

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
EVOLUCIÓN Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
METASTÁSICA PULMONAR EN NIÑOS CON OSTEOSARCOMA TRATADOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN UN PERIODO DE
18 AÑOS (1997-2015)”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

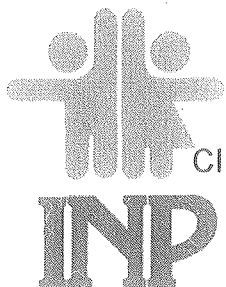
PRESENTA:

DR. JUAN ANDRES ESPINOZA DAQUILEMA

TUTOR:

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO.

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.



CIUDAD DE MÉXICO

2018



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.

“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EVOLUCIÓN Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA PULMONAR EN NIÑOS CON OSTEOSARCOMA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN UN PERIODO DE 18 AÑOS (1997-2015)”



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO.

TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA.

FIS.MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO.

ASESORES METODOLÓGICOS

INDICE

1. Introducción	5
2. Antecedentes	
2.1 Generalidades	5
2.2 Incidencia y Epidemiología	5
2.3 Presentación Clínica	6
2.4 Factores de Riesgo	7
2.5 Imagen Diagnóstica	7
2.6 Factores Pronósticos	8
2.7 Tratamiento	9
2.7.1 Estrategias Terapéuticas	10
2.7.1.1 Tratamiento Quirúrgico	10
2.7.1.1.1 Amputación	11
2.7.1.1.2 Cirugía de Salvamento	11
2.7.1.1.3 Reconstrucción de la Extremidad	12
2.7.1.1.4 Metastasectomía Pulmonar	12
2.7.1.2 Quimioterapia	12
2.7.1.3 Radioterapia	13
2.7.1.3.1 Fotones y protones, radioterapia con Ion Carbono	13
2.7.1.3.2 La irradiación profiláctica para metástasis de pulmón	13
3. Planteamiento del Problema (Pregunta de Investigación)	14
4. Justificación	14
5. Objetivo General y Específicos	15

6. Material y Métodos	15
6.1. Diseño del estudio	15
6.2. Criterios de Selección	16
6.3. Descripción de las variables	16
7. Tamaño de la Muestra	18
8. Análisis Estadístico	18
9. Aspectos éticos	18
10. Factibilidad	19
11. Resultados	19
12. Discusión	30
13 Conclusión	32
14. Bibliografía	33
15. Formato de Recolección de datos	38
16. Cronograma de Actividades	40

1 INTRODUCCIÓN.

El Osteosarcoma pertenece a las neoplasias óseas más comunes en la edad pediátrica, siendo el tumor óseo maligno más común de ésta etapa. El inicio del cuadro clínico asociado no es puntual, se presenta como dolor óseo que puede asociarse a una masa o no, y también es atribuido al crecimiento y desarrollo del paciente. La mayor parte de los pacientes debutaran como una enfermedad localizada a hueso en el momento de su diagnóstico, sin embargo existen reportes en la literatura de hasta un 15%-20% de población afectada con evidencia de enfermedad metastásica al momento de su diagnóstico, siendo los pulmones el sitio más común de presentación. El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un centro de referencia de esta patología en México, por ello es de suma importancia establecer la frecuencia y características clínicas de la enfermedad metastásica pulmonar de los pacientes con Osteosarcoma atendidos en el INP, ya que las metástasis pulmonares son el principal factor pronóstico que afecta de manera adversa las tasas de supervivencia de éstos pacientes comparadas a la de los pacientes con Osteosarcoma no metastásico.

2 ANTECEDENTES.

2.1 Generalidades.

Los sarcomas óseos son los sarcomas del esqueleto, en todas las edades, más frecuentes, y su característica esencial es que no se ubican en el hueso, sino que se desarrollan a partir de las células progenitoras encargadas de generar el hueso normal. La referencia histológica de este origen es la aparición de un tejido óseo formado de novo, en el propio seno del tumor. Este puede adoptar la forma de hueso desorganizado, en distintas fases de madurez, más frecuentemente, de osteoide.¹

Los tumores óseos malignos (Osteosarcoma y Sarcoma de Ewing) corresponden al 3 % de los tumores en niños y adolescentes, además representan la mayoría de estos.

El resto de los tumores óseos intrínsecos malignos constituyen el 6% e incluyen condrosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos y adamantinomas. Resulta muy raro encontrar pacientes pediátricos con estos diagnósticos en la práctica clínica.²

El diagnóstico de un tumor óseo maligno puede retrasarse por semanas o meses debido a que muchos adolescentes y adultos jóvenes atribuyen el dolor a un trauma o lesión deportiva y hasta un 60% de ellos consultarán con su médico.³

2.2 Incidencia y Epidemiología.

El Osteosarcoma primario es el tumor óseo maligno más común en niños y adultos jóvenes. Tiene una incidencia mundial anual de aproximadamente 1-3 casos por millón, y una incidencia de 4.4 casos por millón por año.³

El Osteosarcoma secundario es una neoplasia maligna asociada a tratamiento con radiación o quimioterapia, corresponde aproximadamente al 1-3 % de los Osteosarcomas.⁴

El Osteosarcoma tiene una incidencia bimodal. Ocurre principalmente en adolescentes y adultos jóvenes y se correlaciona con el rápido periodo de crecimiento óseo. El Osteosarcoma supera raramente a los niños menores a 5 años y cuando ocurre, está asociado al síndrome de Li Fraumeni.⁵

En los pacientes mayores el Osteosarcoma está asociado mayormente con la exposición previa a radiación o quimioterapia, o a la enfermedad de Paget.

Existen diferencias con respecto a la incidencia reportada a nivel mundial. En promedio se cita una incidencia de 0.2 y 0.6 casos por cada 100 000 personas. En 1987 se publicaron las incidencias de cáncer en el mundo, en las que se describió que en España, EUA y América Latina existe una incidencia elevada. En América Latina se describe una incidencia mayor en menores de 13 años de edad.⁶

Con respecto a México existen pocas publicaciones relacionadas a incidencia. Se ha reportado que la proporción de tumores malignos en México en los pacientes del seguro popular entre 2006 y 2009 fue 5.7%, siendo la proporción más alta en el este del país con 11%, seguida del sureste con 6.5%, mientras que el oeste, noroeste y centro tienen una proporción de 5%.⁶

En México aparecen 5.5 casos de Osteosarcoma por millón por año entre menores de 20 años de edad y constituye el tumor óseo más habitual y la tercera neoplasia maligna más común entre los 13 y 18 años de edad. En niños mexicanos, la media de edad de presentación es de 11 años.⁷

2.3 Presentación Clínica.

Los niños y adolescentes con Osteosarcoma generalmente presentan dolor que se puede asociar a una masa o no. El Osteosarcoma puede ocurrir en cualquier hueso, pero tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos en el siguiente orden de frecuencia: el fémur distal, seguido de la tibia y húmero proximal.

Un pequeño porcentaje de pacientes con Osteosarcoma se presenta con fractura patológica, usualmente asociada con trauma mínimo que afectó el área.²

La mayoría de los pacientes con Osteosarcoma tendrán enfermedad localizada al momento del diagnóstico. Alrededor del 10 al 15% tendrán evidencia radiológica de enfermedad metastásica al diagnóstico, al sitio más común de metástasis que es el pulmón, seguido por el hueso, siendo este un factor pronóstico negativo en la supervivencia.⁵

Las metástasis pulmonares generalmente no se asocian con síntomas evidentes al momento del diagnóstico. Las metástasis óseas son poco comunes en la presentación inicial. Estas lesiones pueden ser solitarias o múltiples y habitualmente aparecen posteriormente en el curso de la enfermedad. El Osteosarcoma multifocal es extremadamente raro y generalmente se presenta con la aparición sincrónica de múltiples tumores de Osteosarcoma con o sin metástasis pulmonares.^{2,8}

2.4 Factores de Riesgo.

La gran mayoría de los pacientes con Osteosarcoma no tienen factores de riesgo conocidos, síndromes de predisposición o exposiciones. La estatura alta y el sexo masculino son factores clínicos que confieren un pequeño pero mayor riesgo de Osteosarcoma, pero estos resultados aún son controversiales.^{4,9}

Sin embargo, hay dos factores de riesgo que han sido estudiados extensamente y están asociados con un mayor riesgo de desarrollar Osteosarcoma: los síndromes genéticos de predisposición y la exposición a la radiación ionizante y / o quimioterapia.

Los síndromes genéticos de predisposición asociados son: Li-Fraumeni, retinoblastoma bilateral, Werner, Bloom y Rothmund-Thomson.¹⁰ El Osteosarcoma es un cáncer centinela del síndrome de Li-Fraumeni y es la segunda neoplasia maligna más común en esta población. Un diagnóstico de síndrome de Li Fraumeni confiere un riesgo de 12-15% de desarrollo de Osteosarcoma.¹¹

Los síndromes de Werner, Bloom y Rothmund-Thomson son una familia relacionada de síndromes pro-cancerosos y progeroides. Estos síndromes están asociados con defectos en los genes WRN, BLM y RECQL4 respectivamente, los cuales son miembros de la familia humana RecQ de helicasas de ADN, que tiene un papel importante en la inducción eficiente de la respuesta al daño en el ADN. Estos tres síndromes están asociados con Osteosarcoma.^{12,13}

La radiación es otro factor de riesgo, aproximadamente el 1% de los pacientes que sobreviven al cáncer en la niñez desarrollan cáncer óseo relacionado con el tratamiento dentro de los 20 años de su terapia primaria. Los pacientes tratados con la terapia de radiación para una enfermedad maligna previa tienen un mayor riesgo de hasta nueve veces para desarrollar un sarcoma secundario en comparación con la población general y depende de la dosis de radiación que está asociada por encima del umbral de 10 Gy.^{14,15} El mayor aumento en el riesgo y la incidencia de Osteosarcoma se ha observado en los pacientes que recibieron dosis de radiación de 50 Gy o mayores.

El tratamiento previo con antraciclinas (doxorrubicina) a dosis altas o alquilantes (ciclofosfamida) también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar sarcomas secundarios con estimaciones entre 2 y 5 veces mayor en comparación con la población general. Se estima que el 66% de los pacientes que desarrollan un sarcoma secundario no sobrevivirá.¹⁶

2.5 Imagen Diagnóstica.

Las radiografías simples del sitio primario y articulación adyacente son los primeros pasos en la evaluación de un paciente con síntomas sugestivos de un tumor óseo. El hallazgo radiológico más común asociado con Osteosarcoma es un patrón de "rayos de sol" de la formación de hueso nuevo con extensión en el tejido adyacente. El "triángulo de Codman" es también una característica no específica que se ve en las radiografías simples, el cual es producida por la elevación del periostio.¹⁷

Se requiere una imagen de resonancia magnética (RMN) del tumor primario para definir la extensión del tumor. La RMN es muy útil en la documentación de la participación de las estructuras neurovasculares, el grado de implicación del canal medular, la extensión hacia los tejidos blandos y para descartar metástasis saltatorias, es decir, una lesión ósea que se produce dentro del mismo hueso o a través de la articulación adyacente que no es contigua a la presentación del tumor primario.¹⁷

La tomografía computarizada (TAC) sin contraste de los pulmones es la técnica de elección para detectar la enfermedad metastásica pulmonar. El número y la distribución de los nódulos pulmonares en la TAC son factores pronósticos importantes.¹⁸

La tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada es útil en la caracterización de las lesiones óseas que requieren biopsia. El PET / CT es un complemento importante en la estadificación de los tumores óseos primarios, en la identificación de una respuesta favorable al tratamiento y en la detección de recurrencia. En la evaluación de pacientes con carcinomas comunes, especialmente las derivadas de pulmón, de mama y de próstata, PET / CT es altamente sensible y específico para la detección de metástasis óseas.¹⁹ Entre las funciones clínicas de la PET / CT están evaluar la agresividad biológica quirúrgica y la planificación de la radiación después de la respuesta a la quimioterapia para detectar la fase de recurrencia, identificar la enfermedad metastásica distante, comúnmente en el esqueleto y los pulmones.²⁰ En los pacientes con sarcoma de Ewing, FDG-PET / CT ha demostrado ser significativamente más sensible para la detección de metástasis óseas en comparación con técnicas de imagen convencionales, mientras que los resultados en pacientes con Osteosarcoma son similares a los de la imagen convencional.^{20,21}

2.6 Factores Pronósticos.

El pronóstico de los pacientes con Osteosarcoma ha mejorado en los últimos 30 años. Las tasas de supervivencia han mejorado de 15% a 65-70% en la actualidad. Esto se debe a un aumento exponencial en el conocimiento de los factores pronósticos, mejora de las técnicas quirúrgicas e intervenciones mejoradas de la quimioterapia multi fármaco. Una supervivencia a los 5 años de pacientes con buena respuesta es del 75-80% en comparación con el 45-55% de pacientes con mala respuesta.²¹

Antes de la era de la quimioterapia eficaz, 80-90% de los pacientes con Osteosarcoma desarrollaban metástasis a distancia y morían por causa de su enfermedad a pesar de conseguir el control oncológico local con cirugía, debido a la presencia de metástasis subclínicas o micrometástasis, las cuales se asume existen al diagnóstico en el 80% de todos los pacientes con Osteosarcoma.²²

En Osteosarcoma no metastásico el predictor independiente más fuerte de supervivencia global es la buena respuesta histológica a la quimioterapia

neoadyuvante.^{23, 24} Por el contrario, una respuesta histológica pobre del tumor a la quimioterapia pre quirúrgica aumenta la mortalidad en 2.4.²⁵

Otros factores que predicen de forma independiente un peor resultado son tumores grandes, márgenes quirúrgicos inadecuados, edad mayor a 16 años, sexo masculino, niveles de fosfatasa alcalina alta, recurrencia local, y expresión de p-glicoproteína. Los individuos con enfermedad primaria axial y aquellos con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico también tienen un mal pronóstico, ya que con frecuencia tienen enfermedad que no es candidata a resección quirúrgica. Sin embargo, estos pacientes tienen el potencial de ser curados si se logra una remisión quirúrgica completa.

La aparición de metástasis es uno de los factores negativos más significativos en la evolución del Osteosarcoma. Afecta de manera significativa el pronóstico oncológico, las tasas de supervivencia publicadas a 5 años son considerablemente inferiores con respecto a los pacientes con Osteosarcoma no metastásico.²⁶

Tener más de 3 nódulos metastásicos pulmonares con una distribución bilateral, se asocia con una mayor probabilidad de recurrencia pulmonar en los primeros 3 años después del diagnóstico.¹⁵

La localización de las mismas ha demostrado ser un factor influyente, siendo la localización central o mediastinal un factor de mal pronóstico.²⁷

Un grupo de estudio de Osteosarcoma de Alemania demostró que el número de metástasis pulmonares afecta la supervivencia de los pacientes, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaban menos de 2 metástasis y el grupo con 2 o más ($p < 0.0001$).²⁸

Los pacientes con metástasis óseas tienen la peor tasa de supervivencia global en comparación con los pacientes con metástasis pulmonares.²⁴

2.7 Tratamiento del Osteosarcoma.

Antes de la era de la quimioterapia, la amputación era el abordaje quirúrgico de elección para los tumores óseos malignos. Con el uso de la cirugía sola, el 50% de los pacientes desarrollaron metástasis pulmonares dentro de los 6 meses y el 80% lo hizo al año.²⁹

No fue hasta casi 20 años después, cuando el Grupo Multi-Institucional de Estudio del Osteosarcoma (MIOS) definitivamente demostró que la quimioterapia adyuvante fue superior a la cirugía sola. La supervivencia libre de eventos a 6 años para el grupo de control fue del 11% comparado con 61% para el grupo que recibió quimioterapia.³⁰

La decisión sobre el abordaje quirúrgico de un tumor óseo es dependiente del paciente, y los factores que deben ser considerados incluyen la localización del tumor, la presencia de metástasis, invasión neurovascular, y la preferencia del paciente. El objetivo del manejo quirúrgico del Osteosarcoma es la resección completa del tumor con márgenes quirúrgicos adecuados (sanos), procurando mantener la función óptima del miembro sin el riesgo de una recaída local.³¹

El tratamiento de los pacientes con Osteosarcoma recidivante sigue siendo un reto, con muy pocas opciones terapéuticas eficaces. Un subconjunto de pacientes con recaída de la enfermedad es capaz de alcanzar la remisión quirúrgica posterior, pero la mayoría de los pacientes experimentan una posterior recaída. Los principales factores predictivos de la supervivencia después de la recidiva del Osteosarcoma incluyen el tiempo hasta la primera recurrencia, la carga de la enfermedad, y la capacidad para lograr una segunda remisión quirúrgica completa.³²

En los últimos años, Ifosfamida (IFM), ya sea sola o en combinación con Etopósido (VP-16), se ha evaluado en la enfermedad recurrente. Aunque la combinación en múltiples ensayos no ha demostrado que mejora la supervivencia en pacientes con pobre necrosis tumoral. Cuando se emplea para pacientes con recurrencia pulmonar, tasas del 33% o más se han reportado, por lo que esta combinación de la terapia actualmente es recomendada para la enfermedad recurrente. Se requiere el control local de las metástasis pulmonares de Osteosarcoma con toracotomía y quimioterapia con Ifosfamida o Ifosfamida más Etopósido para lograr la supervivencia a largo plazo en el 30% de los pacientes con recurrencia.³³

2.7.1 Estrategias terapéuticas actuales para Osteosarcoma no metastásico y metastásico.

El tratamiento estándar asocia quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y tratamiento quirúrgico. La radioterapia se administra con una resección quirúrgica en algunos casos.

2.7.1.1 Tratamiento quirúrgico:

La cirugía sigue siendo una parte indispensable de tratamiento de Osteosarcoma, junto con la quimioterapia. Jaffe et al. informó que sólo 10% de los pacientes con Osteosarcoma se curaron exclusivamente con quimioterapia, evidenciando de esta manera la importancia de la cirugía en el tratamiento.³⁴

El objetivo de la cirugía debe ser una eliminación completa del tumor con un amplio margen de tejido normal con el fin de evitar la recurrencia local y mejorar la supervivencia global. La extensión de la resección quirúrgica y su margen óptimo es determinado de acuerdo con la estadificación del tumor de Enneking (Tabla 1).³⁵

Tabla 1. Sistema de Estadificación Quirúrgica de Sarcoma Óseo Enneking.³⁵

ETAPA	SITIO	GRADO	METÁSTASIS
I A	Intracompartamental	Bajo	No
I B	Extracompartamental	Bajo	No
II A	Intracompartamental	Alto	No

II B	Extracompartamental	Alto	No
III	Cualquiera	Cualquiera	Regional o Distante

A pesar de las técnicas quirúrgicas avanzadas en la era moderna, la tasa de recidiva local en pacientes con Osteosarcoma no metastásico se ha reportado tan alto como 46%.³⁶ Por lo tanto, los procedimientos quirúrgicos deben llevarse a cabo junto con la quimioterapia convencional.

2.7.1.1.1 Amputación.

La amputación fue el principal estándar y opción terapéutica para los pacientes con Osteosarcoma antes de la década de 1970, y la tasa de supervivencia global a los 5 años con una amputación por sí sola era 5-23%. Hoy en día, la amputación no es una primera opción más debido a los avances realizados en la quimioterapia, técnicas quirúrgicas, dispositivos quirúrgicos, y los métodos de diagnóstico. De hecho, aproximadamente el 90% de los pacientes actualmente se someten a una resección amplia con cirugía conservadora de la extremidad.³⁷ Si el tumor no se puede quitar con márgenes de seguridad, la amputación debe tomarse en cuenta como otra opción quirúrgica (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de Enneking para procedimientos quirúrgicos.³⁵

Margen	Dissección	Salvamento de Extremidad	Amputación
Intralesional	Dentro de tumor, Intracapsular	Intracapsular	Intracapsular
Marginal	Dentro de la zona reactiva, extracapsular	Marginal en bloque	Marginal
Amplio	Más allá de la zona reactiva; Intracompartamental a través de tejido normal	Amplio en bloque	Amplia, a través de hueso
Radical	Extracompartamental, tejido normal	Radical en bloque	Radical Extra articular

2.7.1.1.2 Cirugía de salvamento.

La cirugía de salvamento es actualmente el estándar de oro en el tratamiento del Osteosarcoma. Su objetivo es preservar al máximo una extremidad con una función satisfactoria y evitar los problemas psicológicos y estéticos producidos por las amputaciones.³⁷ Por otra parte, no hay ninguna diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre la cirugía para salvar la extremidad y la amputación en pacientes con Osteosarcoma de alto grado. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la cirugía para salvar la extremidad conlleva un mayor riesgo de recidiva local que la amputación.³⁸

2.7.1.1.3 Reconstrucción de extremidad.

Las opciones disponibles para la reconstrucción después de la resección del tumor para salvar la extremidad incluyen el reemplazo con endoprótesis, aloinjertos, autoinjertos y la plastia de rotación.

La reconstrucción con endoprótesis es la opción más común en cirugías para salvación del miembro, desempeña un papel clave en el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes: puede proporcionar la movilización temprana, estabilidad y soporte de peso para los pacientes.³⁹

Por otra parte, las desventajas tienen que ser consideradas, tales como infección, aflojamiento de la prótesis, rigidez en las articulaciones, acortamiento o alargamiento de extremidades y la fractura del implante. En particular, la infección asociada con la endoprótesis es un problema grave entre estas complicaciones, la tasa de infección en los niños se ha informado alrededor del 20%.⁴⁰

2.7.1.1.4 Metastasectomía pulmonar.

Los pacientes con Osteosarcoma metastásico pulmonar al momento del diagnóstico tienen un mal pronóstico. Varios trabajos han demostrado que la supervivencia global de los pacientes con Osteosarcoma metastásico varía de 10-50%, dependiendo de la localización y el número de focos metastásicos.⁴¹

Se ha demostrado que con la metastasectomía en pulmón se puede aumentar o prolongar la supervivencia en los pacientes, además la resección quirúrgica juega un papel importante en el manejo de estos pacientes. De hecho, la supervivencia a 5 años de los pacientes con metastasectomía pulmonar completa fue de 12-23%, mientras que la de los pacientes sin resección quirúrgica agresiva fue del 2,6%.⁴²

2.7.1.2 Quimioterapia.

La quimioterapia es el tratamiento más común para los pacientes con Osteosarcoma desde los años 1970. Dado que la quimioterapia o la cirugía sola no es lo suficientemente eficaz para el tratamiento, una combinación de ellas se aplica por lo general. Los regímenes estándares actuales consisten en quimioterapia neoadyuvante y adyuvante. La quimioterapia neoadyuvante puede inducir la necrosis tumoral en el tumor primario, facilitar la resección quirúrgica, y erradicar las micrometástasis.⁴³

Los fármacos para quimioterapia adyuvante deben ser seleccionados en función del grado de necrosis del tumor inducida por la quimioterapia neoadyuvante. El protocolo estándar actual para la quimioterapia multiagente MAP consiste en Doxorubicina (DOX), Cisplatino (CDP) y dosis altas de Metotrexate (MTX) con rescates de Leukovorin ± Ifosfamida (IFM).⁴⁴

Tabla 3. Agentes quimioterapéuticos estándar en Osteosarcoma. ⁴³	
Agente	Mecanismo de Acción
Doxorrubicina (DOX)	Intercala en el punto de desenrollado local de la doble hélice del ADN e inhibe la síntesis de ADN y ARN.
Cisplatino (CDP)	Inhibe la síntesis de ADN a través de los enlaces cruzados de ADN.
Metotrexate (MTX)	Es un antimetabolito de ácido fólico e inhibe la síntesis de purina y ácido timidílico por la unión de la dihidrofolato reductasa.
Ifosfamida (IFM)	Causa la reticulación de cadenas de ADN, que inhibe la síntesis de DNA y proteínas.

2.7.1.2.1 Osteosarcoma metastásico.

El tratamiento para pacientes con Osteosarcoma metastásico con una mala respuesta a la quimioterapia estándar sigue siendo un problema sin solución. Actualmente, no existe una alternativa satisfactoria de quimioterapia multiagente incluyendo: nuevos agentes, el control del tumor primario, y la metastasectomía completa para el tratamiento del Osteosarcoma metastásico.⁴⁵

2.7.1.3 Radioterapia.

2.7.1.3.1 Fotones y protones / radioterapia con Ion Carbono.

La radioterapia convencional de fotones a una dosis de 50-60 gray (Gy) desempeña un papel menor en el enfoque multidisciplinario que involucra la cirugía y la quimioterapia para maximizar el control tumoral.⁴⁶ El uso de la radioterapia es limitada en el tratamiento de Osteosarcoma primario y por lo general no se aplica como una primera elección por la resistencia del tumor a la radioterapia. Por lo tanto, la radioterapia de fotones se aplica comúnmente sólo en pacientes con Osteosarcoma irresecable o inaccesibles que ocurren en los sitios axiales incluyendo la cabeza, el cuello, la columna vertebral y la pelvis, como una opción paliativa.⁴⁷

2.7.1.3.2 Irradiación profiláctica para metástasis de pulmón.

La irradiación profiláctica para pacientes con Osteosarcoma metastásico de pulmón se informó como un tratamiento postoperatorio a finales de 1970. En su conjunto, la irradiación profiláctica de pulmón no ha demostrado un beneficio claro hasta la fecha. Sólo un estudio ha demostrado una supervivencia global del 66% en 41 pacientes con Osteosarcoma tratados con quimioterapia y 20 Gy de irradiación profiláctica de pulmón. Además, hay complicaciones graves con la irradiación pulmonar profiláctica incluyendo la reducción de la función respiratoria y las infecciones oportunistas debido a la disminución de la inmunocompetencia.⁴⁸

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Osteosarcoma pertenece a las neoplasias óseas más comunes en la edad pediátrica. El inicio del cuadro clínico asociado no es puntual, es altamente agresivo y desfavorable, sobre todo en estadios avanzados.

La mayoría debutarán como enfermedad localizada, aunque existen reportes de hasta un 15%-20% de población afectada con evidencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, en México se desconocen y en el INP los últimos reportes informan hasta un 58% de incidencia de casos metastásicos al diagnóstico.

En México existen pocas publicaciones relacionadas a la incidencia del Osteosarcoma en general, aparecen 5.5 casos de Osteosarcoma por millón por año entre menores de 20 años de edad, constituye el tumor óseo más habitual y la tercera neoplasia maligna más común entre los 13 y 18 años de edad. En México y en el INP no existen datos concluyentes sobre la frecuencia, evolución y resultados del tratamiento en los pacientes con Osteosarcoma metastásico.

El propósito de este trabajo es conocer los datos epidemiológicos, clínicos y frecuencia de los pacientes con metástasis pulmonares al diagnóstico y su comportamiento clínico durante el tratamiento y al final del mismo, tratando de responder la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles es la frecuencia de presentación, comportamiento clínico y resultados del tratamiento de los pacientes con Osteosarcoma con metástasis pulmonares al diagnóstico atendidos en el INP en el periodo de 1997-2015?

4. JUSTIFICACION.

Actualmente, no existen suficientes datos con relación a la población mexicana sobre las características clínicas y frecuencias de las metástasis pulmonares en los pacientes pediátricos con Osteosarcoma, una neoplasia altamente agresiva, mortal e incidente, por lo que el propósito y finalidad de este estudio es lograr caracterizar este problema de salud, identificando el curso clínico y frecuencias de las metástasis pulmonares en pacientes tratados en el INP, con el objetivo de tener una visión más clara de los eventos mencionados en estos pacientes y de esta manera a través de esta información se nos permita servir como una muestra representativa para la realización de diversos estudios institucionales, nacionales, prospectivos con el objetivo de mejorar la identificación, curso, y resultados del tratamiento.

5. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.

5.1 Objetivo General.

Describir las características clínicas, frecuencia, evolución y resultados del tratamiento de la enfermedad metastásica pulmonar en los pacientes con Osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 18 años, comprendido entre 1997 y 2015.

5.2 Objetivos Específicos.

1. Describir la frecuencia de presentación de la enfermedad metastásica pulmonar en los pacientes con Osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1997 al 2015.
2. Describir las características clínicas de la enfermedad metastásica pulmonar en los pacientes con Osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1997- 2015.
3. Describir la evolución y los resultados del tratamiento de la enfermedad metastásica pulmonar en los pacientes con Osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1997-2015.
4. Describir los eventos de muerte en los pacientes con Osteosarcoma metastásico atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1997-2015.

6. MATERIAL Y METODOS.

6.1 Diseño del estudio.

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

6.2 Metodología.

A través de la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría se obtuvieron los registros de los expedientes clínicos clasificados como Tumor maligno de los huesos y de los cartílagos articulares (CIE-10: C40). Se revisaron todos los expedientes de los pacientes de ambos géneros con el diagnóstico confirmado de Osteosarcoma metastásico pulmonar tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1997 y 2015 (18 años).

De los expedientes clínicos seleccionados se obtuvieron los siguientes datos: edad al diagnóstico, género, características clínicas al diagnóstico, tiempo de evolución, presencia y características de las metástasis, diagnóstico histopatológico del tumor primario, esquema de tratamiento (quirúrgico, quimioterapia, radioterapia), evolución, resultados del tratamiento y eventos de muerte.

Se conformó una base de datos en el programa Excel y se exportó al programa SPSS V.21.0 para la realización del análisis descriptivo de las variables del estudio.

6.3 Criterios de Selección.

- Criterios de Inclusión.

Todos los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con:

- Diagnóstico histológico confirmado de Osteosarcoma.
- Con metástasis pulmonares confirmadas clínicamente (estudios de imagen).
- Edad menor de 18 años.
- Ambos géneros.
- Tratados en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

- Criterios de exclusión.

- Expedientes incompletos sin la información necesaria para responder los objetivos del estudio.
- Pacientes previamente tratados con cualquier modalidad de tratamiento fuera del INP.

6.4 Descripción de las Variables.

Variable	definición	categoría	Escala
Género	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el momento de diagnosticar la enfermedad	Cuantitativa continua	1. Meses
Sitio	Sitio anatómico del Osteosarcoma primario	Cualitativa nominal	1. Fémur 2. Tibia 3. Húmero 4. Columna 5. Pelvis 6. Mandíbula 7. Otros (Especificar)
Manifestaciones clínicas al diagnóstico	Cuadro clínico presentado por el paciente al diagnóstico de Osteosarcoma	Cualitativa nominal	1. Masa ósea 2. Dolor óseo 3. Fractura patológica 4. Fiebre 5. Pérdida de Peso
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde inicio de la clínica al diagnóstico	Cuantitativa continua	1. Meses
Biopsia Preoperatoria Diagnóstico Histológico	Toma de muestra diagnóstica previa a tratamiento quirúrgico	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
	Diagnóstico histológico realizado por patología	Cualitativa nominal	1. Osteoblástico 2. Condrolástico 3. Fibroblástico 4. Otro/Especificar

Metástasis pulmonares diagnóstico	al	Presencia de enfermedad tumoral a distancia implantada en los pulmones al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	1. No 2. Menos o igual a 3 3. Más de 3
Sitio de Metástasis al diagnóstico		Sitio del implante neoplásico distante al sitio primario de presentación al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	1. Pulmón 2. Hueso 3. Otro/Especificar
Esquema de quimioterapia	de	Combinación de fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento del Osteosarcoma. Indicando dosis acumulada de dicho fármaco.	Cualitativa nominal	1. Doxorrubicina 2. Metotrexate 3. Oxazafosforinas (Ifosfamida y Ciclofosfamida) 4. Cisplatino 5. Etoposido 6. Otro/Especificar
Numero de ciclos de quimioterapia		Ciclos de quimioterapia administrados en el tratamiento de OS	Cuantitativa continua	1. Número de ciclos
Cirugía definitiva		Procedimiento quirúrgico realizado como tratamiento del OS	Cualitativa Nominal	1. Amputación 2. Desarticulación 3. Salvamento 4. Ninguna
Metastasectomía		Resección de metástasis como parte del manejo quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	1. Pulmonar 2. Ósea 3. Otro sitio/Especificar 4. No
Metastasectomía pulmonar		Resección de metástasis pulmonares como parte del manejo quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	1. Unilateral 2. Bilateral 3. No
Uso de radioterapia		Radioterapia como parte del tratamiento de OS. Indicando dosis y campo de radiación.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
% Histológico de viabilidad tumoral		Porcentaje histológico de tumor aún viable después de la quimioterapia preoperatoria reportado en el estudio de patología del espécimen quirúrgico obtenido en la cirugía definitiva del OS.	Cuantitativa continua	1. Porcentaje (1-100)
Tiempo total de seguimiento		Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última consulta	Cuantitativa continua	1. Meses
Complicaciones post quirúrgicas		Complicaciones secundarias a tratamiento quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Sitio de complicación post quirúrgica	de	Sitio en donde se presentó la complicación tras el manejo quirúrgico de OS	Cualitativa nominal	1. Primario 2. Metastasectomía 3. Otros
Tipo de complicación post quirúrgica	de	Se describe la complicación posterior al manejo quirúrgico de OS	Cualitativa nominal	1. Recaída local 2. Infección 3. Rechazo del injerto 4. Exposición protésica 5. Otros/Especificar
Estado de la enfermedad	la	Estado de la enfermedad al final del tratamiento	Cualitativa Nominal	1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 5. Abandono del tratamiento
Recaída o progresión	o	Recurrencia de tumor cuando el paciente se encontraba en periodo de remisión y buena respuesta a tratamiento	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente
Tiempo de la recaída o progresión		Tiempo en el que se presenta la recurrencia del tumor.	Cuantitativa continua	1. Meses

Sitio de la recaída o progresión	Localización de la recaída	Cualitativa nominal	1. Local 2. Pulmonar 3. Ósea 4. Otro/Especificar
Tratamiento de la recaída	Tratamiento utilizado durante la recaída de la enfermedad	Cualitativa Nominal	1. Quimioterapia 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Ninguno
Esquema de tratamiento en la recaída	fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento de recaída	Cualitativa Nominal	1. Fármacos
Fecha de última consulta	Fecha de última consulta de control en la especialidad de oncología del INP.	Cuantitativa	1. Fecha de última consulta
Fecha de Muerte	Fecha establecida como el día de defunción	Cuantitativa Continua	1. Fecha de defunción
Causa de la muerte	Diagnóstico de Defunción	Cualitativa Nominal	1. Actividad tumoral 2. Asociados al tratamiento (especificar) 3. Otros (especificar)

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico y de la base de datos del Servicio de Patología se revisaron todos los casos de Osteosarcoma del INP en el periodo comprendido entre 1997 y 2015 (18 años).

8. ANALISIS ESTADISTICO.

Se conformó una base de datos en el programa Excel, mismo que se exportó al paquete SPSS V.21 en el cual se realizó el análisis de las variables del estudio, las variables continuas se presentan en medidas de tendencia central y de dispersión y las variables categóricas en proporciones.

9. ASPECTOS ÉTICOS.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, este protocolo de investigación se clasificó en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

10. FACTIBILIDAD.

Se contó con los recursos materiales, el acceso a los documentos necesarios, recursos humanos y tiempo para llevar a cabo este proyecto.

11. RESULTADOS.

De los expedientes revisados correspondientes a pacientes con diagnóstico histopatológico de Osteosarcoma en el periodo determinado por 18 años, se encontraron 101 pacientes, de estos el 63.4% presentaron metástasis, las cuales correspondieron a metástasis pulmonares en un 61.4%, siendo las metástasis pulmonares las más comunes, correspondiendo al 96.9% de todas las metástasis presentadas (Tabla 4) (Gráfico 1 – 1.1).

Tabla 4. Presencia y Sitio de Metástasis al diagnóstico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Pulmón	62	61,4	96,9	96,9
	Pulmón + Hueso	1	1	1,6	98,4
	Otros	1	1	1,6	100
	Total	64	63,4	100	
Perdidos	Sin Metástasis	37	36,6		
Total		101	100		

Gráfico 1. Presencia de Metástasis al diagnóstico

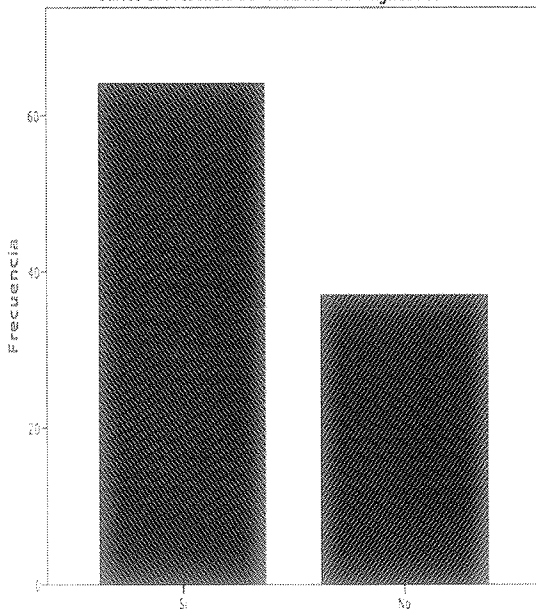
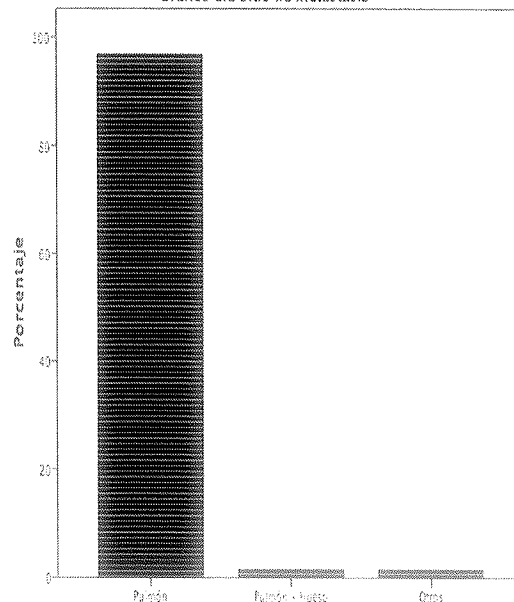


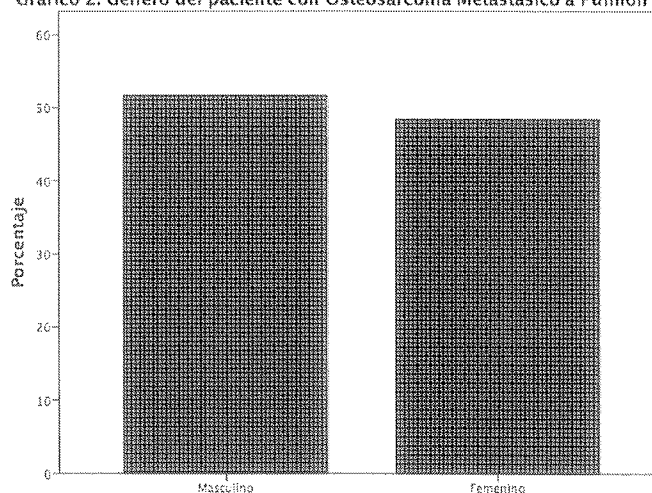
Gráfico 1.1 Sitio de metástasis



De la población analizada se encontraron a 62 pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma metastásico pulmonar, el 51,6% corresponden al género masculino y el 48,4% al femenino (Tabla 5) (Gráfico 2).

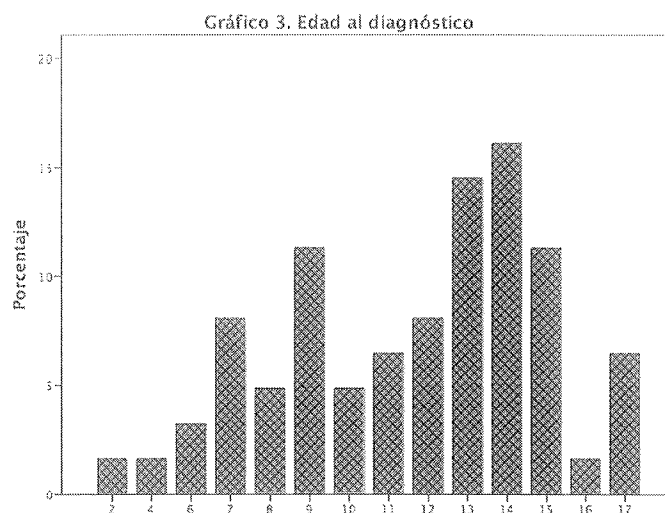
Tabla 5. Género del paciente con Osteosarcoma Metastásico a Pulmón					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	32	51,6	51,6	51,6
	Femenino	30	48,4	48,4	100
	Total	62	100	100	

Gráfico 2. Género del paciente con Osteosarcoma Metastásico a Pulmón



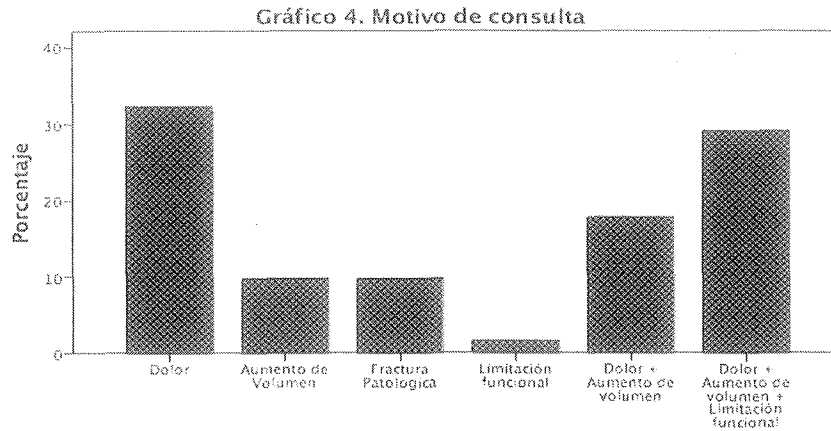
La edad media al diagnóstico calculada desde la fecha de nacimiento al momento de la biopsia de esta población fue de 11,61 años, con una edad mínima de 2 años y máxima de 17 años, la edad predominante al diagnóstico fue de 14 años que corresponde al 16,1% de pacientes analizados (Tabla 6) (Gráfico 3).

Tabla 6. Edad al diagnóstico en años	
Válidos	62
Media	11,61
Edad Predominante	14
Mínimo	2
Máximo	17



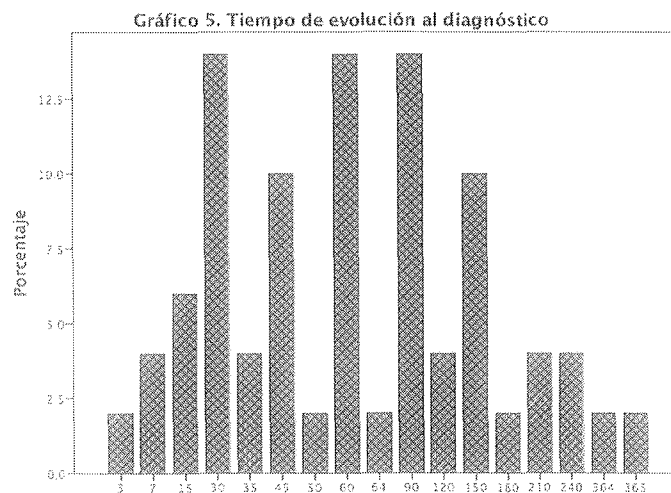
La forma de presentación del cuadro clínico en estos pacientes de acuerdo a la sintomatología predominante fue dolor no asociado a otra sintomatología en el 32.3%, y asociado a otra sintomatología como aumento de volumen y limitación funcional se presentó en el 46.7%. El resto de los casos se presentaron con sintomatología aislada sin antecedentes de dolor, como aumento de volumen (9.7%), fractura patológica (9.7%) o limitación funcional (1.6%), (Tabla 7) (Gráfico 4).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Dolor	20	32,3	32,3	32,3
	Aumento de Volumen	6	9,7	9,7	41,9
	Fractura Patológica	6	9,7	9,7	51,6
	Limitación funcional	1	1,6	1,6	53,2
	Dolor + Aumento de volumen	11	17,7	17,7	71
	Dolor + Aumento de volumen + Limitación funcional	18	29	29	100
	Total	62	100	100	



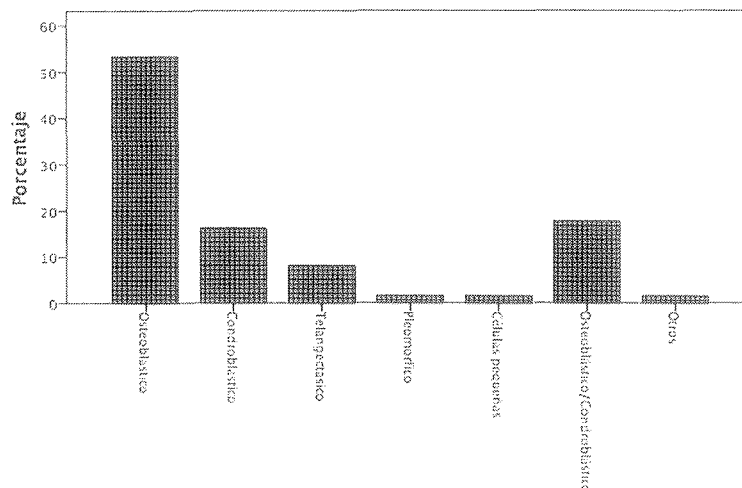
El tiempo de evolución del cuadro clínico desde el inicio de la sintomatología a la fecha de consulta en el centro médico de primer contacto en esta población analizada tuvo como promedio 90.6 días, siendo el tiempo mínimo 3 días y el máximo 365 días (Tabla 8) (Gráfico 5).

Tabla 8. Tiempo de Evolución		
N	Válidos	50
	Perdidos	12
Media		90,60
Mínimo		3
Máximo		365



En el diagnóstico histopatológico se encontraron las siguientes variantes histológicas predominantes: Osteoblástico en el 53.2% de los casos,

Gráfico 6. Diagnóstico Histopatológico.



Condrolástico en el 16.1%, Osteoblástico/Condrolástico 17.7%, Telangiectásico 8.1%, Pleomórfico y de Células Pequeñas en el 1 % respectivamente (Tabla 9) (Gráfico 6).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Osteoblástico	33	53,2	53,2	53,2
	Condrolástico	10	16,1	16,1	69,4
	Telangiectásico	5	8,1	8,1	77,4
	Pleomórfico	1	1,6	1,6	79
	Células pequeñas	1	1,6	1,6	80,6
	Osteoblástico/Condrolástico	11	17,7	17,7	98,4
	Otros	1	1,6	1,6	100
	Total	62	10	100	

En los pacientes analizados se observó que el 82.2% tuvo algún tipo de tratamiento quirúrgico; siendo la amputación el procedimiento realizado con mayor

porcentaje (33.9%), y la resección tumoral con colocación de injerto de peroné la técnica menos realizada con un 4.8% (Tabla 10) (Gráfico 7). En cuanto al tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares, en el 37.1% de los pacientes se realizó metastasectomía pulmonar, de las cuales 14.5% fueron unilaterales y 22.6% bilaterales, mientras que en el 62.9% de los pacientes con Osteosarcoma metastásico pulmonar no se realizó metastasectomía por respuesta completa a la quimioterapia. (Tabla 10.1) (Gráfico 7.1).

Tabla 10. Tratamiento Quirúrgico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No se realizó	11	17,7	17,7	17,7
	Preservó y colocación de prótesis	9	14,5	14,5	32,3
	Amputación	21	33,9	33,9	66,1
	Desarticulación	18	29	29	95,2
	Resección tumoral + Injerto Peroné	3	4,8	4,8	100
	Total	62	100	100	

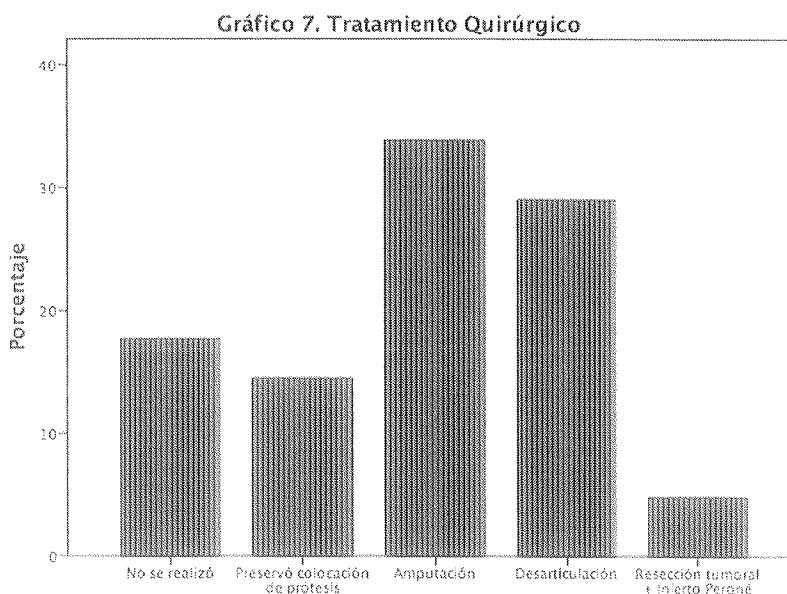
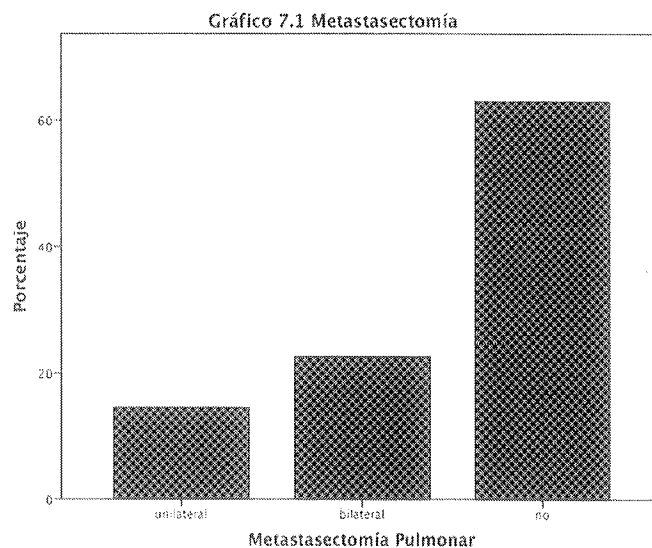


Tabla 10.1 Metastasectomía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Pulmonar Unilateral	9	14,5	14,5	14,5
	Pulmonar Bilateral	14	22,6	22,6	37,1
	ninguna	39	62,9	62,9	100
Total		62	100	100	



En la población analizada se observó que el 98.4% recibió quimioterapia neoadyuvante con Cisplatino (CDP) y Doxorrubicina (DOX), mientras que solamente el 1.6 % no recibió quimioterapia neoadyuvante (Tabla 11) (Gráfico 8). El 82.3% de estos pacientes recibió además quimioterapia adyuvante con Ciclofosfamida (CFM) y Etopósido (VP-16), (Tabla 12) (Gráfico 9). Los pacientes que recibieron radioterapia pulmonar en tercera o cuarta línea terapéutica corresponden al 16.1 % (Tabla 13) (Gráfico 10).

Tabla 11. Esquema de Quimioterapia neoadyuvante con CDP/DOX					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	61	98,4	98,4	98,4
	No	1	1,6	1,6	100
	Total	62	100	100	

Gráfico 8. Esquema de Quimioterapia neoadyuvante con CDP/DOX

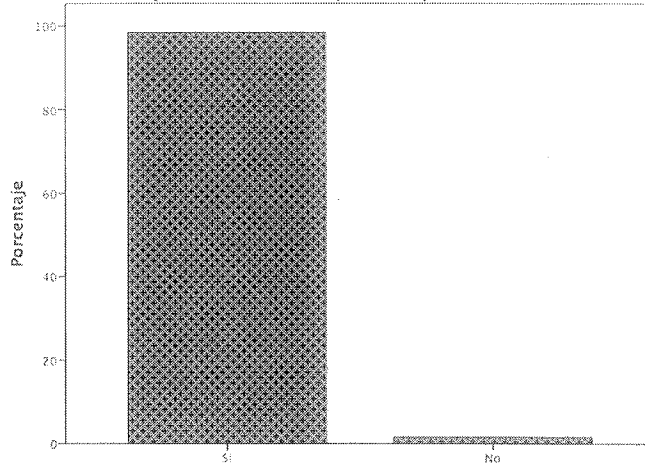


Tabla 12. Esquema de Quimioterapia adyuvante con CFM/VP16

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	51	82,3	83,6	83,6
	No	10	16,1	16,4	100
	Total	61	98,4	100	

Gráfico 9. Esquema de QT adyuvante con CFM/VP16

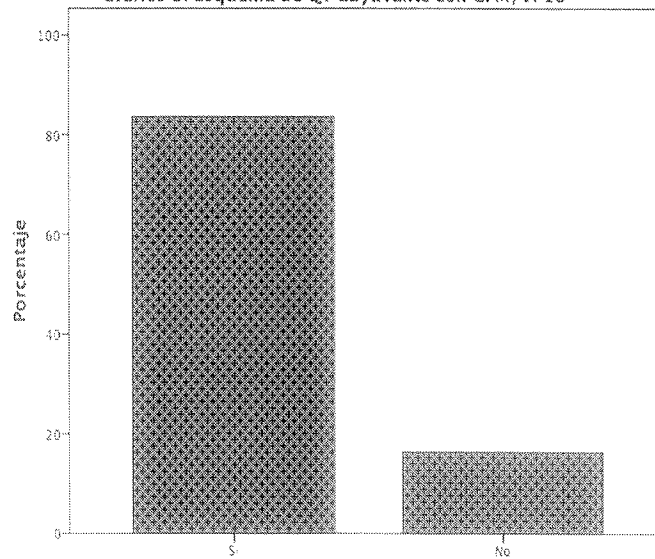
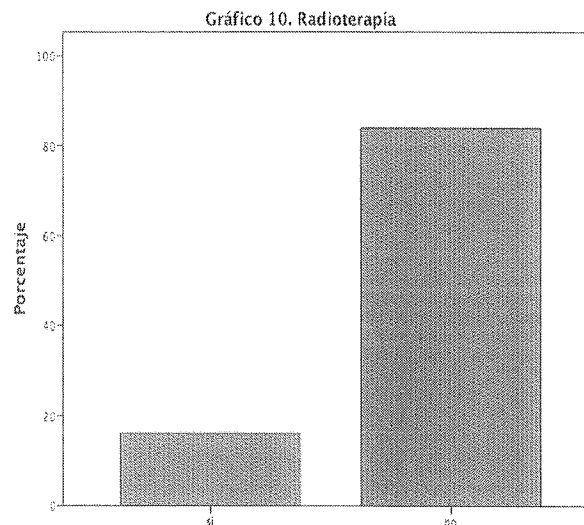
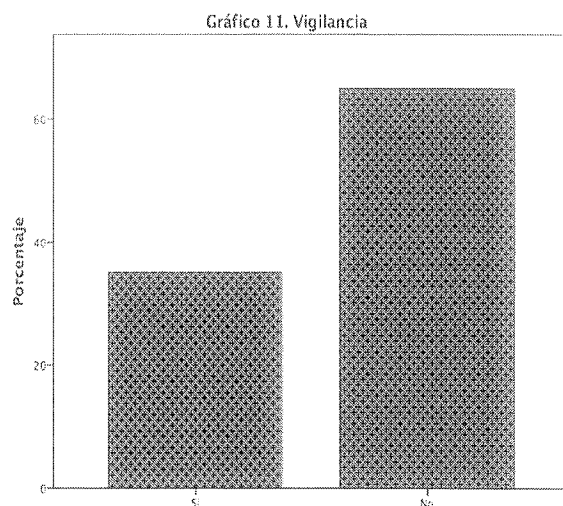


Tabla 13. Radioterapia pulmonar					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	si	10	16,1	16,1	16,1
	no	52	83,9	83,9	100
	Total	62	100	100	



Del total de pacientes analizados se observó que el 35.1% entró a vigilancia posterior al tratamiento multidisciplinario descrito previamente, mientras que el 64.9% no lo hizo. Existe datos no validados en un 8.1% por falta de información relacionada. (Tabla 14) (Gráfico 11).

Tabla 14. Vigilancia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	20	32,3	35,1	35,1
	No	37	59,7	64,9	100
	Total	57	91,9	100	
Perdidos	Sin Información disponible	5	8,1		
Total		62	100		



Con respecto a la evolución de los pacientes analizados, encontramos que el 21.3% se encuentra vivo sin enfermedad, el 24.6% se encuentra vivo con enfermedad, el 47.5% falleció y el 6.6% abandonó el tratamiento y seguimiento (Tabla 15) (Gráfico 12). El 89.7% de los pacientes que fallecieron, murieron con actividad tumoral (Tabla 16) (Gráfico 13).

Tabla 15. Evolución					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vivo sin Enfermedad	13	21,0	21,3	21,3
	Vivo con Enfermedad	15	24,2	24,6	45,9
	Muerto con Enfermedad	29	46,8	47,5	93,4
	Abandono	4	6,5	6,6	100
	Total	61	98,4	100	
Perdidos	Sin Información disponible	1	1,6		
Total		62	100		

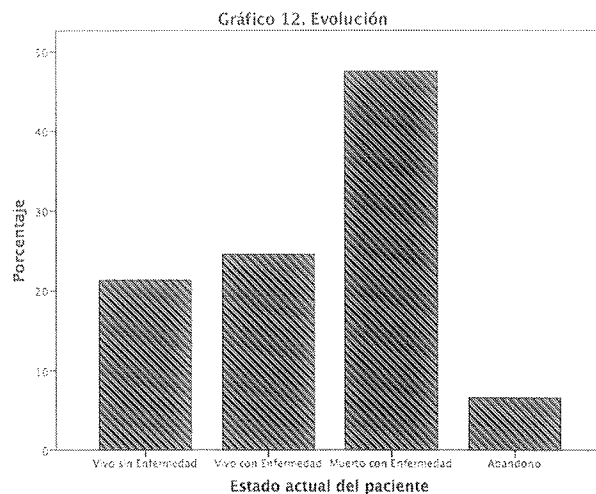
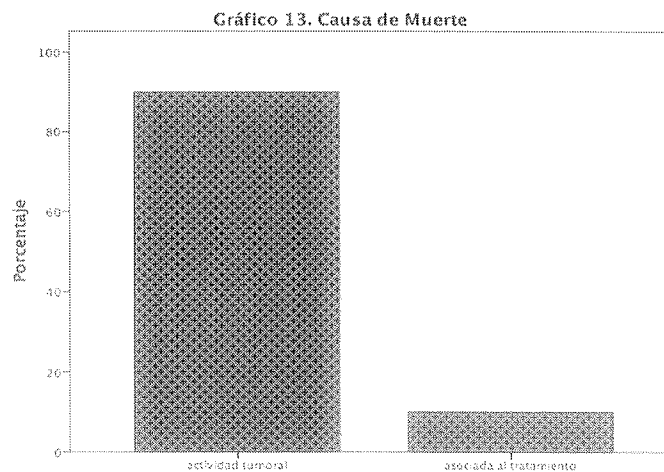


Tabla 16. Causas de Muerte					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	actividad tumoral	26	41,9	89,7	89,7
	asociada al tratamiento	3	4,8	10,3	100
	Total	29	46,8	100	
Perdidos	Sin Información disponible	5	8,1		
	Vivos	28	45,2		
	Total	33	53,2		
Total		62	100		



12. DISCUSIÓN.

Se realizó una revisión de pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma con metástasis pulmonares atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 18 años (1997-2015), encontrando 62 casos positivos por histopatología, se encontró una leve predisposición para el sexo masculino con 51% respecto al sexo femenino con 48.4%, coincidiendo con lo reportado en la literatura internacional con la que se cuenta aunque es controversial.^{4,9}

La edad media al diagnóstico de esta población fue de 11.6 años, con una edad mínima de 2 años y máxima de 17 años, la edad predominante al diagnóstico fue de 14 años, que coincide con la información reportada en la literatura, la cual señala que tiene una incidencia bimodal.⁵ Además se relaciona con la información respecto a América Latina en la que se describe una incidencia mayor en menores de 13 años de edad y además en niños mexicanos, la media de edad de presentación es de 11 años según Castellanos-Toledo.⁶

La forma de presentación del cuadro clínico en estos pacientes de acuerdo a la sintomatología predominante fue dolor localizado (32.3%) que no se asoció a otra sintomatología. El 40.7% se presentó con dolor asociado a otra sintomatología como aumento de volumen y limitación funcional. El resto de los casos se presentaron con datos clínicos aislados de aumento de volumen, fractura patológica o limitación funcional, sin dolor. Estos resultados coinciden con la literatura reportada en la que se identifica claramente al dolor como sintomatología principal de presentación en esta patología.²

El tiempo de evolución del cuadro clínico desde el inicio de la sintomatología a la fecha de consulta en el centro médico de primer contacto en esta población analizada tuvo como promedio 90.6 días, siendo el tiempo mínimo 3 días y el máximo 365 días.

Dentro de la población estudiada se encontraron 101 pacientes, de estos el 63.4% presentaron metástasis, las cuales correspondieron a metástasis pulmonares en el 61.4% de pacientes con metástasis al momento del diagnóstico, siendo las metástasis pulmonares las más comunes, correspondiendo al 96.9% de todas las metástasis presentadas, esta información se contradice con lo reportado en la literatura, la cual indica que la mayoría de los pacientes con Osteosarcoma tendrán enfermedad localizada al momento del diagnóstico y solo alrededor del 10 al 15% tendrán evidencia radiológica de enfermedad metastásica al diagnóstico.⁵ Lo que puede estar en relación a un diagnóstico más tardío de la enfermedad en nuestro país. Los resultados si coinciden en relación al sitio más común de metástasis que es el pulmón.⁵

En el diagnóstico histopatológico se encontró una variante histológica predominante, Osteoblástico en el 53.2% de los casos, Condrolástico en el 16.1%, Osteoblástico/Condrolástico 17.7%, Telangiectásico 8.1%, Pleomórfico y de Células Pequeñas el 1 % respectivamente.

Jaffe et al informó que sólo 10% de los pacientes con Osteosarcoma se curaron exclusivamente con quimioterapia, evidenciando de esta manera la importancia de la cirugía en el tratamiento.³⁴ En nuestro análisis se identificó que el 82.2% tuvo

tratamiento quirúrgico; siendo la amputación el procedimiento realizado con mayor porcentaje (33.9%), y la resección tumoral con colocación de injerto de peroné la técnica menos realizada con un 4.8%. Estos resultados no se apegan a las cifras que indica la literatura revisada,³⁷ la cual menciona que actualmente la amputación no es una primera opción debido a los avances realizados en la quimioterapia, técnicas quirúrgicas, dispositivos quirúrgicos, y los métodos de diagnóstico. Según la información obtenida en las revisiones internacionales, aproximadamente el 90% de los pacientes se someten a una resección amplia con cirugía conservadora de la extremidad, y si el tumor no se puede quitar con márgenes de seguridad, la amputación debe tomarse en cuenta como otra opción quirúrgica.³⁷ En nuestra población, el concepto de una resección amplia con cirugía conservadora de la extremidad no puede ser totalmente respetado y debe ser tomado con mucha precaución debido a las enfermedades localmente muy avanzadas que la mayoría de nuestros pacientes presenta al diagnóstico, cuyo riesgo de dejar márgenes quirúrgicos con enfermedad presente después de una cirugía amplia, es muy alto. Aún los pacientes sometidos a cirugías radicales como la amputación no están del todo exentos de una recaída local.^{23-25, 30} Las recaídas locales provenientes de márgenes quirúrgicos enfermos llevan a amputaciones tardías y al desarrollo de enfermedad metastásica a distancia, ambas son prácticamente incurables, razón principal del apego razonado a éstos conceptos quirúrgicos.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares, el 37.1% de los pacientes tuvieron metastasectomía pulmonar, de las cuales en un 14.5% fueron unilaterales y en un 22.6% bilaterales, mientras que al 62.9% de los pacientes con Osteosarcoma metastásico pulmonar no se le realizaron metastasectomías por presentar respuestas a la quimioterapia. En la literatura internacional se precisa la importancia de las metastasectomías completas en enfermedad macroscópica estable o residual para mejorar la supervivencia en estos pacientes.⁴²

Con relación al tratamiento con quimioterapia se observó que el 98.4% recibió quimioterapia neoadyuvante con Cisplatino y Doxorrubicina, y el 82.3% de estos pacientes recibió además quimioterapia adyuvante con Ciclofosfamida y Etopósido, resultados que se apegan a los regímenes estándares actuales que consisten en quimioterapia neoadyuvante y adyuvante,⁴³ además de coincidir con el régimen farmacológico utilizado según la bibliografía: Doxorrubicina, Cisplatino y dosis altas de Metotrexate con rescates de Leukovorin \pm Ifosfamida.⁴⁴

Los pacientes que recibieron radioterapia pulmonar corresponden al 16.1 % y ésta modalidad fue usada como parte de tratamientos de tercera o cuarta línea en Osteosarcoma metastásico recidivante o en progresión, considerando a ésta una cifra importante, ya que el uso de la radioterapia es limitada en el tratamiento del Osteosarcoma primario y por lo general no se aplica como una primera elección por la resistencia del tumor a la radioterapia según lo expresado por Machak y colaboradores.⁴⁶

Del total de pacientes analizados se observa que el 35.1 % entró a vigilancia posterior al tratamiento multidisciplinario descrito previamente, mientras que el 64.9 no lo hizo, además encontramos que el 21.3 % se encuentra vivo sin

enfermedad, el 24.6% se encuentra vivo con enfermedad, el 47.5% ha fallecido con enfermedad activa, y el 6.6% ha abandonado el tratamiento y seguimiento. Dentro de los pacientes fallecidos, el 89.7% murió con actividad tumoral y el 10.3% fue asociado a efectos y complicaciones del tratamiento. Los reportes internacionales concluyen que los pacientes con Osteosarcoma metastásico pulmonar al momento del diagnóstico tienen un mal pronóstico y han demostrado que la supervivencia global de éstos pacientes varía de 10-50%, dependiendo de la localización y el número de focos metastásicos.⁴¹ La metastasectomía de las metástasis pulmonares puede aumentar o prolongar la supervivencia en los pacientes, sin embargo, la supervivencia a 5 años aún con metastasectomía pulmonar completa ha sido reportada en 12-23%, mientras que la de los pacientes sin resección quirúrgica agresiva fue del 2.6%.⁴² Por otro lado, el tratamiento para pacientes con Osteosarcoma metastásico con una mala respuesta a la quimioterapia estándar sigue siendo un problema sin solución. Actualmente, no existe una alternativa satisfactoria de quimioterapia multiagente incluyendo nuevos agentes, el control del tumor primario, y la metastasectomía completa para mejorar la supervivencia de éstos pacientes.⁴⁵

Un factor implícito en el pronóstico y supervivencia sin duda es la aparición de metástasis, como es el caso de nuestra población analizada, en la que se infiere afectó de manera significativa el pronóstico oncológico, al igual que la información vertida por Goorin y colaboradores en la que indican que las tasas de supervivencia publicadas a 5 años son considerablemente inferiores con respecto a los pacientes con Osteosarcoma no metastásico.²⁶

13. CONCLUSIÓN.

El Osteosarcoma es el tumor óseo maligno más común en pediatría, la supervivencia y pronóstico se asocian a varios factores, en los que sobresale la presencia de metástasis pulmonares. En nuestra revisión pudimos destacar que las características clínicas, evolución y resultados del tratamiento presentados en estos pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, son similares a lo referido internacionalmente. Se corroboró que el motivo de consulta para llegar al diagnóstico en la mayoría de los pacientes fue el dolor óseo, siendo esto de gran relevancia al momento de integrarlo en la práctica clínica, ya que como pediatras podemos realizar una intervención directa al educar a los padres de los pacientes y a los médicos en formación en las facultades y en los hospitales, para promover el diagnóstico temprano a través de una búsqueda intencionada de la sintomatología asociada y consulta oportuna, además de poner mayor interés y búsqueda intencionada de esta patología en pacientes con la sintomatología ya presente. Un diagnóstico temprano puede revertir el pronóstico fatal de una enfermedad avanzada diagnosticada en forma tardía y podrá permitir el diagnóstico de una enfermedad no diseminada en la mayoría de los casos, la cual tiene la oportunidad de alcanzar 60-70% de posibilidades de curación con mínimas secuelas a largo plazo y una buena calidad de vida, contrario al diagnóstico tardío de una enfermedad altamente mortal por sí misma.

14. BIBLIOGRAFIA.

1. Majo J, Cubedo R, Pardo N. Tratamiento del osteosarcoma. Revisión. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2010; 54(5):329-336.
2. Twana M, Bittman M, Granowetter L, Pediatric Malignant Bone Tumors: A Review and Update on Current Challenges, and Emerging Drug Targets. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 2016 Abr; 46:213-228.
3. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82(5):667-74.
4. Thomas DM, Ballinger ML. Etiologic, environmental, and inherited risk factors in sarcomas. *J Surg Oncol* 2015;111(5): 490-5.
5. Kozakewich H, Perez-Atayde AR, Goorin AM, Wilkinson RH, Gebhardt MC, Vawter GF. Osteosarcoma in young children. *Cancer* 1991;67(3):638-42.
6. Castellanos Toledo A. Epidemiología y Biología. En: Castellanos Toledo A. *Osteosarcoma*, Editorial Alfil 2014; 17(1):1-8.
7. Castellanos Toledo A. Osteosarcoma. En: Rivera Luna R. *Hemato-Oncología Pediátrica, Principios Generales*. Editores de Textos Mexicanos 2006; 34(1):1-16.
8. Farfalli G, Albergo J, Lobos P, Smith D, Streitenberger P, Pallotta Rodríguez M, et al. Metástasis pulmonares en osteosarcoma: neoadyuvancia, tratamiento quirúrgico y supervivencia. *Medicina (B. Aires)* 2015 Abr; 75(2): 87-90.
9. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TO, McNally RJ. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(6):941-52.
10. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, Harries M, Jones PH, Binchy A, Crowther D, Craft A, Eden O, Evans D, Thompson E, Mann J, Martin J, Mitchell E, Santibanez-Koref M. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994;54:1298-304.
11. Mirabello L, Yeager M, Mai PL, et al. Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(7):101-4.
12. Liu Y, West SC. More complexity to the Bloom's syndrome complex. *Genes and Dev* 2008; 22: 2737- 42.

13. Jin W, Liu H, Zhang Y, Otta SK, Plon SE, Wang LL. Sensitivity of RECQL4-deficient fibroblasts from Rothmund Thomson syndrome patients to genotoxic agents. *Hum Genet* 2008; 123: 643-53.
14. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(5):270-8.
15. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4):300-8.
16. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):163-70.
17. Absalon MJ, McCarville MB, Liu T, Santana VM, Daw NC, Navid F. Pulmonary nodules discovered during the initial evaluation of pediatric patients with bone and soft-tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1147-53.
18. Peller, Patrick J. Role of positron emission tomography/computed tomography in bone malignancies. *Radiologic Clinics of North America* 2013, vol. 51, no 5, p. 845-864.
19. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, et al. Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *J Nucl Med* 2007;48(12):1932-9.
20. Bastiannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading, and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2004;30:83-101.
21. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach Del Prever A, Fagioli F. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2015 Jan;204(1):153-60.
22. Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, et al. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4666-73.
23. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3): 776-90.

24. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994;12(2): 423-431.
25. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(10):1030-6.
26. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574-80.
27. Kempf-Bielack B, Bielack S, Jurgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 559-68.
28. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 194-9.
29. Ham SJ, Schraffordt Koops H, van der Graaf WT, van Horn JR, Postma L, Hoekstra HJ. Historical, current and future aspects of osteosarcoma treatment. *Eur J Surg Oncol* 1998;24(6):584-600.
30. Loh AH, Wu H, Bahrami A, et al. Influence of bony resection margins and surgical-pathological factors on outcomes in limb- sparing surgery for extremity osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(2):246–51.
31. Van der Eijken JW. Limb salvage in sarcomas in children. *World J Surg* 1988;12(3):318-25.
32. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005;104(8):1721-5.
33. Finn HA, Simon MA. Limb-salvage surgery in the treatment of osteosarcoma in skeletally immature individuals. *Clin Orthop Relat Res* 1991;262:108-18.
34. Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, Ayala A, Eftekhari F. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer* 2002, 95, 2202-2210.
35. Enneking W.F, Spanier S, Goodman M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1980, 153, 106-120.
36. Rosen G, Caparros B, Huvos A.G, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, Marcove R.C, Lane J.M, Mehta B, Urban C. Preoperative chemotherapy for

osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230.

37. Bielack S.S. Kempf-Bielack B, Delling G, Exner G.U, Flege S, Helmke K, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Werner M, Winkelmann W, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-790.

38. Simon MA, Aschliman M.A, Thomas N, Mankin H.J. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 1331-1337.

39. Maronna U. The blauth total knee endoprosthesis. Eighteen years' experience in practice. *Int. Orthop* 1993; 17: 17-19.

40. Gaur AH, Liu T, Knapp KM, Daw NC, Rao BN, Neel MD, Rodriguez-Galindo C, Brand D, Adderson EE. Infections in children and young adults with bone malignancies undergoing limb-sparing surgery. *Cancer* 2005; 104: 602-610.

41. Ferguson, W.S.; Harris, M.B.; Goorin, A.M.; Gebhardt, M.C.; Link, M.P.; Shochat, S.J.; Siegal, G.P.; Devidas, M.; Grier, H.E. Presurgical window of carboplatin and surgery and multidrug chemotherapy for the treatment of newly diagnosed metastatic or unresectable osteosarcoma: Pediatric Oncology Group trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 340-348.

42. Harting, M.T.; Blakely, M.L. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15: 25-29.

43. Wittig, J.C.; Bickels, J.; Priebat, D.; Jelinek, J.; Kellar-Graney, K.; Shmookler, B.; Malawer, M.M. Osteosarcoma: A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1123-1132.

44. Bielack, S.; Carrle, D.; Casali, P. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 137-139.

45. Mori, K.; Ando, K.; Heymann, D. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine: A safe and effective agent against osteosarcoma pulmonary metastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 151-159.

46. Machak, G.N.; Tkachev, S.I.; Solovyev, Y.N.; Sinyukov, P.A.; Ivanov, S.M.; Kochergina, N.V.; Ryjkov, A.D.; Tepliakov, V.V.; Bokhian, B.Y.; Glebovskaya, V.V. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for

high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 147-155.

47. Schwarz, R.; Bruland, O.; Cassoni, A.; Schomberg, P.; Bielack, S. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009; 152: 147-164.

48. A. Kosei, M Heymann, V Stresing, K Mori, F R dini, D Heymann. *Current Therapeutic Strategies and Novel Approaches in Osteosarcoma* 2013; 5: 591-616.

15. ANEXOS

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Número de registro (expediente clínico):

Ciudad de procedencia

Género:

1. Masculino 2. Femenino

Edad al diagnóstico:

1. Meses

Sitio:

1. Fémur

2. Tibia

3. Húmero

4. Columna

5. Pelvis

6. Mandíbula

7. Otros (Especificar)

Manifestaciones clínicas al diagnóstico:

1. Masa ósea

2. Dolor óseo

3. Fractura patológica

4. Fiebre

5. Pérdida de Peso

Tiempo de evolución:

Meses

Biopsia Preoperatoria

1. Si 2. No

Diagnóstico Histológico

1. Osteoblástico

2. Condolástico

3. Fibroblástico

4. Otro/Especificar

Metástasis pulmonares al diagnóstico

1. No 2. Menos o igual a 3 3. Más de 3

Sitio de Metástasis al diagnóstico

1. Pulmón 2. Hueso 3. Otro/Especificar

Esquema de quimioterapia

1. Doxorrubicina
2. Metotrexate
3. Oxazafosforinas (Ifosfamida y Ciclofosfamida)
4. Cisplatino
5. Epipodofilotoina (Etopósido)
6. Otro/Especificar

Numero de ciclos de quimioterapia

1. Número de ciclos

Cirugía definitiva

1. Amputación
2. Desarticulación
3. Salvamento
4. Ninguna

Metastasectomía

1. Pulmonar
2. Ósea
3. Otro sitio/Especificar
4. No

Metastasectomía pulmonar

1. Unilateral
2. Bilateral
3. No

Uso de radioterapia

1. Si 2. No

% Histológico de viabilidad tumoral

1. Porcentaje (1-100)

Evolución:

1. Vivo con enfermedad
2. Vivo sin enfermedad
3. Muerto con enfermedad
4. Muerto sin enfermedad
5. Abandono del tratamiento

Eventos de muerte

1. Actividad tumoral
2. Asociadas al tratamiento
3. Otras/Especificar

Tiempo total de seguimiento

1. Meses

ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades 2017	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Búsqueda bibliográfica	X	X					
Marco teórico Antecedentes		X					
Marco teórico Planteamiento del Problema		X					
Marco teórico Justificación y Objetivos		X					
Material y métodos Análisis estadístico		X	X				
Entrega de protocolo		X	X				
Procesamiento de la información				X	X		
Análisis de la Información					X	X	
Presentación de la tesis						X	X