAMENTO NO HAN PRESENTADO RECIDIVA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI

que 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-2014-3603-55

ATENTAMENTE

DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres quienes me dieron la vida, valores para enfrentar los retos en la vida y sobre todo su ayuda incondicional.

Para mis hermanos, desde donde están me llegan sus bendiciones.

A mis tutores de la tesis por emprender conmigo este gran reto.

Para todos aquellos que han influido positivamente en toda mi existencia, mi cariño y dedicación de esta tesis, ya que eso ha sido elemental para alcanzar ésta meta.

Gracias.

RESUMEN

Introducción: En los tumores óseos malignos en la edad pediátrica se presenta una incidencia de 6.9 por millón/año siendo el osteosarcoma la neoplasia maligna primaria de hueso más frecuente en la ésta población. Hasta la década de los setentas los pacientes fallecía por actividad tumoral a pesar de haber sido sometidos a amputación. En la actualidad gracias a un diagnóstico oportuno, un equipo interdisciplinario y el conocimiento del comportamiento biológico del tumor así como su sensibilidad a la quimioterapia y mejores técnicas quirúrgicas la posibilidad de curación rebasa el 70% en la mayoría de las instituciones especializadas en el tratamiento del cáncer en el niño. **Objetivo:** Identificar los factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos relacionados a recidiva tumoral a sitio primario en pacientes con osteosarcoma y preservación de extremidad. **Metodología:** Se realizó una cohorte retrospectiva en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Febrero del 2014, en el Hospital de Pediatría CMN SXXI, en el servicio de ortopedia pediátrica, seleccionándose pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que recibieron tratamiento quirúrgico de salvamento. El universo de la muestra fueron 66 pacientes. Se realizó descripción de variables cuantitativas y nominales. Se obtuvo Chi² para conocer la independencia de grupos (recidiva y no recidiva) para cada variable cualitativa y se calculó su OR con su respectivo intervalo de confianza (IC 95%) así también se utilizó para demostrar diferencias en ambos grupos la U de Mann Whitney. Se realizó curva de supervivencia de Kaplan Meier para predecir el tiempo libre de recidiva tumoral en sitio primario. **Resultados:** De los 66 pacientes de la muestra se reportó para edad una media de 12 años con una desviación estándar de 3 años, predominando el sexo masculino con una relación hombre:mujer de 1.4:1. El hueso afectado con mayor frecuencia fue el fémur en un 65.1% predominando la metáfisis distal en un 53%. El tipo histológico predominante fue el osteoblástico en un 34.8%. El estadio de la enfermedad presente al momento de la cirugía con mayor frecuencia fue el IIB en un 68.1%. El grado de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica resecada que predominó fue el grado 1 en un 19.7%. Se obtuvo que el 18.2% de la muestra tuvo recidiva tumoral en sitio primario. Dentro de los factores pronósticos estudiados, se demostró que la fosfatasa alcalina después de la cirugía se encontraba elevada en el grupo que tuvo recidiva tumoral comparada con el grupo que no la tuvo hasta 1.7 veces más del valor normal ($p= 0.031$). Y se obtuvo una probabilidad 4 veces mayor de presentar recidiva tumoral si se encuentra al paciente en estadio de la enfermedad III B al momento de la cirugía, que en aquellos que se encuentren en IIA y IIB (OR 4.4, IC 95% de 1.19 – 16.3 y $p= 0.034$). La probabilidad libre de recidiva tumoral global en sitio primario fue de 68% a 84 meses con una media de 63 (IC 95% 52 - 73). **Conclusiones:** El salvamento de la extremidad con prótesis tumoral no convencional o injerto óseo masivo de cadáver con implante de osteosíntesis, son métodos adecuados para preservar la extremidad, sin embargo la recidiva se encuentra latente ya que en muchas ocasiones hay rotura de la cortical y el tumor afecta a los tejidos blandos en forma microscópica, así también se debe continuar con vigilancia bioquímica posterior a la cirugía la cual podría sugerirnos presencia de recidiva tumoral, y mayor vigilancia de aquellos pacientes que ya se encuentran en estadio III B al momento de la cirugía. **Palabras claves:** Osteosarcoma, cirugía de salvamento, recidiva tumoral, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, necrosis tumoral, estadio de la enfermedad.

INDICE

	Página
Resumen.	i
Marco teórico	
Tumores óseos	
Osteosarcoma	1
Antecedentes	1
Epidemiología	1
Etiología	3
Biología molecular	3
Clasificación	4
Cuadro clínico	6
Diagnóstico.	
Exámenes de laboratorio	7
Exámenes de gabinete	8
Biopsia	9
Tratamiento	
Quimioterapia	10
Cirugía	13
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	17
Justificación	18
Objetivos	19
Hipótesis	20
Metodología	21
Tipo y diseño de estudio.	21
Universo y muestra.	21
Material y métodos.	22
Instrumento.	22
Procedimientos.	22
Análisis estadístico.	22
Ética del estudio.	23
Resultados	24
Discusión	35

Conclusiones	37
Referencias bibliográficas	38
Anexos	43
Hoja de recolección de datos	44
Variables	45
Abreviaturas	48
Cronograma de actividades	49

INTRODUCCION

El término sarcoma fue introducido por el cirujano inglés John Abernathy en 1804 y es derivado de raíces griegas que significan excrecencia carnosa. En 1805 el cirujano francés Alexis Boyer (cirujano personal de Napoleón) fue el primero en usar el término osteosarcoma, distinguiéndolo de otras lesiones óseas como el osteocondroma⁽¹⁾.

EL osteosarcoma es la neoplasia maligna primaria de hueso más frecuente en la población pediátrica. Hasta la década de los setentas el 80% de los pacientes con osteosarcoma fallecía por actividad tumoral. A pesar de haber sido sometidos a amputación en un periodo de 6 meses a un año aparecían metástasis pulmonares que provocaban la muerte.

En la actualidad gracias a un diagnóstico oportuno, un equipo interdisciplinario y el conocimiento del comportamiento biológico del tumor así como su sensibilidad a la quimioterapia y mejores técnicas quirúrgicas la posibilidad de curación rebasa el 70% en la mayoría de las instituciones especializadas en el tratamiento del cáncer en el niño.

Definición:

El osteosarcoma es un tumor maligno formado por células mesenquimales productoras de hueso y/o sustancia osteoide^(1,2).

Epidemiología:

Los tumores malignos de hueso constituyen aproximadamente 6% de todas las neoplasias en la edad pediátrica^(1,2).

La Sociedad Americana de Cáncer reporta en el 2012 una incidencia mundial de 3.3 millones de casos por año⁽³⁾.

Grimer et cols, en el 2002 refieren que en Estados Unidos la incidencia anual en menores de 20 años de edad es de 8.7 por millón. Su mayor incidencia es en la segunda década de la vida, coincidiendo con el crecimiento óseo acelerado, posterior a esta etapa la tasa de incidencia muestra declinación. Aunque las mujeres son afectadas en etapas más tempranas, el sexo masculino predomina en cuanto a frecuencia, con una relación de 1.6:1 ^(4,5).

Existe una relación directa entre osteosarcoma y crecimiento el cual afecta preferentemente las metáfisis de los huesos de mayor velocidad de crecimiento. Algunos estudios sugieren que el osteosarcoma se presenta con mayor frecuencia en individuos que alcanzarán una talla superior a la esperada. Cuando se presenta en la edad escolar hay un predominio relativo de afectación en tercio proximal de humero ya que las extremidades superiores “disparan” su crecimiento antes que las inferiores ⁽⁶⁾.

Fajardo et cols en el 2007 reporta que en la República Mexicana la tasa de incidencia oscila entre 6 y 9 casos por millón por año, con una frecuencia de 5.7%, su mayor pico de incidencia es en la adolescencia, ocupando el segundo lugar de neoplasias a esta edad con un 17.4% de los casos sólo precedido por leucemias. El predominio es en el sexo masculino con una relación 1.3: 1 ^(7, 8, 9, 10).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, Fajardo et cols reporta la frecuencia de los tumores óseos malignos en la edad pediátrica en un 5.6% con una incidencia de 2 a 3.5 casos por millón por año ^(7,8, 9).

En un estudio de cohorte realizado en CMN SXXI Hospital de Pediatría por López et cols en el 2012, se reporta que en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma la sobrevivida global es de 60% a cinco años ⁽⁷⁾.

El osteosarcoma 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 ^(1, 4, 7). Aproximadamente, del 50 al 80% se origina en el área alrededor de la rodilla y menos del 10% se presenta en la pelvis ^(4,11). Su localización en el pie es muy poco habitual, sin embargo Úbeda Pérez de Heredia et al, reportó un caso de osteosarcoma osteoblástico de calcáneo derecho ⁽¹²⁾.

Etiología:

Aunque no es posible enunciar específicamente la etiología del osteosarcoma, existen varios factores predisponentes como son la radiación ionizante, el uso de radioisótopos específicos para tejido óseo y de algunos agentes alquilantes, teniendo así los siguientes factores: ⁽¹³⁾

a) Genéticos: Se ha encontrado una mutación del gen RB1 en el cromosoma 13q14.1-q14.2 en el 60-75% de los osteosarcomas (el retinoblastoma hereditario es quizá el principal factor predisponente siendo el riesgo de un 8 a un 90%,) y mutaciones del gen p53 en el cromosoma 17p13.1 en al menos 30-50% de los casos ^(1,2). Las únicas alteraciones comprobadas son la pérdida de la heterocigosidad para el cromosoma 3q, 13q14.1, 13q14.2, 17p13.1 (el lugar del gen p53 [síndrome de Li Fraumeni]) y 18q (la región cromosómica afectada en pacientes con osteosarcomas secundarios a enfermedad de Paget) ⁽¹⁴⁾.

b) Hereditarios: Diversos trastornos genéticos están relacionados con la aparición de osteosarcomas, entre ellos el síndrome de Li-Fraumeni, el retinoblastoma hereditario, el síndrome de Rothmund-Thomson y los síndromes de Bloom y de Werner ⁽¹⁴⁾.

c) Radioterapia: El osteosarcoma es el cáncer más frecuente que aparece 20 años posteriores al tratamiento radiante de un tumor sólido durante la infancia o la adolescencia ⁽¹⁴⁾.

d) *Quimioterapia*: Con respecto a los osteosarcomas secundarios a la quimioterapia, la exposición previa con agentes alquilantes puede generar un osteosarcoma secundario, potencializándose con el efecto de la radioterapia previa ⁽¹⁴⁾.

Biología molecular:

El osteosarcoma presenta una expresión elevada de IGF, la cual es una vía causante de proliferación al tener su pico máximo en la segunda década de la vida. Otras alteraciones presentes son la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 13q, delección en el gen INK4 A (cromosoma 9p21) y las mutaciones del gen p53, así también se ha observado coexpresión de factor de crecimiento derivado de plaquetas y sus receptores en éstos tumores ⁽¹⁵⁾.

Histopatología:

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud las variedades histológicas del osteosarcoma se dividen en primarios y secundarios. Dentro de los primarios encontramos al convencional y sus respectivas variedades: osteoblástico 50% (ver imagen 1), condroblástico 25%, fibroblástico 25%, semejante al histiocitoma fibroso maligno, rico en células gigantes, de células pequeñas, epitelioides, telangiectásico, central de bajo grado, multicéntrico, intracortical, los de superficie (parosteal, parosteal desdiferenciado, periosteal y de superficie de alto grado) ^(1, 7, 14).

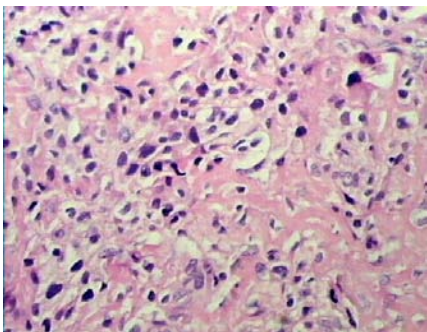


Imagen 1. Histopatología del osteosarcoma (osteoblástico)

Cada variedad histológica se describe a continuación: ⁽¹⁴⁾.

Variedad histológica	Características
Osteosarcoma convencional	Es la variedad más común siendo una neoplasia intramedular de alto grado de malignidad. Desde el punto de vista histopatológico revela células tumorales fusiformes muy pleomórficas y otras poliédricas productoras de osteoide.
<u>Osteosarcomas fibroblásticos</u>	Están compuestos por un estroma formado por células ahusadas, de alto grado y que se caracterizan por la producción focal del osteoide.
<u>Osteosarcomas condroblásticos</u>	Se caracterizan por producir una matriz cartilaginosa que ocupa la mayor parte del tumor. En estos focos condroblásticos se deben localizar las células ahusadas productoras de osteoide tumoral.
<u>Osteosarcoma telangiectásico</u>	Se caracteriza por grandes cavidades llenas de sangre con delgados septos en su interior, así como escasa producción de osteoide.
<u>Osteosarcomas de superficie o yuxtacorticales</u>	Se localizan hacia afuera de la cortical del hueso subyacente y cursan con mínimo o ausente involucro medular. La superficie del hueso incluye 3 regiones: la cortical, el periostio y los tejidos fibrosos inmediatamente superficiales al periostio.
<u>Osteosarcoma paraosteal</u> <u>desdiferenciado</u>	Se trata de una variedad de osteosarcoma de alto grado que coexiste con un osteosarcoma parosteal de bajo grado, ya sea al momento de su presentación (sincrónico), o al presentarse una recurrencia (metacrónico).
<u>Multicéntrico</u>	su presentación en varios huesos es debido a la presencia de clonas tumorales diferentes, aunque algunos autores refieren se trata de enfermedad metastásica sin afección pulmonar visible.

Clasificación para la estadificación:

Enneking propuso un sistema el cual es una herramienta útil para establecer el diagnóstico y determinar el tipo de tratamiento quirúrgico más conveniente para el paciente así como el pronóstico, éste se divide en estadios y se basa en tres parámetros: grado histológico del tumor, extensión local de la lesión (intracompartimental y extracompartimental) y presencia o ausencia de metástasis.

Clasificándose así en: IA Bajo grado intracompartimental, IB Bajo grado extracompartimental, IIA Alto grado intracompartimental, IIB Alto grado extracompartimental, IIIA Metástasis intracompartimental, IIIB Metástasis extracompartimental, (ver imagen 2) ^(4,16, 17).

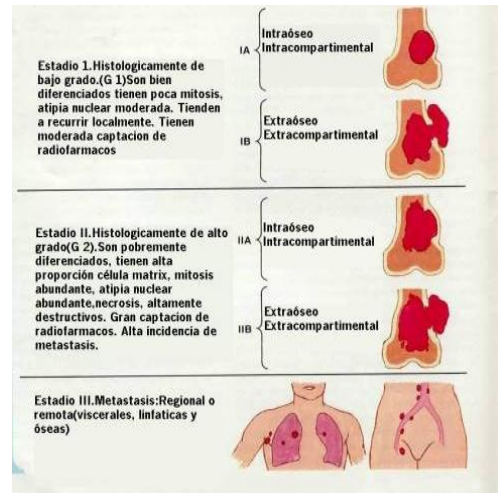


Imagen 2. Estadificación de Enneking

El Estadio clínico que más se diagnostica posterior a la cirugía es el IIB (alto grado-extracompartimental) ^(1,2).

Cuadro clínico:

El dolor y el aumento de volumen en la región afectada son los principales síntomas iniciales. El dolor es intermitente al comienzo de la enfermedad, aumenta con la actividad y empeora durante el sueño nocturno; sin embargo con la evolución se vuelve continuo y la presión que produce provoca o exacerba el dolor. Puede haber antecedentes de traumatismo que produce malestar a nivel del tumor, y al crecer éste, fácilmente se produce una fractura espontánea en terreno previamente dañado, ésta tiene una prevalencia de un 5 a 10%. Hay un aumento de la temperatura local de la piel, hipersensibilidad a la presión y red venosa colateral ^(1, 4).

Otros síntomas son debilidad de la extremidad afectada, con la consecuente claudicación y cierto grado de incapacidad para realizar las actividades de la vida cotidiana; el rango de movilidad de las articulaciones disminuye, por lo que se observa atrofia muscular secundaria a la falta de uso de la extremidad afectada ⁽⁴⁾.

Los signos tardíos de la enfermedad incluyen pérdida de peso, fiebre, ataque al estado general, postración y datos de la enfermedad metastásica, que en sarcomas, el sitio más frecuente es el pulmón ^(1,4). Al momento del diagnóstico, aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes con osteosarcoma presentan metástasis detectables mediante radiografía, aunque se presume que todos tienen metástasis microscópicas. ⁽⁴⁾.

Diagnóstico

Exámenes de laboratorio

Los principales estudios de laboratorio son la fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica ya que al incrementar sus valores nos orienta a que hay una hiperactividad osteoblástica; teniendo en cuenta sus valores normales de acuerdo a la edad (cuadro 1) se ha observado que cuando los valores de deshidrogenasa alcalina son altos se asocia con mortalidad a corto plazo ^(4, 17). Se reporta que valores por arriba de 400 U/L de deshidrogenasa láctica (DHL) se correlacionan con un riesgo cuatro veces mayor de mortalidad, con respecto a los niños que no presentan niveles elevados ^(7,18).

Deshidrogenasa láctica (U/L)		Fosfatasa alcalina (U/L)	
0-4 días	290 – 775 U/L	Lactantes	150 – 420 U/L
4-10 días	545 – 2000 U/L	2-10 años	100 – 320 U/L
10 días – 2 años	180 – 430 U/L	Hombres adolescentes	100 – 390 U/L
2 – 12 años	110 – 295 U/L	Mujeres adolescentes	100 – 320 U/L
> 12 años	100 – 190 U/L	Adultos	30 – 12 U/L

Cuadro 1. Valores normales por edades de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.

Exámenes de gabinete

Radiografías simple: permite evaluar al tumor primario mediante la proyección en dos planos. Las radiografías simples permiten determinar la localización, la cual puede ser en la metáfisis proximal o distal y diáfisis proximal, media o distal. Otro aspectos que se pueden evaluar con este estudio son los tipos de lesión que pueden ser geográfica, apolillada o permeativa. También se determina la característica de los bordes los cuales se pueden observar regulares o irregulares; la reacción perióstica es regular o irregular; y se observa si existe o no producción de hueso ^(1,4).



Imagen 3. Radiografía simple que muestra lesión en metáfisis distal con producción de hueso..

Tomografía computarizada: Evalúa la extensión del tumor, y sirve para localizar el tejido óseo comprometido intra o extracompartamental y la relación del tumor con las estructuras neurovasculares, las articulaciones o fisis y para determinar la presencia de metástasis pulmonar ⁽⁴⁾. Franzius en el 2000, evaluó la tomografía para predecir la respuesta a quimioterapia neoadyuvante; de los 15 pacientes que presentaron buena respuesta histológica, todos presentaron cambios favorables por éste estudio ⁽¹⁹⁾.

La gammagrafía ósea con Tc99: ofrece la fijación del radioisótopo en el tumor primario e informa de la afectación de otros huesos. También sirve para detectar recidivas locales o metastásicas ⁽²⁰⁾. Este método de diagnóstico tiene gran sensibilidad para detectar lesión secundaria ósea ⁽¹²⁾.

Tomografía por emisión de positrones (PET) con metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI): informa de las lesiones primarias y detecta lesiones múltiples en otros huesos las cuales no pueden ser detectadas por otros métodos diagnósticos;

también es útil para detectar las metástasis pulmonares. La práctica de una PET al inicio de la enfermedad sirve de base en el control de la evolución del tumor. La fijación del radioisotopo MIBI es específica para el tumor óseo y ayuda a determinar la extensión de la lesión ⁽²⁰⁾.

Resonancia magnética: Su utilidad en la evaluación preoperatoria es proporcionarnos información sobre la afección intraarticular e intramedular de la placa epifisaria, del paquete neurovascular, así como de la existencia de metástasis saltatorias ⁽¹⁾. Es la prueba que más valor tiene para determinar si se conserva la extremidad o se amputa. Las imágenes en potenciales T1 muestran la afección a nivel medular, siendo conveniente tomar imágenes de todo el hueso para descartar metástasis ⁽¹⁵⁾. Es de ayuda para establecer los márgenes de resección tumoral y extensión tumoral, se realiza al ingreso del paciente y como seguimiento del paciente posterior a la quimioterapia prequirúrgica ^(10, 21). Ongolo y cols, en 1999 utilizaron la resonancia magnética para predecir la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante en 12 pacientes con osteosarcoma, realizando medición al final de la quimioterapia que predijo en un 91% la respuesta histológica ⁽²²⁾.

Biopsia:

El estándar de oro en el diagnóstico de los tumores óseos lo representa la biopsia incisional ⁽¹⁾. Se recomienda ampliamente que este procedimiento lo realice el cirujano ortopedista que llevará a cabo la resección del tumor, ya que es de suma importancia el lugar donde se realiza la biopsia con relación a la localización del tumor y la estructura anatómica comprometida. Además, se debe realizar un control radiográfico transoperatorio para obtener muestras representativas del tumor y facilitar la tarea diagnóstica del estudio histopatológico, evitando una segunda biopsia ⁽⁴⁾. En el servicio de Ortopedia del Hospital de Pediatría CMN SXXI, se realiza la biopsia por aspiración con aguja fina BAAF en la cama del paciente, sin anestesia, utilizando una aguja delgada con punzocat número 22F, fácilmente asequible, penetrando mínimamente la cortical ósea y puede repetirse

en caso necesario; la cantidad de tejido extraído es mínimo pero suficiente para su estudio histopatológico, el cual es reportado en 15 minutos; o se realiza biopsia percutánea con aguja JAMSHIDE, ésta se utiliza para accesos difíciles y se realiza con control radiológico en el sitio tumoral y en ésta se toman tres cilindros del hueso afectado enviándolo a estudio histopatológico.

Una biopsia incisional con una ventana amplia con legra y osteotomo puede presentar una diseminación local que puede llegar a presentar metástasis o diseminación local que imposibilite la cirugía de salvamento de la extremidad; se debe asegurar la hemostasia para evitar la diseminación local del hematoma con células tumorales y evitar la colocación de drenajes tipo Penrose que al abocar al exterior a través de la herida de biopsia ocasionarán una vía de crecimiento exofítico de la tumoración ⁽²⁰⁾.

Tratamiento

Quimioterapia

A partir del año 1970 se encuentran los primeros reportes en la literatura del uso de quimioterapia. De las primeras drogas empleadas se utilizaba metrotexate a dosis altas y rescates de ácido folínico, aumentando la sobrevida de los pacientes hasta 42%, posteriormente se emplearon otras drogas como cisplatino, doxorubicina aumentando la respuesta tumoral y por ende la sobrevida libre de enfermedad. Actualmente las combinaciones de cisplatino, etopósido, doxorubicina, metrotexate e ifosfamida, es la base de la quimioterapia y ha aumentado la sobrevida a 50-75%. Este tratamiento favorece la reducción del tumor, su recalcificación limita su extensión y permite llevar a cabo una cirugía de preservación que posibilita conservar la extremidad afectada para que el paciente recupere su autonomía motriz. ^(4, 15, 23, 24, 25, 26, 27)

Un sistema muy utilizado para calificar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante es la clasificación de Huvos. Este sistema divide en cuatro grados la respuesta al tratamiento según la necrosis tumoral observada: grado 1: necrosis menor del

50%; grado 2: necrosis mayor del 50% y menor del 90%; grado 3: necrosis mayor del 90% y grado 4: necrosis del 100%. Cuando la necrosis es superior al 98% puede considerarse que la quimioterapia ha sido efectiva ^(4,12).

Se ha enfatizado hacia un tratamiento más intenso inicial o neoadyuvante que tendrá dos objetivos: el control de la enfermedad metastásica pulmonar, y el acondicionamiento del paciente para la preservación de la extremidad afectada, siempre y cuando esto sea posible y se cumplan los criterios para tal fin, lo cual ha logrado mejorar la sobrevida de estos pacientes en un 70% ⁽⁷⁾. En los casos favorables el paciente refiere disminución del dolor y mejor movilidad, se observa una disminución en la masa de partes blandas y hay una tendencia a normalizar las cifras de fosfatasa alcalina y de deshidrogenasa láctica y dentro de los hallazgos radiográficos se observa reducción de la masa de partes blandas y aparece recalcificación del hueso lítico y del límite de la lesión, apareciendo una fibrosis ósea característica ⁽¹⁵⁾.

La finalidad de la secuencia terapéutica: quimioterapia preoperatoria-cirugía-quimioterapia postoperatoria, pretende controlar la enfermedad microscópica no detectable inicialmente; reducir el volumen tumoral; producir necrosis en el tumor primario y posibilitar la guía del tratamiento quimioterapéutico postoperatorio al tenor de la tasa de necrosis evaluada en las piezas de resección o amputación. Un inconveniente de la quimioterapia preoperatoria es el riesgo de que se presente una fractura en hueso previamente dañado en los osteosarcomas líticos, como ocurre con el osteosarcoma telangiectásico. Otro de los inconvenientes de la quimioterapia es el riesgo de complicaciones secundarias a efectos adversos de éstas por lo que se ha tenido que disminuir dosis o cambiar esquemas quimioterapéuticos ⁽²⁰⁾.

En México se encuentra el protocolo de quimioterapia propuesto por el Grupo Mexicano de Osteosarcoma que consta de cuatro fármacos: Cis diamino dicloro platino, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Etoposido (*Cuadro 1*), y establece las

semanas en las que cada fármaco será administrado tanto en la quimioterapia neoadyuvante como en la adyuvante (*Cuadro 2 y 3*),

QUIMIOTERAPIA	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN
CDDP	120 mg/m ² sc/ IV infusión 3 horas
ADR	75 mg/m ² sc/ IV infusión 24 horas
VP-16	300 mg/m ² sc/ IV infusión 2 horas X 3 días
CFA	300 mg/m ² sc/ IV infusión 1 hora/ cada 12 horas por 6 dosis + Mesna 100%. Escalar 50 mg/ m ² sc/ ciclo

Cuadro 1. Dosis y vías de administración de la quimioterapia en el osteosarcoma.

Quimioterapia neoadyuvante. Contando con el diagnóstico histopatológico y habiendo determinado la conducta a seguir, en base a la actitud quirúrgica. Iniciamos la quimioterapia neoadyuvante basados en dos fármacos de demostrada utilidad en OS, Cis platino y doxorubicina. La quimioterapia se administrara cada dos semanas, alternando cada cuatro con doxorubicina (*Cuadro 2*).

Semanas de administración	0	2	4	6	8	10	12
Cislatino	X	X	X	X	X	X	CIRUGÍA
Doxorubicina	X		X		X		

Cuadro 2. Quimioterapia neoadyuvante

Quimioterapia adyuvante: Se inicia después de la cirugía en un lapso pos quirúrgico de dos a tres semanas, su duración es de cinco cursos, cada 21 días (*Cuadro 3*).

Semanas de administración	15	18	21	24	27
Cislatino	X	X	X	X	X
Doxorubicina	X		X		X

Cuadro 3. Quimioterapia adyuvante

Cirugía

Sin tratamiento quirúrgico no existe posibilidad de curación del osteosarcoma (23,24). El principal método para erradicar el osteosarcoma es la cirugía. El tipo de tratamiento quirúrgico para el paciente depende del tipo de tumor, su localización y la extensión de la enfermedad; aunque la resección tumoral primaria generalmente se da después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Hasta la década de los 70's el tratamiento quirúrgico consistía en la amputación supracondilea del fémur o la desarticulación; sin embargo, gracias a los avances en los esquemas quimioterapéuticos, las nuevas técnicas quirúrgicas y la ingeniería biomédica, se renovó el tratamiento estándar que es la preservación de la extremidad (4).

Las características para elegir cirugía de salvamento (prótesis tumoral no convencional o injerto óseo masivo de cadáver) son las siguientes: adecuada respuesta a la quimioterapia posterior de 5 a 7 ciclos, que el tumor sea intracompartimental y la extensión tumoral. La presencia de metástasis pulmonares, la presencia de fractura en hueso previamente dañado y si el tumor es extracompartimental contraindican la cirugía de salvamento, realizándose amputación o desarticulación (4). El grado de necrosis inducida por la quimioterapia y la resección tumoral con márgenes adecuados son los factores pronósticos más importantes para el control local de la enfermedad (12).

Las resecciones se pueden clasificar en tres categorías, según el sitio anatómico y el compromiso del hueso afectado. Casi todos los osteosarcomas se localizan en las metáfisis de los huesos largos (próximos a la articulación), la mayoría de las resecciones incluyen el segmento proximal, incluida la región articular del hueso afectado (resección osteoarticular). Lo más frecuente es que la resección se realice a través de la articulación (resección intraarticular); sin embargo, cuando el tumor se extiende a través del cartílago, la cápsula o las estructuras ligamentarias (invasión articular), se debe reseccionar toda la articulación (resección extraarticular). Con menor frecuencia puede haber una afección completa del hueso que requiera

sacrificarlo en su totalidad, incluidos el segmento proximal y el segmento distal como es el caso del húmero ⁽¹²⁾.

El salvamento de la extremidades es posible cuando se puede hacer la resección con un margen de 5 a 7 cm a nivel medular, si la resección del tumor es intraóseo permite una funcionalidad aceptable ⁽²³⁾.

Para lograr la reconstrucción de la extremidad afectada (cirugía de salvamento) hay básicamente tres opciones:

a) Autoinjerto de hueso. Pueden usarse autoinjertos no vascularizados como la pelvis o autoinjertos vascularizados como el de la fíbula. Si la extensión del defecto es pequeña, frecuentemente estos autoinjertos funcionan bien ⁽⁴⁾.

b) Aloinjerto de hueso estructural. Puede ser intercalar u osteoarticular. La principal complicación que presentan estos tipos de injerto es la dificultad para incorporarlos al hueso del paciente y la facilidad con la que se puede producir una no unión ósea. Los aloinjertos osteoarticulares pueden usarse en la reconstrucción de cualquier articulación (húmero proximal, fémur distal o tibia proximal) ⁽⁴⁾.

c) Endoprótesis de titanio. Es un reemplazo manufacturado para el hueso afectado. Es una opción que provee estabilidad inmediata al paciente. Debe ser pensada con cuidado para pacientes menores de ocho años debido a la inmadurez esquelética de los niños. La principal complicación de este procedimiento es el acortamiento de la extremidad secundaria a la detención del crecimiento que suelen presentarse hasta en el 35% de los casos ⁽⁴⁾.

Amputación

Se puede indicar la amputación para el control local del osteosarcoma y se deberá elegir si las características del tumor óseo son: extracompartimental, mala respuesta a la quimioterapia preoperatoria, la presencia de metástasis pulmonar y dependiendo de la agresividad del tumor. Hay que tener en cuenta que la

amputación no elimina la posibilidad de recidiva local, este riesgo siempre existe en el muñón de la amputación. Esta recidiva se atribuye a la extensión tumoral intramedular extensa o a la presencia de lesiones saltatorias. Entre los factores que disminuyen la probabilidad de recidiva local están el margen quirúrgico amplio y la buena respuesta histológica a la terapia neoadyuvante ^(12,28).

Los márgenes quirúrgicos para realizar una amputación son: para tibia deberá ser supracondilea femoral, para fémur desarticulación de cadera, para antebrazo (radio y cúbito) supracondilea humeral, y para brazo (húmero) desarticulación del hombro ⁽¹⁵⁾.

Pronóstico

Algunos de los indicadores de mal pronóstico ya estudiados son: la edad de presentación (menores de cinco años), la localización axial, el tamaño de la tumoración (mayor de 5 cm), el subtipo histológico, así como niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina al diagnóstico ⁽⁷⁾.

En un estudio realizado en CMN SXXI hospital de pediatría en el año 2005 por Collado et cols reportó una sobrevida global de 55% a 5 años con una sobrevida libre de enfermedad de 47% ⁽²⁹⁾ y en el año 2012 Malvaez et cols lo reportó de 18.8% a 5 años ⁽³⁰⁾. Así también Gómez et cols en el mismo año reportan que el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con enfermedad localizada es de 66% a 7 años y de 38% a 1 año para aquellos que presentaron metástasis ⁽³¹⁾.

La supervivencia con el tratamiento que consiste en resección quirúrgica y quimioterapia acompañada o no de radioterapia es de 75 % a 5 años ⁽²⁰⁾.

En el estudio de Whelan, la sobrevida a 5 y 10 años fue del 56% (IC 95% fue 53-59) y el 52% (IC 95% 49-55) respectivamente sin existir diferencias entre el tratamiento, en el cual se consideró como factores pronósticos la adecuada

respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, localización del tumor (distal) y el sexo femenino asociados a una mejor supervivencia ⁽³²⁾.

Otros factores pronósticos recientemente estudiados son la sobreexpresión de glucoproteína P o KI-67, ya que la presencia de éstos empobrece el pronóstico y disminuye la esperanza de vida libre de enfermedad ^(33, 34).

López-Aguilar et cols reporta en el 2000 que valores por arriba de 400 U/L de deshidrogenasa láctica se correlaciona con riesgo cuatro veces mayor de mortalidad con respecto a los niños que no presentan niveles elevados. La deshidrogenasa láctica puede estar elevada en el 30% de los pacientes, y su falta de descenso durante el tratamiento es considerado como factor pronóstico ^(7,18).

En cuanto a la recidiva tumoral, en el estudio antes mencionado realizado por Gutiérrez-Ureña y colaboradores publicado en el 2004, se reportó que el 18 % de los pacientes presentó recaída local, con predominio de afección a tejidos blandos posterior a la quimioterapia neoadyuvante y de éstos el 90% tenían grado I y II de necrosis tumoral de acuerdo a la clasificación de Huvos. ⁽²⁾.

Planteamiento del Problema.

Se ha visto que en el Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del CMN Siglo XXI los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que son sometidos a preservación de extremidad, en un 18% presentan recidiva de la tumoración a sitio primario; por lo que es necesario determinar los factores pronósticos clínicos, bioquímicos e histopatológicos que puedan predecir recidiva de la enfermedad.

La presencia de recidiva tumoral en éstos pacientes se relaciona con diversos factores intrínsecos del huésped, así como también, en las características del tumor óseo. En el instituto no se cuenta con información actualizada en relación con factores pronóstico relacionados con recidiva tumoral en sitio primario en pacientes pediátricos con osteosarcoma.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ Cuáles son los factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos relacionados a recidiva tumoral a sitio primario en pacientes con osteosarcoma y preservación de extremidad en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Febrero de 2014 en el Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del CMN SXXI?

Justificación

El osteosarcoma es un tumor frecuente en la edad pediátrica. El Hospital de Pediatría CMN SXXI es lugar de referencia de éstos pacientes ya que se cuenta con infraestructura y personal capacitado para el tratamiento de éstos por lo que la incidencia anual tiende a elevarse.

En el Hospital de Pediatría CMN SXXI se realiza preservación de extremidad en un 50 a 60% de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma. De los pacientes preservados algunos presentan recidiva tumoral a sitio primario. Hasta el momento no contamos con datos epidemiológicos ni factores de riesgo que predisponen a la recidiva por lo que el presente estudio se realiza para determinar la incidencia de la recidiva y los factores de riesgo para presentar ésta..

Objetivos.

Objetivo General:

Identificar los factores de riesgo clínicos, bioquímicos e histopatológicos para recidiva tumoral a sitio primario en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma y preservación de extremidad.

Objetivos Específicos.

- Determinar si la edad, al momento de la cirugía de preservación es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- Determinar si el tipo histológico del osteosarcoma es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- Determinar si el porcentaje de necrosis tumoral es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- Determinar si el estadio de la enfermedad es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- Determinar si los niveles de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica previos y posteriores a la realización de cirugía de preservación de extremidad son factores de riesgo para presentar recidiva tumoral.

Hipótesis

- La edad preescolar al momento de la cirugía de preservación de extremidad es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- El tipo histológico telangiectásico es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- El grado 1 de la Clasificación de Huvos para necrosis tumoral es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- El estadio IIIB de la enfermedad es factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.
- La fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica elevadas 2 veces más de los valores normales se consideran factor de riesgo para presentar recidiva tumoral.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio:

Observacional. Se realizó la observación de las variables. *Transversal.* Las variables de estudio se midieron en un momento determinado. *Analítico.* Se analizó y reconoció el problema sin aplicar o manipular las variables, estudiando éstas según se dan naturalmente en los grupos. *Retrospectivo.* La información se recolectó en el periodo de estudio, de Enero de 2004 a Febrero del 2014.

Universo de estudio y tamaño de la muestra.

El estudio se realizó en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Febrero del 2014 en la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del seguro social, en el servicio de ortopedia pediátrica. Seleccionándose una cohorte de la población pediátrica con diagnóstico de osteosarcoma que recibió tratamiento quirúrgico. El universo de la muestra fue de 66 pacientes, el muestreo fue no probabilístico, por conveniencia. Para considerar la elegibilidad de los participantes se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

De inclusión. Todos los pacientes pediátricos con tumores óseos malignos que hayan recibido tratamiento quirúrgico de salvamento en este hospital.

De exclusión. Todos los pacientes pediátricos con tumores óseos malignos que no hayan recibido tratamiento quirúrgico en este hospital.

De eliminación: Pacientes que hayan abandonado el tratamiento o seguimiento. Pacientes que no cuenten con expediente completo.

Material y método.

Instrumento: La información de cada paciente se recolectó por medio de una hoja de recolección de datos la cual contiene todas las variables del estudio.

Procedimientos:

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos (físico y electrónico) de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMN SXXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el servicio de ortopedia pediátrica en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Febrero del 2014. Se vació en la hoja de recolección de datos por paciente: el sexo y edad al diagnóstico, el tipo de tumoración ósea presente, la localización anatómica, el tipo de cirugía realizada, el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante administrados hasta la recidiva, el grado de necrosis tumoral, el tipo histológico reportado en el estudio histopatológico del tumor resecado, el reporte del laboratorio de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica pre y postquirúrgica; así como si presentó recidiva tumoral, que tiempo transcurrió entre la cirugía de salvamento y la recidiva tumoral. Se capturó a cada paciente en una base de datos electrónica en el programa Microsoft Excel (Office).

Análisis estadístico :

Se realizó análisis mediante el uso de estadística descriptiva. Para variables universales se utilizó como medida de tendencia central a la media y su medida de dispersión la desviación estándar. Para variables nominales se calculó las frecuencias e intervalos de confianza. En el registro de frecuencias se utilizó el dato absoluto y su expresión porcentual. Se obtuvo la Chi² para conocer la independencia de grupos (recidiva y no recidiva) para cada variable cualitativa (análisis bivariado) y se calculó su OR con su respectivo intervalo de confianza al 95% así también se utilizó para demostrar diferencias en ambos grupos para variables cuantitativas de libre distribución la U de Mann Whitney. Se realizó curva de sobrevivencia de Kaplan Meier para predecir el tiempo libre de recidiva tumoral en sitio primario. Los cálculos se realizaron en SPSS versión 22.0.

Ética del estudio

Por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos, corresponde a investigación sin riesgo, de acuerdo al Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, por lo que no requiere consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores. La información recolectada fue confidencial, evitando el uso de identificadores (nombre del paciente y número de seguridad social) y fue analizada únicamente por los investigadores participantes.

Antes del inicio del estudio, el proyecto de investigación fue sometido a revisión por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603 de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, siendo autorizado con el número de registro: R-2014-3603-55.

RESULTADOS

El periodo de estudio analizado fue de Enero de 2004 a Febrero del 2014. Se incluyeron 66 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

LA edad máxima fue de 16 años y la edad mínima fue de 4 años (media de 12 años \pm 3) (*Gráfica 1*). Por grupo de edad se distribuyeron de la siguiente manera: el 69.8% (46 pacientes) corresponde al grupo de los 11 a los 16 años de edad, seguido del grupo de 6 a 10 años con el 25.7% (17 pacientes), mientras que sólo el 4.5% (3 pacientes) la edad fue menor a 5 años.

De acuerdo al género la frecuencia fue mayor en el sexo masculino con el 59.1% (39 pacientes) de los casos y el 40.9% (27 pacientes) correspondió al sexo femenino con una relación 1.4:1. (*Tabla 1*)

En relación a la histología el tipo histológico predominante fue el osteosarcoma osteoblástico con un 34.8% (23 pacientes), seguido el osteosarcoma osteogénico en un 30.3% (20 pacientes), el osteosarcoma de histología mixta (condroblástico y fibroblástico) en un 10.6% (7 pacientes).

Los tipos histológicos menos frecuentes fueron: el osteosarcoma telangiectásico con 7.5 % (5 pacientes), seguido por los osteosarcomas fibroblástico y condroblástico con 6% (4 pacientes) cada uno y el osteosarcoma parosteal el 4.8% (3 pacientes). (*Tabla 1*)

La localización anatómica del tumor se distribuyó de la siguiente manera: el fémur en un 65.1% (43 pacientes), tibia en un 21.2% (14 pacientes), húmero en un 12.1 % (8 pacientes), y radio en un 1.6% (1 paciente). En cuanto a la región anatómica derecha o izquierda, la presentación fue la siguiente: derecho en un 53% (35 pacientes) y el izquierdo en un 47% (31 pacientes). En cuanto al sitio del hueso afectado la metáfisis proximal fue la más afectada en un 33.3% (22 pacientes), seguida por metáfisis distal en un 53% (35 pacientes), metáfisis distal y diáfisis distal en 4.5 % (3 pacientes), metáfisis proximal y diáfisis proximal en 4.5 % (3 pacientes), diáfisis distal en 3% (2 pacientes) y el hueso total en un 1.7% (1 paciente). (*Tabla 1*)

En relación a sitio anatómico en el hueso se observó mayor afectación a la metáfisis distal del fémur (30 pacientes), seguido de la metáfisis proximal de la tibia (11 pacientes) y metáfisis proximal del húmero (5 pacientes). (Tabla 2)

El tipo de cirugía a la que fueron sometidos los pacientes fueron: la prótesis tumoral no convencional con el 68.3% (45 pacientes), seguido de injerto óseo masivo de cadáver en un 22.7% (15 pacientes), la desarticulación 6% (4 pacientes) y la amputación en un 3% (2 pacientes). (Tabla 3).

La recidiva tumoral se observó en 18.2% (12 pacientes). El sitio de recidiva tumoral que predominó fue en partes blandas en 75% (9 pacientes) seguida de hueso en un 25% (3 pacientes). (Ver Tabla 4).

En cuanto a los signos y síntomas al diagnóstico el dolor fue el síntoma más frecuente presentándose en el 81.8% (54 pacientes). El aumento del volumen se presentó en un 9% (6 pacientes) y la limitación del arco de movilidad se presentó en el 7.6% (5 pacientes). Sólo 1 paciente (1.6%) presentó fractura (Tabla 5).

La fosfatasa alcalina (FA) y la deshidrogenasa láctica (DHL) se realizaron previo y posterior a la cirugía de preservación de extremidad. El análisis de la DHL previo a la cirugía se encontró en valores normales en el 19.1% y se encontró con niveles por arriba de lo normal (de acuerdo a los valores de referencia para edad) en un 80.9%. Posterior a la cirugía la deshidrogenasa láctica se encontró con valores normales en 73.6% y con valores altos en un 26.4% niveles altos de acuerdo a los valores de referencia por edad.

La fosfatasa alcalina previo a la cirugía se encontró en niveles normales en 32.4% y con niveles altos en 67.6%. Posterior a la cirugía la fosfatasa alcalina se encontró normal en 95.5% normal y anormal en 4.5%.

Los estudios de imagen realizados al diagnóstico fueron tomografía axial computarizada reconstructiva, la resonancia magnética y gammagrama óseo para determinar si el paciente era candidato a cirugía de preservación de extremidad. Los estudios de imágenes utilizados para diagnóstico de recidiva tumoral fueron la radiografía simple y el gammagrama óseo.

Dentro del tratamiento antineoplásico todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y adyuvante a la cirugía.

En relación a la presencia de metástasis se observó que un 34.8% (23 pacientes) presentaron metástasis al diagnóstico y que los sitios más frecuente fueron el pulmón con un 91.3% (21 pacientes) y hueso con un 8.7% (2 pacientes).

El estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Enneking, que predominó al momento de la cirugía fue el II B en un 68.1% (45 pacientes), seguido del III B en un 30.4% (20 pacientes) y por último el IIA en un 1.5% (1 paciente). En el análisis del grado de necrosis tumoral, de acuerdo a la clasificación de Huvos, presente en las piezas de patología de la resección tumoral posterior a la cirugía en los pacientes con tumor óseo maligno, se obtuvo: un 19.7% (13 pacientes) con grado 1; 19.7% (13 pacientes) con grado 2, 16.7% (11 pacientes) con grado 3, el 15.2% (10 pacientes) con grado 4; el resto no fue reportado en la hoja de patología, que corresponden a un 28.7% (19 pacientes). (*Tabla 6*).

Al realizar el análisis en ambos grupos (con y sin recidiva) para demostrar diferencias en los factores pronósticos de estudio (cuantitativos) se obtuvo que la fosfatasa alcalina después de la cirugía se encontraba elevada hasta 1.7 veces más de su cifra normal en el grupo que tuvo recidiva tumoral comparada con el grupo que no la tuvo, siendo estadísticamente significativo ($p= 0.031$). (*Tabla 7 y gráfica 2*)

En cuanto al análisis bivariado del estadio de la enfermedad en los dos grupos (recidiva y no recidiva) se obtuvo un OR de 4.4 con un IC 95% de 1.19 – 16.3 ($p=0.034$), lo que refleja la probabilidad 4.4 veces mayor de presentar recidiva tumoral si se encuentra al paciente en estadio de la enfermedad III B al momento de la cirugía, que en aquellos que se encuentren en IIA y IIB. (*Tabla 8*)

La probabilidad libre de recidiva tumoral global en sitio primario fue de 68% a 84 meses con una media de 63 (IC 95% 52 – 73). (*Tabla 9 y gráfica 3*)

Tabla 1. Frecuencia de la edad y sexo de los pacientes con osteosarcoma que fueron sometidos a cirugía, así como la frecuencia del tipo de tumor, localización e histología de éste.

Variable	n	%
Edad		
< 5 años	3	4.5
6 a 10 años	17	25.7
11 a 16 años	46	69.8
Sexo		
Femenino	27	40.9
Masculino	39	59.1
Tipo Histológico del Tumor Óseo		
Osteoblástico	23	34.8
Osteogénico	20	30.3
Mixto (condroblástico y fibroblástico)	7	10.6
Telangiectásico	5	7.5
Fibroblástico	4	6
Condroblástico	4	6
Parosteal	3	4.8
Localización Anatómica del Tumor.		
Fémur	43	65.1
Tibia	14	21.2
Húmero	8	12.1
Radio	1	1.6
Localización del Tumor (Lado)		
Derecho	35	53
Izquierdo	31	47
Localización del Tumor (Sitio)		
Metáfisis proximal	22	33.3
Metáfisis distal	35	53
Metáfisis distal y diáfisis distal	3	4.5
Metáfisis proximal y diáfisis proximal	3	4.5
Diáfisis distal	2	3
Hueso total	1	1.7

Tabla 2. Relación entre el lugar anatómico y la localización en el hueso de los pacientes con osteosarcoma que recibieron tratamiento quirúrgico en el hospital de pediatría CMN Siglo XXI.

Localización anatómica del tumor óseo maligno	Localización en el hueso						
	M. Distal	M. Proximal	M. Distal y D. Distal	M. Proximal y D. Proximal	Hueso-Total	D. Distal	Total
Fémur	30	5	3	1	0	2	41
Tibia	3	11	0	0	0	0	14
Húmero	0	5	0	2	1	0	8
Rodilla	1	1	0	0	0	0	2
Radio	1	0	0	0	0	0	1
Total	35	22	3	3	1	2	66

* Abreviatura: M (metáfisis) y D (diáfisis)

Tabla 3. Tipo de cirugía realizada en pacientes con osteosarcoma en el hospital de pediatría CMN Siglo XXI.

Variable	n	%
Cirugía		
Prótesis tumoral no convencional	45	68.3
Injerto óseo masivo de cadáver	15	22.7
Desarticulación	4	6
Amputación	2	3
<i>Total</i>	66	100%

Fuente: Base de Datos Pediatría.

Tabla 4. Frecuencia de recidiva tumoral en pacientes con osteosarcoma que se les preservó extremidad en el hospital de pediatría CMN Siglo XXI.

Variable	n	%
Presencia de Recidiva Tumoral		
No	54	81.8
Si	12	18.2
<i>Total</i>	66	100
Sitio de Recidiva		
Partes Blandas	9	75
Hueso	3	25
<i>Total</i>	12	100

Tabla 5. Síntomas inicial presentes en los pacientes con osteosarcoma al momento del diagnóstico en el hospital de pediatría CMN Siglo XXI.

Variable	n	%
Síntomas y signos Inicial		
Dolor	54	81.8
Aumento de volumen	6	9
Limitación del arco de movilidad	5	7.6
Fractura	1	1.6
<i>Total</i>	66	100%

Tabla 6. Estadio de la enfermedad al momento de la cirugía y grado de necrosis tumoral reportado posterior a la cirugía en los pacientes con osteosarcoma en el hospital de pediatría CMN Siglo XXI.

Variable	n	%
*Estadio de la enfermedad		
II A	1	1.5
II B	45	68.1
III B	20	30.4
**Grado de necrosis tumoral		
Grado 1: <50 %	13	19.7
Grado 2: 50 - 90%	13	19.7
Grado 3: > 90 %	11	16.7
Grado 4: 100%	10	15.2
No evidenciado	19	28.7

*Clasificación de Enneking

**Clasificación de Huvo.

Tabla 7. Factores pronóstico estudiados en los pacientes con osteosarcoma en relación a la presencia de recidiva tumoral en sitio primario.

Factores pronósticos estudiados	Recidiva		p
	No	Si	
Edad (años)	14 (10 - 15)	12 (8 - 14)	0.2
DHL antes de la cirugía	363 (322-429)	370 (336-615)	0.2
DHL después de la cirugía	210 (169 - 288)	255 (186-374)	0.1
FA antes de la cirugía	359 (175 -432)	350 (327-460)	0.8
FA después de la cirugía	96 (85-138)	159 (108 - 229)	0.03

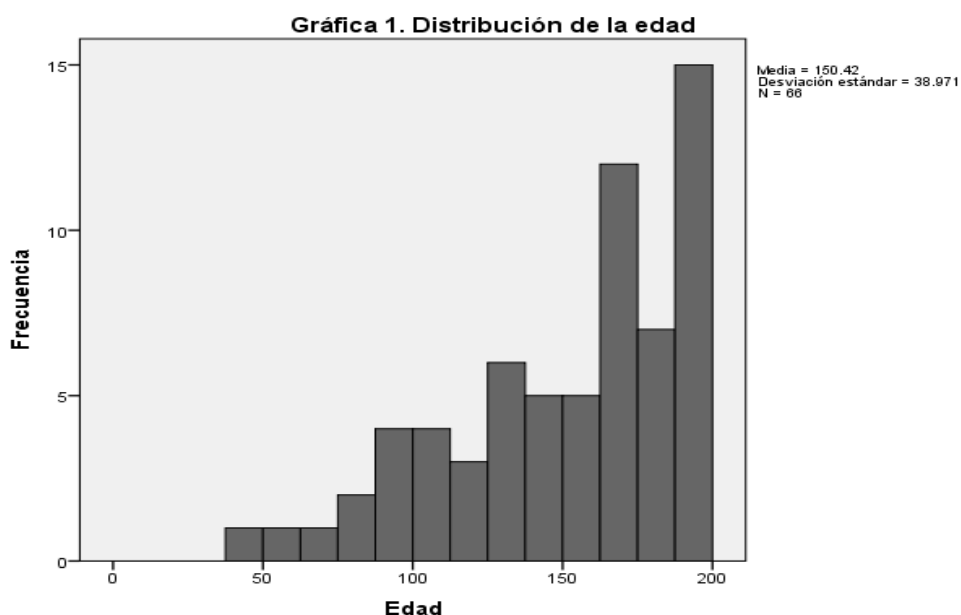
Tabla 8. Frecuencias de cada factor pronóstico estudiado en ambos grupos y la probabilidad de presentar recidiva tumoral en sitio primario.

Factores pronósticos estudiados	Recidiva		OR	IC 95%	p
	No	Si			
Género					
0. Femenino	21 (38.8%)	6 (50%)	0.6	0.1 - 2.2	0.5
1. Masculino	33 (61.2%)	6 (50%)			
QT neoadyuvante					
0. > 4 ciclos	21 (38.8%)	7 (58.3 %)	0.4	0.1 - 1.6	0.2
1. < 4 ciclos	33 (61.2%)	5 (41.7%)			
QT adyuvante					
0. > 4 ciclos	39 (72.2%)	11(91.7%)	0.2	0.02 – 1.8	0.1
1. < 4 ciclos	15 (27.8%)	1 (8.3 %)			
Grados de necrosis tumoral					
0. Otros:			3	0.7 – 12.1	0.2
50-90%	11 (20.4%)	2 (16.7%)			
>90%	8 (14.8%)	3 (25%)			
100%	9 (16.7%)	1 (8.3%)			
1. < 50%	8 (14.8%)	5 (41.7%)			
No reportado	18 (33.3%)	1 (8.3%)			
Localización anatómica del tumor					
0. Otros:			3	0.6 – 15.9	0.2
Tibia	12 (22.2%)	2 (16.7%)			
Húmero	8 (14.8%)	0			
Radio	1 (1.9%)	0			
1. Fémur	33 (61.1%)	10 (83.3%)			

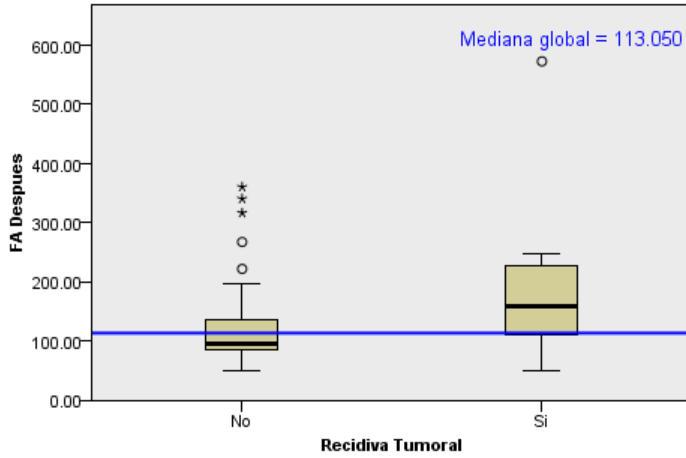
Localización del tumor (lado)					
0. Izquierdo	25 (46.3%)	6 (50%)	1.1	0.3 – 4	0.8
1. Derecho	29 (53.7%)	6 (50%)			
Localización del tumor (sitio)					
0. Otros:					
M. proximal	19 (35.2%)	3 (25%)	2	0.5 – 7.4	0.3
M.distal y D. Distal	2 (3.7%)	1 (8.3%)			
M.prox y D. prox	3 (5.6%)	0			
Hueso total	1 (1.9%)	0			
D. distal	2 (3.7%)	0			
1. Metáfisis distal	27 (49.9%)	8 (66.7%)			
Cirugía de salvamento					
0. Amputación					
Desarticulación	1 (1.9%)	1 (8.3 %)	1.1	0.1 –10.5	1.0
Prótesis	4 (7.4%)	0			
1. Injerto óseo	37 (68.5%)	8 (66.7%)			
Injerto óseo	12 (22.2%)	3 (25%)			
Estadio de la enfermedad					
0. Otros:					
II A	1 (1.9%)	0	4.4	1.2 -16.3	0.03
II B	40 (74%)	5 (41.7%)			
1. III B	13 (24.1%)	7 (58.3%)			
Tipo histológico					
0. Otros:					
Fibroblástico	4 (7.4%)	0	0.9	0.2 –3.4	1.0
Condroblástico	4 (7.4%)	0			
Mixto	3 (5.6%)	4 (33.3%)			
Osteogénico	18 (33.3%)	2 (16.7%)			
Telangiectásico	3 (5.6%)	2 (16.7%)			
Parosteal	3 (5.6%)	0			
1. Osteoblástico	19 (35.1%)	4 (33.3%)			

Tabla 9. Predicción libre de recidiva tumoral en sitio primario en pacientes con osteosarcoma a los que se les preservó la extremidad.

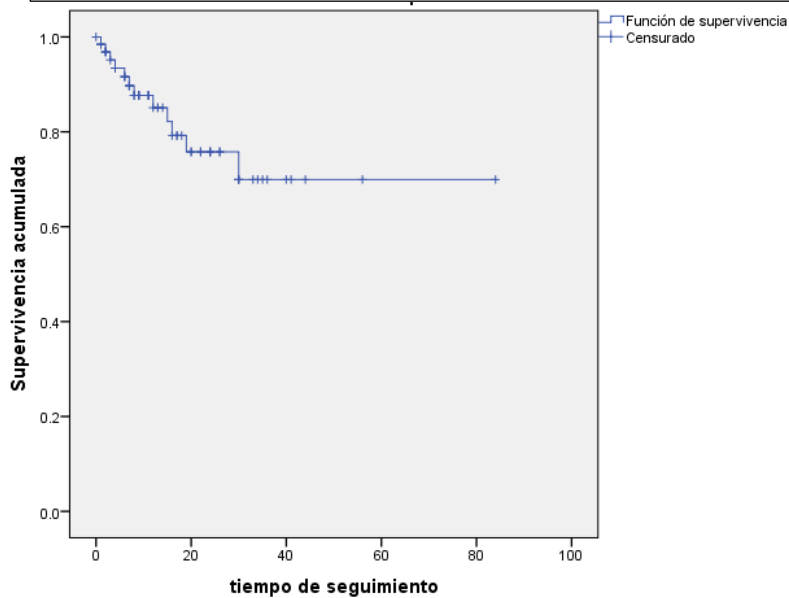
Intervalos en meses	Expuestos	Censurados	Eventos	Probabilidad libre de recidiva tumoral del intervalo	Probabilidad libre de recidiva tumoral acumulada
1 mes	66	4	1	65/66 (98.4%)	98%
2 meses	61	3	1	60/61 (98.3%)	96%
3 meses	57	1	1	56/57 (98.2%)	95%
4 meses	55	2	1	54/55 (98.1%)	93%
6 meses	52	3	1	51/52 (98%)	91%
7 meses	48	3	1	47/48 (97.9%)	89%
8 meses	44	2	1	43/44 (97.7%)	87%
12 meses	34	1	1	33/34 (97%)	84%
15 meses	29	0	1	28/29 (96.5%)	81%
16 meses	28	1	1	27/28 (96.4%)	78%
19 meses	23	0	1	22/23 (95.6%)	74%
30 meses	13	3	1	12/13 (92.3%)	68%
84 meses	1	1	0	1/1 (100%)	68%



Gráfica 2. Distribución de la fosfatasa alcalina después de la cirugía en ambos grupos



Gráfica 3. Predicción de recidiva tumoral en sitio primario en pacientes con osteosarcoma a los que se les preservó la extremidad.



DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que el predominio de la enfermedad es en el sexo masculino y en el grupo de edad de 11 a 16 años coincidiendo con lo reportado por la literatura nacional (Fajardo et cols y Juarez et cols) y la literatura internacional ya que en un estudio realizado por Sugalski et cols en el sur de Texas se reportó que el predominio de la enfermedad es en la adolescencia y el sexo masculino presenta mayor incidencia de esta patología (59.1%).

En nuestro estudio el tipo histológico predominante fue el osteosarcoma variedad osteoblástica en 34.8% (23 pacientes), seguido del mixto (condroblástico y fibroblástico) 10.6% (7 pacientes), coincidiendo con los datos referidos por Gutierrez-Ureña et cols en México y lo reportado en Estados Unidos por Muscolo et cols y Papagelopoulos et cols. En nuestro estudio se corroboró que dado que el osteosarcoma osteoblástico fue el más frecuente el patrón histológico de la recaída tumoral fue la variedad osteoblástica.

La localización anatómica del tumor fue con mayor frecuencia a nivel de la metáfisis distal del fémur seguido de la metáfisis proximal de la tibia y metáfisis proximal del húmero, coincidentes con datos reportados por la literatura nacional (Gutierrez-Ureña et cols) y en Estados Unidos por Muscolo et cols y Papagelopoulos et cols.

De acuerdo a la literatura nacional y mundial los sitios de metástasis más frecuentes observados en este estudio fueron pulmón (91.3% de los pacientes con metástasis) y hueso (34.8%), coincidiendo con algunos nacionales como Fajardo y Gómez-Martínez et cols, y Whelan et cols (Europa). De acuerdo a la clasificación de Huvos de los 66 pacientes predominó en un 19.7% el grado 1 coincidiendo con Sánchez-Torres y Gutiérrez-Ureña.

Respecto a la presencia de la recidiva tumoral, de los 66 casos estudiados el 18.2% (12 pacientes) presentaron recidiva tumoral, que coincide con datos reportados por Sugalski et cols., así como el sitio de la recidiva tumoral observándose mayor frecuencia en partes blandas, seguida de hueso.

De acuerdo a los datos analizados en este estudio se encontró que la fosfatasa alcalina con un valor de 1.7 veces por arriba de su valor normal es un factor de riesgo para recidiva tumoral con una significancia de $p= 0.03$. Al realizar la revisión de la literatura no encontramos datos coincidentes en que la fosfatasa alcalina sea un factor de riesgo y/o predictor de recidiva tumoral, pero si para presencia de tumor óseo al diagnóstico como lo describe Cortés-Rodríguez en el 2010 y Acevedo Lomas en el 2008. Por lo anterior consideramos que este dato es de vital importancia y es necesario continuar con estudios acerca de la fosfatasa alcalina como factor de riesgo y/o predictor de recidiva tumoral.

En cuanto a la deshidrogenasa láctica se encontró que previo al procedimiento quirúrgico se encontraba en valores altos y que posterior a la cirugía de preservación de la extremidad los valores continuaban altos en los pacientes que evolucionaron con recaída de la enfermedad pero al realizar el análisis estadístico no se encontró significancia estadística.

En cuanto a la clasificación de Enneking se encontró que los pacientes que se encontraban con estadio III B al momento de la cirugía de preservación presentaron 4 veces más riesgo de presentar recidiva tumoral en sitio primario que aquellos que se encuentran en estadio IIA y IIB (OR 4, IC 95% de 1.2 – 16.3 y $p= 0.03$), sin embargo esto es esperado ya que el estadio IIIB ya nos habla de metástasis y lesión extracompartimental.

La sobrevida libre de recidiva tumoral en sitio primario fue de 68% a 84 meses con una media de 63 (IC 95% 52 – 73), no es posible comparar este dato con la literatura ya que no se ha mencionado.

CONCLUSIONES

Conclusiones:

1. La edad al momento de la cirugía no es factor de riesgo para recidiva tumoral a sitio primario.
2. El tipo histológico no es un factor de riesgo para recidiva tumoral a sitio primario.
3. La fosfatasa alcalina por arriba de 1.7 veces su valor normal es considerado factor de riesgo para recidiva tumoral a sitio primario pero es necesario más estudios y ampliar el número de pacientes para corroborar la significancia.
4. De acuerdo a la clasificación de Enneking el estadio IIIB es un factor de riesgo importante para presentar recidiva tumoral, por lo que se deberá considerar en este tipo de pacientes si la quimioterapia con diferentes drogas es la opción para disminuir el riesgo de recidiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Torres LJ, Santos-Hernández M. Osteosarcoma. Rev Mex Ortop Ped. 2011;13(1):10-9. Epub Diciembre 2011.
2. Gutiérrez-Ureña JA, Ruano-Agular JM, Calderón-Elvir CA, Vásquez-Gutiérrez E, Duarte-Valencia JC. Factores pronósticos en osteosarcoma en niños con salvamento de la extremidad. Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica. 2004;11(3):126-34.
3. Data from the American Cancer Society. <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp> (Accessed on June 03, 2012).
4. Grimer,RJ, Taminiu,AM ,Cannon,SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 2002; 384:395.
5. Gurney GC, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. En Ries LAG. Smith MA, Gurney JG, eds. Cancer incidente and survival among children and adolescents. United Status SEER Program 1975- 1995. Bethesda MD: Nacional Cancer Institute, SEER program. NIH Pob. No 99-4649. 1999:99-110.
6. Bacci G, Longhi A, Bertoni F. Primary high-grade Osteosarcoma: comparison Betwen preadolescent and older patients. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27(3): 129-34.).
7. López-Aguilar JE, Rioscovian-Soto AP, Ponce de León-Herrera A, Aguilar-Román B, Cortés-Mercado L, Siordia-Reyes G, Sepúlveda-Vildósola AC. Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. GAMO. 2012;11(5):300-5.

8. Fajardo–Gutierrez A, Juarez-Ocaña S, Palma PV. Epidemiología del cáncer en adolescentes de 15 y 16 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46:361-6.
9. Juarez-Ocaña S, Gonzalez-Miranda G, Mejia-Arangure JM, Rendon-Macias ME, Martinez-Garcia Mdel C, Fajardo-Gutierrez A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer.* 2004;4:50. Epub 2004/08/18.
10. Fajardo-Gutierrez A, Juarez-Ocaña S, Gonzalez-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreon-Cruz R, Ortega-Alvarez MC, et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer.* 2007;7:68. Epub 2007/04/21
11. Sugalski AJ, Jiwani A, Ketchum NS, Cornell J, Williams R, Heim-Hall J, et al. Characterization of localized osteosarcoma of the extremity in children, adolescents, and young adults from a single institution in South Texas. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2014;36(6):e353-8. Epub 2014/02/04.
12. Úbeda Pérez De Heredia I, Millán Díaz, Paulín JL. Abordaje y tratamiento del osteosarcoma osteoblástico de calcáneo en un país en vías de desarrollo y revisión de la bibliografía a propósito de un caso. *Rev S And Traum y Ort.* 2013; 30 (1/2): 79-82. Epub 16/04/2013.
13. Tabone MD, Terrier, Pacquement H. Outcome of radiation-related Osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9):2789-95.
14. Muscolo DL, Farfalli GL, Aponte Tinao L, Ayerza MA. Actualización en Osteosarcoma. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2009;74(1):85-101.
15. Pizzo P P. Principles and Practice of pediatric oncology. Lippincot Williams & Wilkins. 2006:1002-32.

16. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop and Related Research*. 1985;204:9-24.
17. Acevedo Lomas JD, Cortés Gómez 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. *Rev Mex Ortop Ped*. 2008;10(1):23-40.
18. López AE, Rivera MH, Cerecedo DF. La deshidrogenasa láctica como factor pronóstico del desarrollo de enfermedad metastásica pulmonar en pacientes con osteosarcoma. *Gac Med Mex*. 2000;132:363-6.
19. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, Jurgens H, Schober O. 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):874-81. Epub 2000/11/18.
20. Majo J, Cubedo R, Pardo N. Tratamiento del osteosarcoma. Revisión. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2010;54(5):329-36.
21. Kocaoglu M, Frush DP. Pediatric presacral masses. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2006;26(3):833-57. Epub 2006/05/17.
22. Ongolo-Zogo P, Thiesse P, Sau J, Desuzinges C, Blay JY, Bonmartin A, et al. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. *European Radiology*. 1999;9(5):907-14. Epub 1999/06/17.

23. Smith JR, Haber K, Reynolds AF, Weinstein PR. Ultrasonic evaluation of postventricular shunt dynamics in infants and young children. *Radiology*. 1982;145(1):133-8. Epub 1982/10/01.
24. Rao BN, Rodriguez-Galindo C. Local control in childhood extremity sarcomas: salvaging limbs and sparing function. *Medical and Pediatric Oncology*. 2003;41(6):584-7. Epub 2003/11/05.
25. Shinozaki T, Watanabe H, Yanagawa T, Shirakura K, Takagishi K. Pirarubicin-based versus doxorubicin-based osteosarcoma chemotherapy. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(6):996-9. Epub 2002/05/23.
26. Abe S, Nishimoto Y, Isu K, Ishii T, Goto T. Preoperative cisplatin for initial treatment of limb osteosarcoma: its local effect and impact on prognosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2002;50(4):320-4. Epub 2002/10/03.
27. Goorin AM, Schwartzenuber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(8):1574-80. Epub 2003/04/17.
28. Wirbel RJ, Schulte M, Mutschler WE. Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001(390):190-205. Epub 2001/09/12.
29. Collado-Polanco LY. Sobrevida de pacientes pediátricos con oestosarcooma en relación a la respuesta de necrosis tumoral a la quimioterapia neoadyuvante (Tesis Especialidad Médica). Distrito Federal. CMN SXXI Hospital de Pediatría. 2005.

30. Malvaez-Estrada DA. Factores pronósticos en pacientes pediátricos con osteosarcoma , estudio de cohorte. (Tesis Especialidad Médica). Distrito Federal. CMN SXXI Hospital de pediatría 2012.
31. Gómez-Martínez R, Silva-Padilla N, Gutierrez-de la O m, Tavares-Macías G. Osteosarcoma metastásico al diagnóstico: características clínicas y pronóstico. GAMO. 2012;11(5):296-299.
32. Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, Sydes MR, Hook JM, Trani L, et al. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Annals of Oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1607-16. Epub 2011/10/22.
33. Bispo Junior RZ, Camargo OP. Prognostic factors in the survival of patients diagnosed with primary non-metastatic osteosarcoma with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(12):1177-86. Epub 2009/12/29.
34. Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. *The Orthopedic Clinics of North America*. 2006;37(1):1-7. Epub 2005/11/29.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente:

NSS:

Edad:

Sexo:

Quimioterapia recibida antes de la cirugía y cuantos ciclos	Si _____ no _____ ciclos _____
Quimioterapia recibida entre la cirugía y la recaída tumoral y cuantos ciclos	Si _____ no _____ ciclos _____
Tipo histológico del tumor óseo	
Tipo de cirugía de salvamento	
Porcentaje de necrosis tumoral post-quimioterapia neoadyuvante.	
Deshidrogenasa láctica antes y después de la cirugía	
Fosfatasa alcalina antes y después de la cirugía	
¿Tuvo recidiva tumoral?	Si _____ no _____
Si tuvo recidiva tumoral, cuanto tiempo después de la cirugía fue:	Años _____ meses _____ semanas _____
Como se documentó la recidiva	Radiografía _____ TAC _____ RMN _____ Gammagrafía ósea _____

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (unidades)
Edad	Tiempo desde el nacimiento en meses o años hasta la actualidad.	Edad reportada en años en el expediente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Continua Tipo de variable : universal	Unidad : En años
Sexo	Género genotípico de una persona	Género reportado en el expediente al momento del diagnóstico.	Cualitativa Nominal Tipo de variable: universal	1. Hombre 2. Mujer
Tipo histológico	Es la estirpe celular presente en un tejido u órgano.	Es el tipo de estirpe celular de la muestra ósea enviada y que es reportada por histopatología tras haber añadido tinciones y ser observada por microscopia electrónica.	Cualitativa Nominal Tipo de variable: independiente	1. Osteoblastico, 2. Telangiectasico, 3. Condrolastico, 4 . Multicentrico 5. Fibroblastico 6. Central de bajo grado 7. Intracortical 8. De superficie (periosteal, parosteal, parosteal desdiferenciado, periosteal) 9. Mixto 10. Sarcoma de Ewing
Estadio de la enfermedad (Clasificación de Enneking)	Es la etapa o periodo determinado de la evolución de una enfermedad.	Es la etapa de la enfermedad presente al momento de la cirugía.	Cualitativa ordinal Tipo de variable: independiente	1. IA Bajo grado intracompartamental, 2. IB Bajo grado extracompartamental, 3. IIA Alto grado intracompartamental, 4. IIB Alto grado extracompartamental, 5. IIIA Metástasis intracompartamental, 6. IIIB Metástasis extracompartamental
Localización del tumor	Lugar donde se localiza la tumoración.	Es la presencia del tumor en esqueleto axial o en extremidad superior o inferior al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal Tipo de variable: independiente	1. Húmero 2. Radio 3. Cubito 4. Femur 5. Pelvis 6. Tibia 7. Perone 8. Esqueleto axial

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (unidades)
Quimioterapia Adyuvante	Es el medicamento antineoplásico administrado después de la resección quirúrgica del tumor	Es el tratamiento oncológico recibido por el paciente mediante administración de medicamento antineoplásico o una combinación de éstos en un régimen de tratamiento estándar, administrado después de la resección quirúrgica del tumor óseo.	Cualitativa Nominal Tipo de variable: independiente	1. Esquema: ciclofosfamida + VP-16 2. Otro esquema
Quimioterapia Neoadyuvante	Es el medicamento antineoplásico administrado antes de la resección quirúrgica del tumor.	Es el tratamiento oncológico recibido por el paciente mediante administración de medicamento antineoplásico o una combinación de éstos en un régimen de tratamiento estándar, administrado en el periodo comprendido entre la resección quirúrgica del tumor óseo y la recidiva tumoral.	Cualitativa Nominal Tipo de variable: independiente	1. Esquema: Cisplatino 150 mg/m ² SC y 4-epirubicina 120 mg/m ² SC (1 ciclo cada 2 semanas alternando con cisplatino 150 mg/m ² SC completando 4 ciclos). 2. Esquema: ciclofosfamida y etoposido
Número de ciclos de quimioterapia adyuvante	Es el número de ciclos de quimioterapia recibidos después de la resección del tumor.	Es el número de ciclos de quimioterapia que se documenta en el expediente como los administrados en el periodo comprendido entre la resección quirúrgica del tumor óseo y la recidiva tumoral.	Cuantitativa Discreta Tipo de variable: independiente	Número de ciclos
Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante	Es el número de ciclos de quimioterapia recibidos antes de la resección del tumor.	Es el número de ciclos de quimioterapia que se documenta en el expediente como los administrados antes de la resección quirúrgica del tumor óseo.	Cuantitativa Discreta Tipo de variable: independiente	Número de ciclos
Cirugía de salvamento	Es aquella realizada con el fin de preservar el hueso y la articulación.	Es el tratamiento quirúrgico, ya sea injerto óseo masivo de cadáver o prótesis tumoral no convencional empleado en el paciente.	Cualitativa Nominal	1. Injerto óseo masivo de cadáver 2. Prótesis tumoral no convencional

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (unidades)
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Es una enzima (proteína capaz de acelerar una reacción química) que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo.	Es el reporte de la cantidad de enzima deshidrogenasa láctica realizado por el laboratorio tras la toma de sangre y reportado en unidades U/L de cada paciente, pre y postquirúrgica	Cuantitativa Continua Tipo de variable: independiente	1. Normal 2. Altos *De acuerdo a valores de referencia por edad.
Fosfatasa alcalina (FA)	Es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides.	Es el reporte de la cantidad de fosfatasa alcalina presente pre y postquirúrgica, reportado por el laboratorio tras la toma de sangre y reportado en unidades U/L de cada paciente.	Cuantitativa Continua Tipo de variable: independiente	1. Normal 2. Altos *De acuerdo a valores de referencia por edad.
Necrosis tumoral (Clasificación de Huvos)	Es el grado de necrosis tumoral medida según la respuesta al tratamiento quimioterápico.	Es el porcentaje de necrosis tumoral reportada por estudio histopatológico de la muestra ósea enviada, posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.	Cualitativa ordinal Tipo de variable: independiente	1. Grado 1: necrosis menor del 50%; 2. Grado 2: necrosis mayor del 50% y menor del 90% 3. Grado 3: necrosis mayor del 90% 4. Grado 4: necrosis del 100%.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (unidades)
Recidiva tumoral	Es la reaparición de un tumor.	Es el reporte histopatológico de muestra ósea que indica reaparición del tumor en el pacientes, en un periodo de tiempo posterior a la realización del tratamiento quirúrgico de salvamento.	Cualitativa nominal Tipo de variable: dependiente	1. Si presentó 2. No presentó

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
CMN SXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
MSTS	Musculoskeletal Tumor Society
EICESS	European Integroup Cooperative Ewing Sarcoma Study Group
U	Unidades
L	Litro
DHL	Deshidrogenasa Láctica
FA	Fosfatasa alcalina
PET	Tomografía por emisión de positrones.
ATP	Trifosfato de adenosina
BDC	Bleomicina, ciclofosfamida y actinomicina D.
TASPE	Autotransplante de progenitores hematopoyéticos.
VACD	vincristina, actinomicina, ciclofosfamida y doxorubicina
VAC	Vincristina, actinomicina, ciclofosfamida
Gy	Gray
M	Metáfisis
D	Diáfisis
CENAIDS	Adscrito al Centro Nacional de Investigación Documental en Salud

Cronograma de Actividades (Gráfica de Gant)

Actividad	Agosto del 2014	Septiembre del 2014	Octubre y Noviembre del 2014	Diciembre 2014 y Enero 2015	Febrero del 2015
Redacción					
Entrega al comité					
Recopilación de datos					
Análisis y resultados					
Entrega					