



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 LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES CON OSTEOSARCOMA DE CARA Y MANDÍBULA ATENDIDOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERÍODO DE ENERO DE
1990 A ABRIL DE 2019 PARA ORIENTAR A UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JORGE LUIS GUZMÁN RENDÓN

TUTOR:

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO

CIUDAD DE MÉXICO, 2020





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 LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DE LOS PACIENTES CON OSTEOSARCOMA DE CARA Y
MANDÍBULA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA EN EL PERÍODO DE ENERO DE 1990 Y ABRIL DE 2019
PARA ORIENTAR A UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO"



DR. JOSÉ M. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. ARAGELI CASTELLANOS TOLEDO
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS:

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mi madre Norma del Carmen por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo, por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A mi hermano por ser parte importante de mi vida y representar la unidad familiar.

Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores y titulares del curso; por haber compartido conmigo sus conocimientos.

A mis amigos por todos los momentos que pasamos juntos. Por las tareas que juntos realizamos y por todas las veces que a mí me explicaron gracias. Por la confianza que en mí depositaron.

Jorge.

ÍNDICE:

ANTECEDENTES	5
EPIDEMIOLOGÍA	5
ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA	5
FACTORES DE RIESGO	5
CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN	6
SITIOS MÁS COMÚNES DE AFECTACIÓN	8
OSTEOSARCOMA DE CARA Y MANDIBULA	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	
OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
ASPECTOS ÉTICOS	19
FACTIBILIDAD	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS	35
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35

I. ANTECEDENTES.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA.

El osteosarcoma es el tumor óseo primario más común en niños, la incidencia anual promedio de osteosarcoma en niños menores de 20 años en los Estados Unidos es de 4.8 / millón. Aproximadamente el 3% de todos los tumores malignos en este grupo de edad son osteosarcomas. Aunque varía de un año a otro, en el año 2000 se registraron 440 casos de osteosarcoma en niños de 0 a 19 años en los Estados Unidos. ⁽¹⁾

El osteosarcoma ocurre raramente en niños menores de 5 años. Después de los 5 años, la incidencia aumenta constantemente, alcanzando un máximo a los 15 años de edad. ⁽¹⁾

El pico de la adolescencia ocurre a los 13 años en las niñas y entre los 15 y 17 años en los niños. La edad de máxima incidencia corresponde a la edad de mayor velocidad de crecimiento en cada género. Esta asociación contribuye a la evidencia que apoya el papel del crecimiento en la patogénesis del osteosarcoma. ⁽¹⁾ El osteosarcoma es ligeramente más común en los hombres, particularmente en el grupo de edad de 15 a 19 años. Un segundo pico de incidencia, aproximadamente a la mitad de la magnitud del pico de los adolescentes ocurre en la sexta a séptima década. ^(1,2)

1.2 ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA.

La edad máxima para los pacientes con osteosarcoma coincide con un período de rápido crecimiento óseo en personas jóvenes, lo que sugiere una correlación entre el rápido crecimiento óseo y la patogénesis del osteosarcoma. ⁽¹⁾

Típicamente ocurre en las metáfisis de los huesos, que es el sitio donde el hueso nuevo surge de las placas de crecimiento. Se ha planteado la hipótesis de que esto puede estar relacionado con los polimorfismos en los genes relacionados con el crecimiento, con una asociación con un polimorfismo del receptor de la vitamina D. ^(1,2)

1.3 FACTORES DE RIESGO.

Uno de los factores etiológicos mejor establecidos es la radiación ionizante. El intervalo entre la irradiación y el osteosarcoma suele ser largo, por lo que no es relevante para la mayoría de los pacientes pediátricos. ⁽³⁾

La incidencia de osteosarcoma aumenta dramáticamente entre los supervivientes de retinoblastoma, particularmente aquellos con la forma hereditaria que alberga la

línea germinal. Los pacientes con la forma hereditaria de retinoblastoma tienen un riesgo 19.9 veces mayor de osteosarcoma, lo que hace que el osteosarcoma sea la neoplasia maligna secundaria más frecuente en esta población de pacientes. La tasa de osteosarcoma en pacientes con retinoblastoma esporádico unilateral, que generalmente carece de mutaciones en la línea germinal, es notablemente más baja y no más alta que en la población general. ^(1,3)

Las mutaciones de la línea germinal en el gen p53 (la base del síndrome de Li Fraumeni) pueden conducir a un alto riesgo de desarrollar tumores malignos, incluido el osteosarcoma. Los pacientes con síndrome de Rothmund-Thomson, un trastorno autosómico recesivo que incluye una erupción cutánea sensible al sol, cambios en el cabello y defectos óseos congénitos del hueso, particularmente aquellos con una mutación RecQL4, también tienen un alto riesgo de desarrollar osteosarcoma.⁽⁴⁾ Los pacientes con síndrome de Werner y Bloom, ambos trastornos autosómicos recesivos en los genes de la vía de reparación del ADN, el primero asociado con el envejecimiento prematuro y el último asociado con la baja estatura, tienen un alto riesgo de desarrollar osteosarcoma entre muchas otras predisposiciones al cáncer. ^(1,4) Otros factores predisponentes incluyen un historial de trastornos del metabolismo óseo como la enfermedad de Paget y la displasia fibrosa (Tabla 1). ⁽¹⁾

Tabla 1.-Condiciones genéticas asociadas con el desarrollo de osteosarcoma

Genetic Conditions Associated with Osteosarcoma Development				
Hereditary Cancer Syndrome	Chromosome Location	Gene	Function	Percentage of Malignancies That Are OS
Retinoblastoma	13q14.2	<i>RB1</i>	Cell cycle regulation	50%
Li-Fraumeni	17p13.1	<i>P53</i>	DNA damage response	10%
Paget's disease	18q21-q22	<i>LOH18CR1</i>	IL-1/TNF signaling	Not applicable
Rothmund-Thomson syndrome	5q31	<i>SQSTM1</i>	RANK signaling	
	5q35	<i>MAPK8</i>		
	18q24.3	<i>RTS (ReQL4)</i>	DNA helicase	30%
Werner syndrome	8p12-p11.2	<i>WRN (RecQL2)</i>	DNA helicase	<10%
			Exonuclease activity	
Bloom syndrome	15q26.1	<i>15q26.1</i>	DNA helicase	<10%

1.4 CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN.

El osteosarcoma es un tumor maligno caracterizado por la producción de osteoide por las células neoplásicas y se diagnostica en función de su apariencia histológica. En la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el osteosarcoma se divide en las variantes convencional, telangiectásico, de células pequeñas, central, secundaria, parosteal, periosteal y superficial de alto grado. El osteosarcoma convencional se subdivide en subtipos osteoblástico, condroblástico y fibroblástico, sobre la base del tipo predominante de matriz. En el osteosarcoma condroblástico, la matriz definitoria es cartilaginosa. ^(1,5) El osteosarcoma fibroblástico está compuesto de células fusiformes malignas de alto grado con osteoide escaso. ⁽⁵⁾

Otras variantes como el osteosarcoma telangiectásico en estudios de imagen suelen aparecer como un tumor puramente lítico y destructivo sin esclerosis periférica. Los quistes con niveles de fluidos se ven en las radiografías que sugieren un quiste óseo aneurismático. ⁽⁵⁾

Durante muchos años, los médicos, especialmente los cirujanos ortopédicos, han confiado en un sistema de estadificación desarrollado inicialmente por Enneking y posteriormente revisado por la Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), que reconoce estos requisitos. En el sistema MSTS, los tumores se clasifican como malignos intra (T1) o extracompartimentales (T2) y como tumores malignos de bajo grado (A) o de alto grado (B). Los tumores metastásicos se clasifican como T3, y la clasificación de tumores malignos también permite la distinción entre metástasis a distancia pulmonar (M1a) y extrapulmonar (M1b), (Tablas 2 y 3). ^(1,3)

Tabla 2.- Clasificación TNM del osteosarcoma

Sixth Edition of UICC TNM Classification of Malignant Tumors	
T, N, M	Definition
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 8 cm
T2	Tumor > 8 cm
T3	Discontinuous tumors in the primary bone
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Regional lymph node metastases
Mx	Distant metastases cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1	Distant metastases
M1a	Lung
M1b	Other distant sites

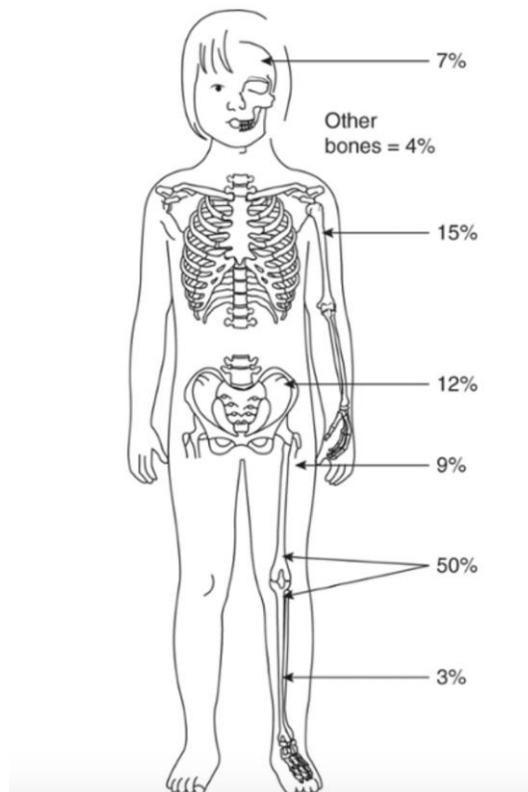
Tabla 3.- Clasificación Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)

Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) Classification and Staging				
Stage	T	N	M	Grade
Stage IA	T1	N0	M0	Low grade
Stage IB	T2	N0	M0	Low grade
Stage IIA	T1	N0	M0	High grade
Stage IIB	T2	N0	M0	High grade
Stage III	T3	N0	M0	Any grade
Stage IVA	Any T	N0	M1a	Any grade
Stage IVB	Any T	N1	Any M	Any grade
	Any T	Any N	Any M	Any grade

1.5. SITIOS MÁS COMUNES DE AFECTACIÓN.

Dentro de los sitios primarios de presentación del osteosarcoma tenemos: 50% a nivel de fémur distal y tibia proximal, 15% humero proximal, 12% cadera, 9% fémur proximal, 7% cráneo, 4% otros huesos y 3% diafisis de tibia (Figura 1). ⁽¹⁾

Figura 1.- Sitios primarios de presentación del osteosarcoma



2. OSTEOSARCOMA DE CARA Y MANDIBULA.

2.1 EPIDEMIOLOGÍA.

En la población pediátrica, la mayoría de las lesiones óseas de cabeza y cuello son benignas. Sin embargo, cuando ocurren neoplasias malignas, los tumores primarios más comunes son los sarcomas, siendo el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing las histologías más prevalentes.^(2,5)

Los sarcomas de cabeza y cuello representan aproximadamente del 2% al 15% de todos los sarcomas, lo que representa aproximadamente el 1% de los tumores malignos de cabeza y cuello. Los sarcomas se clasifican según su tejido de origen, que puede ser hueso o tejido blando, ya sea que el tumor sea de grado alto o bajo, y el subsitio anatómico de presentación dentro de la cabeza y el cuello.⁽³⁾

El osteosarcoma de la región de la cabeza y el cuello representa solo del 6% al 10% de todos los casos, ocurre algo más tarde en la vida, más comúnmente en la tercera y cuarta décadas, en comparación con el osteosarcoma de huesos largos, que generalmente ocurre en pacientes jóvenes y tiene predisposición por igual en cuanto al sexo.^(1,6)

La mandíbula, el maxilar y el cráneo son los lugares comunes, y la mandíbula se considera el sitio más común. El cuerpo posterior de la rama es la localización mandibular clásica. La cresta alveolar, el piso sinusal y el paladar son ubicaciones clásicas de tumores maxilares.⁽⁶⁾

El síntoma inicial más común del osteosarcoma es el dolor. Este dolor puede ser intermitente, pero, en general, se vuelve continuo y más severo con el tiempo. La mayoría de los pacientes relacionarán el inicio de los síntomas temporalmente con un traumatismo, pero la lesión no es un factor etiológico en el desarrollo del osteosarcoma y no está claramente vinculado a ningún evento en particular en la progresión del tumor.^(2,5)

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS.

En la región de cabeza y cuello hay presencia de edema. El dolor se ha informado en aproximadamente el 50% de los pacientes en algunas series grandes, aunque en otros informes, la aparición del dolor ha oscilado entre el 3% y más del 80% de los pacientes. También puede ocurrir ulceración de la mucosa y aflojamiento de los dientes. Las fracturas patológicas pueden ocurrir en casos de sarcomas grandes. Las anomalías neuro-sensoriales pueden ocurrir en casos en que la lesión involucra el curso de los nervios periféricos, la afectación de la articulación temporomandibular o la musculatura paramandibular a menudo se acompaña de trismo.^(7,8)

2.3 LABORATORIO Y RADIOLOGÍA.

No se conocen pruebas de laboratorio específicas para diagnosticar el osteosarcoma. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina, y menos frecuentemente la deshidrogenasa láctica, se elevan en un número considerable de pacientes. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina no se correlacionan necesariamente con la extensión de la enfermedad, pero se ha observado que se correlacionan con una mayor probabilidad de recurrencia. ^(1,7)

La imagen diagnóstica juega un papel importante en el tratamiento de pacientes con osteosarcoma. En la mayoría de los casos, las radiografías convencionales sugieren la presencia de un tumor óseo maligno. Las imágenes adicionales, generalmente con imágenes de resonancia magnética o tomografía computarizada del área afectada, se realizan para evaluar la extensión de la enfermedad local. La gammagrafía ósea y la tomografía computarizada del tórax también se realizan para determinar la presencia y el alcance de la enfermedad metastásica. ^(5,9)

El clásico osteosarcoma intramedular de alto grado se presenta como una lesión metafisaria grande, esclerótica y mixta con opacidades calcíficas esponjosa y con aspecto de nube, características de la producción de matriz osteoide en la radiografía convencional. ⁽⁷⁾

Por lo general, hay una masa de tejido blando con una reacción perióstica agresiva, a menudo con un triángulo de Codman, que resulta de la ruptura de la masa de tejido blando a través del nuevo hueso perióstico osificado suprayacente. ^(4,6,8)

Radiográficamente en la mandíbula se produce una lesión ósea destructiva irregular, poco definida, intercalada con un material radio opaco. El patrón de "ráfaga solar" de hueso tumoral producido en ángulos rectos con la corteza se observa en no más de un tercio de todos los casos de osteosarcoma en la mandíbula. ^(2,5,10)

El diagnóstico radiológico del osteosarcoma de la mandíbula puede ser difícil debido a su aspecto variable. Bianchi SD et al, clasificaron la apariencia radiológica del osteosarcoma de la mandíbula en tres categorías. ^(7,9,11) El primer tipo muestra una destrucción difusa e irregular de hueso que se asemeja a la erosión ósea evidente en la radiografía convencional. El segundo tipo muestra una pequeña cantidad de calcificación que es mejor evidente en una TAC que la radiografía convencional. ⁽¹⁰⁾ La formación ósea se asemeja a las fases iniciales de la displasia fibrosa y el fibroma osificante. El tercer tipo que fue más común en la serie de casos fue la osificación lamelar. Se encontró que la radiografía

convencional es igual de efectiva cuando se compara con la TAC en el diagnóstico de tipo lamellar. ⁽¹⁰⁾

Histológicamente se puede clasificar según la diferenciación celular como osteoblástica, condroblástica y fibroblástica. ⁽¹²⁾ En el tipo osteoblástico, los osteoblastos neoplásicos atípicos exhiben una variación considerable en forma y tamaño, muestran una gran tinción profunda, el tipo condroblástico, consiste en áreas condroides atípicas compuestas de células binucleadas pleomórficas y tipo fibroblástico, muestra células hipercromáticas en forma de huso atípico. ⁽¹³⁾

En el osteosarcoma con localización en las extremidades, el sitio más común de metástasis son los pulmones. Los síntomas respiratorios se producen muy tarde y solo con la presencia de afectación pulmonar extensa. En las dos series más grandes reportadas de osteosarcomas metastásicos primarios y recurrencias metastásicas, se observó afectación pulmonar en 81% y 88%, respectivamente; los pulmones fueron el único sitio metastásico en 61% y 70%, respectivamente. Las metástasis sincrónicas (en el momento de la presentación) y metacrónicas (después de la administración del tratamiento) afectan a los pulmones. ^(1,7,9,13)

El osteosarcoma de cabeza y cuello tiene una probabilidad reducida de metástasis a distancia, ya que solo entre el 7% y el 17% de los pacientes desarrollan una enfermedad a distancia, más comúnmente al cerebro o al pulmón. ^(11,14)

La metástasis regional a los ganglios linfáticos del cuello es rara, otra vía posible es el canal mandibular. Las estructuras que conectan los componentes intraóseos y los tejidos blandos, como los ligamentos periodontales, el nervio mental y el nervio alveolar inferior en el foramen mandibular, pueden facilitar la propagación de una lesión intraósea en el tejido blando adyacente. La diseminación extra ósea puede favorecerse a través de los dientes extraídos recientemente. ^(6,12)

2.4 FACTORES PRONÓSTICOS.

El resultado para los pacientes con osteosarcoma, en la era de la prequimioterapia, tratados con cirugía y / o radioterapia fue deficiente, con supervivencias a los 2 años de 15% a 20% a pesar del control local adecuado del tumor primario. Tras las medidas de control local, del 80% al 90% de los pacientes desarrollaron enfermedad pulmonar metastásica, lo que sugiere que la mayoría de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada tienen metástasis pulmonares microscópicas. ^(1,13)

Estos hallazgos llevaron a la investigación de la quimioterapia sistémica para prevenir la diseminación metastásica después de la resección quirúrgica. Los primeros ensayos identificaron el cisplatino, la doxorrubicina, el metotrexato en

dosis altas como los agentes más activos. La ifosfamida con o sin etopósido también ha mostrado una actividad prometedora, particularmente en el contexto de pacientes con osteosarcoma recurrente. (1,3,5,6,9)

La radioterapia no se ha utilizado ampliamente en el tratamiento inicial del osteosarcoma, ya que los estudios en la era de la prequimioterapia no mostraron ningún beneficio en comparación con la cirugía sola. Además, la enseñanza convencional establece que el osteosarcoma no es sensible a la radioterapia a dosis que permitirían la administración segura de quimioterapia de combinación sistémica. (1,13)

2.5 TRATAMIENTO Y RESULTADOS.

El tratamiento de elección en el osteosarcoma de mandíbula es una resección quirúrgica amplia con un margen adecuado. Aunque se documentan los mejores resultados con la quimioterapia adyuvante para el osteosarcoma de las extremidades. Sin embargo, existen controversias sobre el uso de la radioterapia y la quimioterapia como modalidad de tratamiento para el osteosarcoma de mandíbula. (15) Estas modalidades se recomiendan para los pacientes, si los márgenes quirúrgicos de la lesión son cuestionables o positivos. (9)

La escisión completa también produce alteraciones cosméticas y morbilidades funcionales. Además, la anatomía más pequeña en pacientes pediátricos dificulta los colgajos vasculares reconstructivos y las anastomosis. Dadas las limitaciones de la cirugía, muchos han comenzado a examinar la radioterapia adyuvante. (2,7)

El pronóstico general para el osteosarcoma localizado en extremidades va aproximadamente del 60% al 70% con una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del diagnóstico. El resultado para los pacientes con enfermedad inicialmente metastásica sigue siendo mucho peor la supervivencia, reportada a los 2 años del 10% al 30%. (1,8)

Marx et al., informó que el pronóstico del osteosarcoma de mandíbula es mejor que el de las extremidades. Esto podría deberse a una mejor diferenciación histológica del osteosarcoma. Como el osteosarcoma de la mandíbula se produce a una edad media más alta, los pacientes tienen menos posibilidades de desarrollar metástasis. (14,15)

Sin embargo, el pronóstico del osteosarcoma de mandíbula sigue siendo malo debido a las altas tasas de recurrencia a nivel local y presencia de metástasis a distancia. En una serie de casos documentaron que, la mayoría de los pacientes desarrollaron metástasis y murieron dentro de un promedio de 10 meses después

del diagnóstico. Un margen positivo conlleva una caída significativa en la supervivencia del 75% al 35%. ⁽¹⁶⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más común en los niños, con una incidencia anual de 4.8 casos por millón de habitantes en menores de 20 años. ^(1,3,14) Dentro de los principales sitios de presentación de la enfermedad tenemos ocupando menos del 10% a nivel de cara y mandíbula siendo difícil de establecer un diagnóstico adecuado y oportuno debido a lo inespecífico de la sintomatología asociada con el sitio primario de la lesión. ^(1,14)

Existen estudios que demuestran que los pacientes con osteosarcoma de cara y mandíbula tienen un retraso en el diagnóstico de hasta 8.5 meses teniendo gran impacto en el tratamiento y pronóstico. Se reporta en la bibliografía internacional que el tratamiento de elección que mas influye en el pronóstico y sobrevida de la enfermedad es la resección quirúrgica amplia con un margen adecuado. Así mismo se refiere que existen controversias sobre el uso de la radioterapia y la quimioterapia como modalidades de tratamiento en osteosarcoma de cara y mandíbula. Por lo mismo se detalla que un retraso en el diagnóstico oportuno de osteosarcoma tiene un gran impacto en dicha resección secundario al tamaño del tumor y la contigüidad con estructuras adyacentes haciéndolo en ocasiones irresecable y la presencia de metástasis al diagnóstico. ^(2,5,14,15)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los principales signos y síntomas clave de sospecha diagnóstica de osteosarcoma de cara y mandíbula en la población atendida entre enero de 1990 y abril de 2019 en el Instituto Nacional de Pediatría que pueden ser útiles para orientar a un diagnóstico temprano?

III. JUSTIFICACIÓN.

A nivel mundial como en nuestro país se cuenta con poca literatura que avale la evolución de la presentación clínica de estos pacientes lo cual conlleva a un retraso en el diagnóstico oportuno. ^(4,9,16) Nuestro interés, es dar a conocer la presentación clínica y evolución de los pacientes que tenemos registrados con diagnóstico establecido de osteosarcoma de cara y mandíbula en nuestro Instituto ofreciendo así las herramientas descriptivas para una detección temprana y una mejora en el pronóstico de vida.

IV. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.

Objetivo General:

Describir los signos y síntomas de los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de osteosarcoma en cara y mandíbula, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo entre enero de 1990 y abril de 2019.

Objetivos específicos:

- Describir la edad, género y frecuencia de los pacientes con osteosarcoma de cara y mandíbula.
- Describir sus manifestaciones clínicas.
- Describir los sitios anatómicos de afectación al diagnóstico.
- Describir el tratamiento médico y quirúrgico realizado dentro del Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir el diagnóstico histopatológico.
- Describir la frecuencia de recaída o progresión de éste tipo de osteosarcoma.
- Describir los resultados del tratamiento.
- Describir la presencia de secuelas y el estado de la enfermedad.
- Describir la causa y los porcentajes de muerte.

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Estudio descriptivo, retrolectivo y transversal.

Universo de estudio.

Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histológico confirmado de osteosarcoma de cara y mandíbula diagnosticados y tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 1990 y abril de 2019.

Población objetivo.

Niños con diagnóstico histológico confirmado en el Instituto Nacional de Pediatría de osteosarcoma de cara y mandíbula.

Población elegible.

Niños con diagnóstico histológico confirmado de osteosarcoma de cara y mandíbula en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 1990 y abril de 2019.

Criterios de selección.

1. Criterios de Inclusión.

Todos los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 1990 y abril de 2019 con:

- Diagnóstico histológico confirmado de Osteosarcoma.
- Presentación clínica en cara y mandíbula.
- Edad menor de 18 años.
- Ambos géneros.
- Tratados en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

2. 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.

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 de cara y mandíbula tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 1990 y abril de 2019 (29 años).

De los expedientes clínicos seleccionados se obtuvieron los siguientes datos: edad al diagnóstico, género, características clínicas al diagnóstico, tiempo de evolución, 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, el cual se exportó al programa SPSS V.21.0 para la realización del análisis descriptivo de las variables del estudio.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

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. Cara 7. Mandíbula 8. 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 6. Otros (Especificar)
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde inicio de la clínica al diagnóstico	Cuantitativa continua	1. Meses
Biopsia Preoperatoria	Toma de muestra diagnóstica previa a tratamiento quirúrgico	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Diagnóstico Histológico	Diagnóstico histológico realizado por patología	Cualitativa nominal	1. Osteoblástico 2. Condolástico 3. Fibroblástico 4. Otro/Especificar
Metástasis pulmonares al diagnóstico	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	Combinación de fármacos	Cualitativa	1. Doxorrubicina

quimioterapia	antineoplásicos utilizados para el tratamiento del Osteosarcoma. Indicando dosis acumulada de dicho fármaco.	nominal	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Número de ciclos
Cirugía definitiva	Procedimiento quirúrgico realizado como tratamiento del OS	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amputación 2. Desarticulación 3. Salvamento 4. Ninguna
Metastasectomía	Resección de metástasis como parte del manejo quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Unilateral 2. Bilateral 3. No
Uso de radioterapia	Radioterapia como parte del tratamiento de OS. Indicando dosis y campo de radiación.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Porcentaje (1-100)
Evolución	Estado de la enfermedad al final del tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 5. Abandono del tratamiento
Eventos de muerte	Causa de muerte de paciente con OS	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Actividad tumoral 2. Asociadas al tratamiento 3. Otras/Especificar
Tiempo total de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última consulta	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. Meses
Secuela asociada	Patología asociada a la	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si

a quimioterapia	toxicidad del tratamiento antineoplásico..	nominal	2. No
Toxicidad secundaria a Doxorrubicina (DOX)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a DOX	Tiempo transcurrido en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total Acumulada de DOX	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. mg/m ²
Toxicidad secundaria a Metotrexate (MTX)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a MTX	Tiempo transcurrido en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total Acumulada de MTX	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. mg/m ²
Toxicidad secundaria a oxazafosforinas (Ifosfamida/IFM y Ciclofosfamida/CFM)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a IFM/CFM	Tiempo transcurridos en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total Acumulada de IFM	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. mg/m ²
Dosis Total Acumulada de CFM	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. mg/m ²
Toxicidad secundaria a Cisplatino (CDP)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal

			6. Auditiva
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a CDP	Tiempo transcurridos en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total Acumulada de CDP	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. mg/m2
Toxicidad secundaria a epipodofilotoxinas (Etopósido [VP-16])	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1.Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a VP-16	Tiempo transcurridos en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1.Meses
Dosis Total Acumulada de VP-16	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1.mg/m2
Complicaciones post quirúrgicas	Complicaciones secundarias a tratamiento quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Sitio de complicación post quirúrgica	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	Se describe la complicación posterior al manejo quirúrgico de OS	Cualitativa nominal	1. Re caída local 2.Infección 3.Rechazo del injerto 4.Exposición protésica 5.Otros/Especificar
Segundas Neoplasias	Neoplasia que resulta del tratamiento con quimioterapia o radioterapia	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tipo de segunda neoplasia	Tipo histológico de la neoplasia que resulta del tratamiento con quimioterapia o radioterapia	Cualitativa nominal	1.Especificar
Tiempo de aparición de la segunda neoplasia	Meses transcurridos tras el cese del tratamiento de OS en el que se diagnostica la segunda neoplasia	Cualitativa continua	1.Meses
Osteoporosis	Masa ósea disminuida por alteración en la microarquitectura con	Cualitativa nominal	1.No 2.Osteopenia 3.Osteoporosis leve

	incremento de la fragilidad esquelética. Definida como una densidad mineral ósea 2.5 o más por debajo de la desviación estándar.		4.Osteoporosis severa
Tipo de secuelas funcionales a largo plazo.	Secuelas funcionales que presentan los pacientes tras tratamiento médico y quirúrgico del osteosarcoma.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Escolaridad 2. Empleo /Ingresos 3. Estado Civil 4. Fertilidad 5. Otras/Especificar
Tipo de secuelas psico-sociales a largo plazo.	Secuelas funcionales que presentan los pacientes tras tratamiento médico y quirúrgico del osteosarcoma.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Depresión 2. Trastorno de Estrés Post trauma 3. Otros/Especificar
Tiempo total de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última consulta	Cuantitativa continua	1. Meses
Recaída o progresión	Recurrencia de tumor cuando el paciente se encontraba en periodo de remisión y buena respuesta a tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausente 2. Presente
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	<ol style="list-style-type: none"> 1.Local 2.Pulmonar 3. Ósea 4.Otro/Especificar
Tratamiento de la recaída	Tratamiento utilizado durante la recaída de la enfermedad	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 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 de defunción del paciente con diagnóstico de osteosarcoma	Cuantitativa	1. Fecha de defunción
Causa de la muerte	Causa primaria de muerte en el paciente con osteosarcoma	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Actividad tumoral 2. Asociados al tratamiento (especificar) 3. Otros (especificar)
Estado de la	Estado de la enfermedad	Cualitativa	1. Vivo con enfermedad

enfermedad	al final del tratamiento	Nominal	2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 5. Abandono del tratamiento
-------------------	--------------------------	---------	---

VI. 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 de cara y mandíbula atendidos en el INP en el periodo comprendido entre enero de 1990 y abril de 2019 (29 años).

VII. ANALISIS ESTADISTICO.

Se conformo una base de datos en el programa Excel, mismo que se exporto al paquete SPSS V.22 en el cual se realizó el análisis de las variables del estudio. El estudio se analizó mediante pruebas de estadística descriptiva: frecuencia, porcentajes, media, desviación estándar. Las variables continuas se presentaron en medidas de tendencia central y de dispersión y las variables categóricas en proporciones.

VIII. 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.

Estos mecanismos de seguridad consisten en:

1. Revisión de este protocolo por el Grupo Académico de la Dirección de Enseñanza.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegurará la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

IX: FACTIBILIDAD.

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

RESULTADOS:

Tabla 1: Resumen de casos

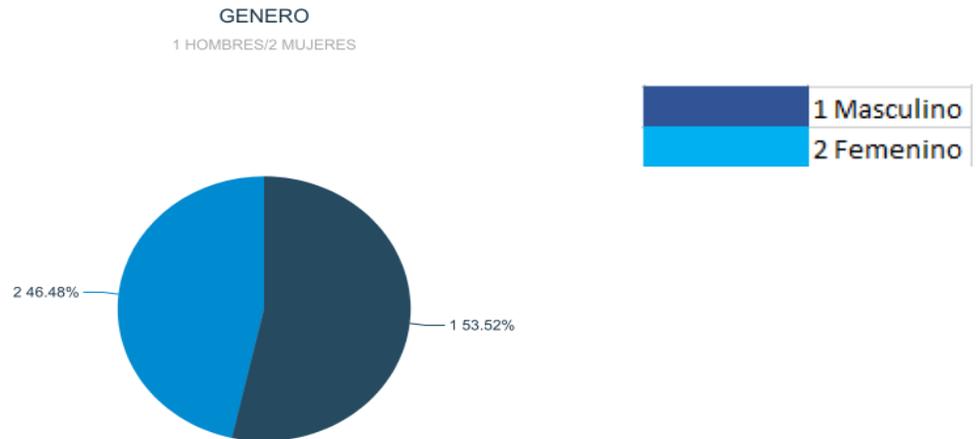
Case Summaries^a

	Edad al diagnóstico en años	Tratamiento previo (Oncológico)	Motivo por el cual acudió a consulta	Tiempo de evolución al diagnóstico (días)	Sitio anatómico de localización tumor primario	Histología Biopsia reportada por patología	Estado actual del paciente
1	14	no	Aumento de Volumen	Sin datos	Craneo Facial	Osteoblastico	Vivo sin Enfermedad
2	15	si	Aumento de Volumen	90	Maxilar Izquierdo	Osteoblastico	Muerto con Enfermedad
3	15	si	Dolor	45	Maxilar Izquierdo	Osteoblastico	Muerto con Enfermedad
4	11	no	Dolor + Aumento de volumen + Limitación funcional	30	Craneo Facial	Osteoblástico/Condro blástico	Muerto sin Enfermedad
5	9	no	Dolor + Aumento de volumen + Limitación funcional	15	Craneo Facial	Osteoblástico/Condro blástico	Muerto con Enfermedad

En el periodo comprendido de enero de 1990 a abril del 2019 se incluyeron un total de 142 pacientes pediátricos con una media de edad de 11.51 ± 3.37 (rango de 4 a 19 años de edad) con diagnostico de Osteosarcoma. Al diagnóstico se

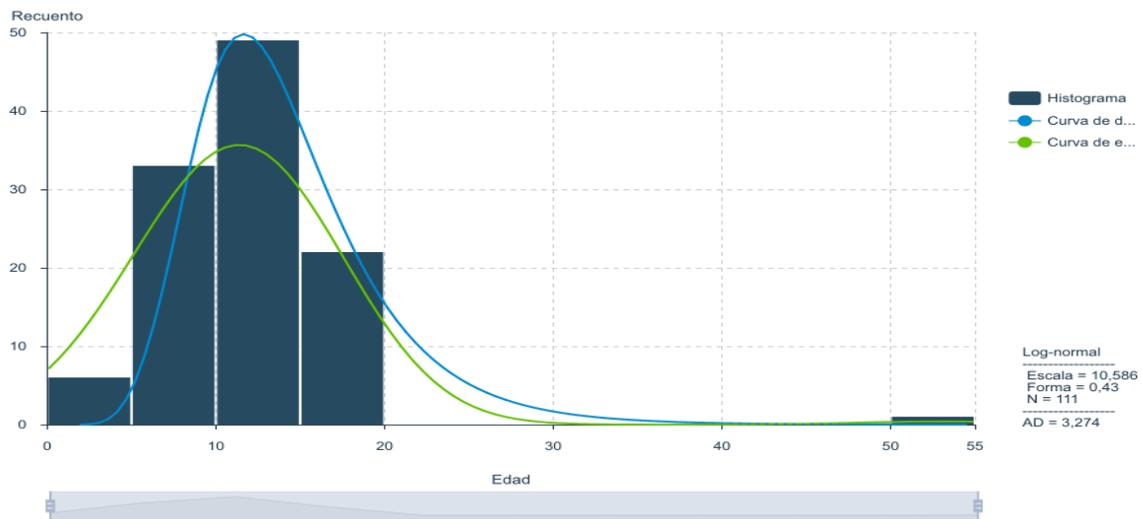
documentaron 5 pacientes con osteosarcoma de cara y mandíbula, cuyas características de describen en la Tabla 1, con una incidencia de presentación de 3.5%

Figura 1.- Genero



De los 142 pacientes, 76 fueron del sexo masculino (53.5%) y 66 fueron del sexo femenino (46.4%). (Figura 1)

Figura 2.- Frecuencia



En cuanto a la frecuencia por edad, de los 142 pacientes, hubieron 6 pacientes comprendidos entre los 0-5 años (4.2%), 36 pacientes entre los 5-10 años (25.3%), 69 pacientes entre los 10-15 años de edad (48.5%) y 31 pacientes entre 15-20 años (21.8%). (Figura 2)

Los sitios de presentación de los 142 pacientes con osteosarcoma se describen en la figura 3. Los sitios de presentación de los pacientes con osteosarcoma de cara y mandíbula se describen en forma mas detallada en la Tabla 1.

Figura 3.- Sitios de presentación

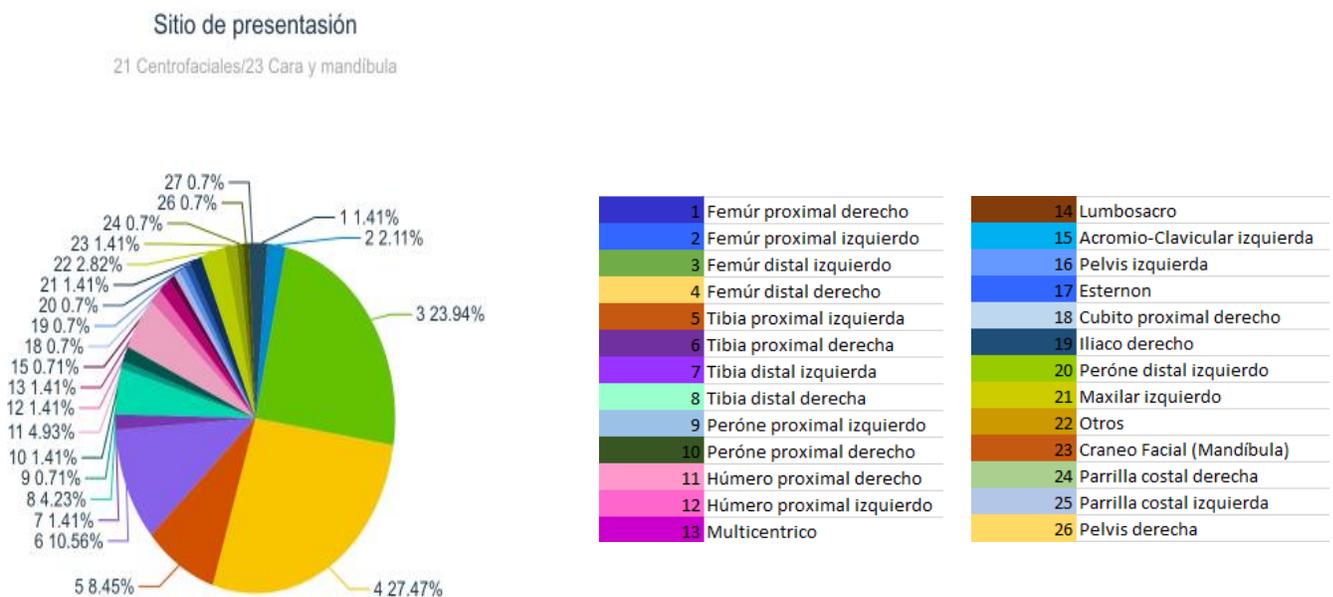
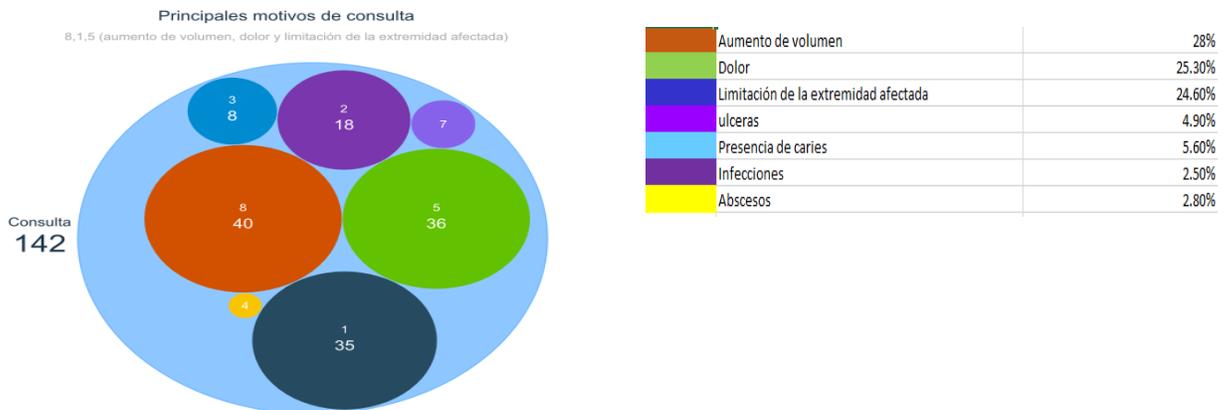


Figura 4.- Tiempo de diagnóstico



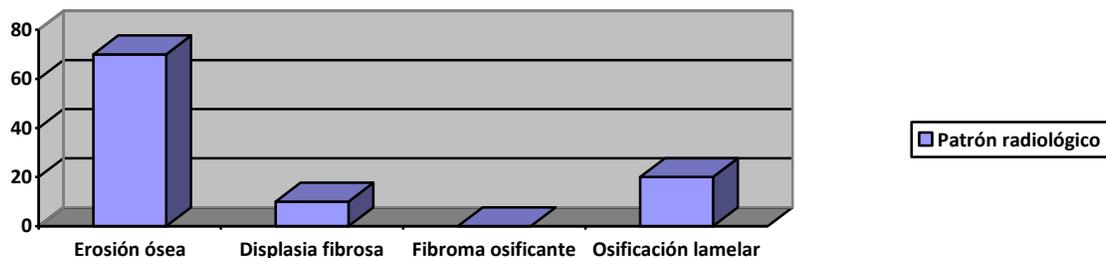
Se evaluó el retardo en el diagnóstico de los 142 pacientes en un periodo de 0 a 500 días, teniendo un rango mínimo de 3 días y un rango máximo de 420 días con una media de 89.06 ± 77.37 , correspondiendo a los pacientes con osteosarcoma de cara y mandíbula un rango de 30 días el mínimo y 95 días el máximo, con una media de 56.66 ± 34.03 . (Figura 4)

Figura 5.- Motivo de consulta



Las principales manifestaciones clínicas de los 5 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma de cara y mandíbula, con una frecuencia del 80% independientemente del sitio de la lesión, correspondió a aumento de volumen, dolor y limitación de movilidad del sitio afectado. (Figura 5)

Figura 6.- Patrón radiológico de presentación



De nuestros 5 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma de cara y mandíbula, el patrón radiológico de presentación correspondió a un 70% con erosión ósea, un 20% osificación lamelar y en un 10% displasia fibrosa. (Figura 6)

De los 5 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma de cara y mandíbula, 1 fue excluido posterior a su cirugía definitiva, ya que el análisis anatómico patológico de la pieza reveló condroblastoma.

Los 4 pacientes restantes mantuvieron el diagnóstico de osteosarcoma de cara y mandíbula en el informe anatomopatológico posquirúrgico y su estado actual se describe en la siguiente tabla. (Tabla 2)

Tablas 2: Evolución y resultados del tratamiento

NUMERO DE CASO	SITIO ANATÓMICO	TRATAMIENTO MÉDICO NEOADYUVANCIA/ ADYUVANCIA	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	HISTOPATOLOGÍA	RADIOTERAPIA	RECAÍDA O PROGRESIÓN	ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD
1	MANDÍBULA	03//01	HEMIMANDIBULECTOMÍA	OSTEOBLÁSTICO	NO	LOCOREGIONAL	MUERTO CON ENFERMEDAD
2	MAXILAR IZQUIERDO	03//02	MAXILECTOMÍA RADICAL	OSTEOBLÁSTICO	SI (PALIATIVA)	LOCOREGIONAL	MUERTO CON ENFERMEDAD
3	MAXILAR IZQUIERDO	04//01	MAXILECTOMÍA RADICAL	OSTEOBLÁSTICO	NO	LOCOREGIONAL	MUERTO CON ENFERMEDAD
4	MANDÍBULA	03//02	HEMIMANDIBULECTOMÍA + MAXILECTOMÍA RADICAL (POR LESIÓN METASTÁSICA)	OSTEOBLÁSTICO/ CONDROBLÁSTICO	SI (PALIATIVA)	LOCOREGIONAL + SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	MUERTO CON ENFERMEDAD

El tiempo de supervivencia de este grupo de pacientes se describe a continuación:

Tabla 3: Tiempo de supervivencia

NUMERO DE PACIENTE	MESES DE SUPERVIVENCIA
1	SIN DATOS
2	1
3	2
4	22

DISCUSIÓN

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más común en los niños, con una incidencia anual de 4.8 casos por millón de habitantes en menores de 20 años. Dentro de los principales sitios de presentación de la enfermedad tenemos ocupando menos del 10% a nivel de cara y mandíbula siendo difícil de establecer un diagnóstico adecuado y oportuno debido a lo inespecífico de la sintomatología asociada con el sitio primario de la lesión. ^(15, 16)

Los osteosarcomas se notan principalmente en los huesos largos, con una mayor incidencia en la segunda década de la vida. Aunque el número de osteosarcomas craneofaciales es muy bajo, la prevalencia del osteosarcoma de la mandíbula es de hecho 10 veces mayor que la del osteosarcoma en el esqueleto corporal total, considerando que las mandíbulas representan solo el 0,86% del volumen corporal total. ^(1,16)

En el estudio de Trosman y Krakovitz,⁽⁵⁾ no se encontraron diferencias estadísticas para recurrencia local entre márgenes cercanos (8.3%) y márgenes amplios (10.7%), pero el grupo de margen positivo mostró una tasa más alta de recurrencia local (57.1%).

Existen estudios que demuestran que los pacientes con osteosarcoma de cara y mandíbula tienen un retraso en el diagnóstico de hasta 8.5 meses teniendo gran impacto en el tratamiento y pronóstico. ⁽²⁾

En nuestra serie se reportó una incidencia de osteosarcoma de cara y mandíbula del 3.5%, con un retraso en el diagnóstico con una media de 56.66 ± 34.03 días, lo cual no coincide con lo establecido en la literatura internacional, aún así siendo nuestra media de días menor a lo reportado en otras series se consideró un diagnóstico tardío por lo avanzado de la enfermedad loco regional al momento del diagnóstico en nuestro grupo de pacientes.

Dentro de las principales manifestaciones del osteosarcoma de la región de cabeza y cuello se reporta presencia de edema. El dolor se ha informado en aproximadamente el 50% de los pacientes en algunas series grandes, aunque en otros informes, la aparición del dolor ha oscilado entre el 3% y más del 80% de los pacientes. ⁽¹⁶⁾

En nuestra serie se reportó una frecuencia del 80% (dolor, aumento de volumen, imposibilidad de la extremidad afectada) que se describe detalladamente en la

figura 5. Los principales motivos de consulta de nuestro grupo de pacientes fueron iguales a las series de casos reportadas internacionalmente en cuanto a las manifestaciones clínicas. ⁽⁵⁾

El diagnóstico radiológico de osteosarcoma de cara y mandíbula puede ser difícil debido a su aspecto variable. Un estudio clasificó la apariencia radiológica del osteosarcoma de la mandíbula en 3 categorías. El primer tipo muestra una destrucción difusa e irregular del hueso que se asemeja a la erosión ósea evidente en la radiografía convencional. El segundo tipo muestra una pequeña cantidad de calcificación que es más evidente en una tomografía computada que en la radiografía convencional. La formación ósea se asemeja a las fases iniciales de displasia fibrosa y fibroma osificante. El tercer tipo más común en la serie de casos fue con osificación lamelar. Se observó que la radiografía convencional es igualmente efectiva en comparación con la tomografía computada en el diagnóstico de la enfermedad. ^(17,18)

La formación del triángulo Codman también fue evidente. Esta apariencia se debió a una reacción perióstica e indica que la neoplasia ha penetrado en la corteza y se ha extendido a los tejidos blandos. ^(17,18)

El síntoma de presentación más común de osteosarcoma en la región de la cabeza y el cuello es la inflamación. Este síntoma estuvo presente en nuestro grupo de pacientes. Se ha informado dolor en aproximadamente el 50% de los pacientes en algunas series, aunque en otros informes la aparición de dolor ha variado del 3% a más del 80% de los pacientes. ^(14,18)

De acuerdo a resultados en nuestro estudio se presentó en un 90% el dolor, seguido de la inflamación, lo cual concuerda con la literatura mundial, como lo establecido en la figura 5 del estudio.

La ulceración de la mucosa y el aflojamiento de los dientes también pueden ocurrir. Las fracturas patológicas pueden ocurrir en casos de sarcomas grandes. Pueden ocurrir anomalías neuronales sensoriales en los casos en que la lesión involucra el curso de los nervios periféricos, la afectación de la articulación temporomandibular o la musculatura paramandibular a menudo se acompaña de trismo. ^(11,19) Estos hallazgos también estuvieron presentes al diagnóstico en nuestro grupo de pacientes (Figura 5).

De acuerdo a resultados en nuestro estudio se presentó en un 7% la presencia de úlceras a nivel de la lesión, lo cual concuerda con la literatura mundial como un un

síntoma inespecífico de la enfermedad, como lo establecido en la figura 5 del estudio.

Histológicamente, puede clasificarse según la diferenciación celular en osteoblástica, condroblástica y fibroblástica. En el tipo osteoblástico, los osteoblastos neoplásicos atípicos muestran una variación considerable en la forma y el tamaño, muestran grandes manchas profundas, el tipo condroblástico, consiste en áreas condroides atípicas compuestas de células binucleadas pleomórficas y el tipo fibroblástico, muestra células hipercromáticas atípicas en forma de huso. ^(3,19,20)

Los sitios de participación más comunes para el osteosarcoma de la cabeza y el cuello son los huesos cigomáticos, la apófisis cigomática del maxilar, aunque se describe que el cuerpo posterior de la rama mandibular es el sitio más clásico, seguido de la cresta alveolar, el suelo sinusal y el paladar, así como la mandíbula. ⁽²¹⁾ En nuestro grupo de estudio los sitios comprometidos fueron maxilar izquierdo y mandíbula (Figura 3).

En nuestra serie de casos de acuerdo a los principales sitios de presentación tenemos en región maxilar en cuerpo posterior de la rama y en mandíbula, lo cual concuerda con lo descrito en la literaria mundial en cuanto al principal sitio de presentación, y el mas infrecuente, establecido en la figura 3 del estudio.

Los pacientes con osteosarcoma de extremidades tienen un riesgo muy alto de afectación metastásica de los pulmones. Sin embargo, la metástasis pulmonar en el osteosarcoma de la mandíbula es bastante infrecuente. ⁽²¹⁾

Se ha reportado internacionalmente que el osteosarcoma de cabeza y cuello tiene una probabilidad reducida de metástasis a distancia, ya que solo entre el 7% y el 17% de los pacientes desarrollan una enfermedad a distancia, más comúnmente al cerebro o al pulmón. ⁽²¹⁾

En nuestra serie secundario al proceso evolutivo de la enfermedad, al diagnóstico el 50% de los pacientes fueron metastásicos, siendo los principales sitios cerebro y pulmón, como se menciona en la literatura.

El tratamiento de elección en el osteosarcoma de mandíbula es una resección quirúrgica amplia con un margen adecuado libre de osteosarcoma. Aunque se documentan los mejores resultados con la quimioterapia adyuvante para el osteosarcoma de las extremidades. ^(22,23)

El tratamiento debe abordarse de dos maneras. La cirugía radical es el tratamiento primario para osteosarcoma de huesos largos y mandíbula, aunque no puede considerarse como el único tratamiento. La supervivencia es favorable cuando los márgenes quirúrgicos están libres de tumor. ⁽²²⁻²⁴⁾

Un estudio demostró que los márgenes cercanos y los márgenes positivos se asociaron con malos resultados en el sarcoma de tejidos blandos. Mostrándose la diferencia en la recurrencia local entre márgenes menores de 2 mm y mayores de 2 mm en pacientes con osteosarcoma. ⁽²⁴⁾

En la mandíbula, la hemimandibulectomía se realiza comúnmente. Las lesiones maxilares a menudo son difíciles de tratar, ya que la afectación del seno maxilar, la fosa pterigopalatina y la fosa orbitaria a menudo enmascaran el tumor hasta una diseminación extensa. A menudo, la maxilectomía es inevitable. Si los ganglios linfáticos cervicales están involucrados, la disección del cuello mejoraría la supervivencia. ⁽²²⁻²⁴⁾ En nuestro grupo de paciente la intervención quirúrgica de cada uno de ellos se describe en la Tabla 2, sin embargo en ninguno de nuestros casos fue posible alcanzar la resección completa con márgenes quirúrgicos libres de tumor por lo que la evolución posterior fue la de recidiva local e invasión metastásica loco regional.

La quimioterapia se ha convertido en un adyuvante terapéutico importante en el tratamiento de los osteosarcomas de todos los sitios, desde que Jaffe (1972) informó resultados exitosos con altas dosis de metotrexato para el tratamiento del osteosarcoma de los huesos largos. Rosen et al (1982) informaron una supervivencia libre de recurrencia del 93% en una mediana de seguimiento de 20 meses, en huesos largos, utilizando quimioterapia preoperatoria y posoperatoria combinada con cirugía radical. ^(23,24)

Los agentes quimioterapéuticos más utilizados son doxorubicina, cisplatino y dosis altas de metotrexate. La efectividad de la quimioterapia para combatir las metástasis subclínicas en la supervivencia global de huesos largos y la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes tratados con cirugía sola fue del 15%, pero esto aumentó al 60-80% para los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia. La efectividad de la quimioterapia para osteosarcoma de cara y mandíbula ha sido un tema controvertido, desde su invención. Según un análisis de 201 casos revisados de osteosarcoma de cara y mandíbula, se observó que las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad mejoraron significativamente con la quimioterapia. Este hecho se destacó claramente en ese estudio donde las tasas de supervivencia de los pacientes que se sometieron a cirugía y radioterapia como tratamiento fue del 20% para una mediana de seguimiento de 3 años,

mientras que los pacientes que se sometieron a cirugía y quimioterapia tuvieron una tasa de supervivencia del 83,3% para un período de seguimiento medio de 5,25 años. Sin embargo, la quimioterapia además de la cirugía se ha aplicado en muchos casos sin cambios significativos en el pronóstico. Estos hallazgos controvertidos pueden deberse a la diversidad de regímenes quimioterapéuticos utilizados con diferentes agentes, dosis e intervalos. Por lo tanto, sacar conclusiones sobre su eficacia se ha vuelto difícil. ^(23,24)

El protocolo más utilizado es el de Rosen, que incluye quimioterapia preoperatoria, cirugía radical y quimioterapia postoperatoria. La biopsia por escisión determinará la precisión de la escisión, así como la respuesta del tumor a la quimioterapia preoperatoria, comparándola con la biopsia por incisión. Esto ayudará en la selección del protocolo quimioterapéutico postoperatorio. ⁽²³⁾

La radioterapia (RT), aunque se usa comúnmente como un modo principal de tratamiento, debe limitarse para el tratamiento de tumores residuales, recurrentes e irresecables. La quimioterapia ha sustituido completamente la radioterapia. La radioterapia profiláctica pulmonar también se ha abandonado debido a los riesgos de fibrosis pulmonar que conllevan las dosis efectivas. Cuando los márgenes quirúrgicos no están libres de enfermedad, la radiación no mejora el resultado. Sin embargo, algunos informan que solo o en combinación con cirugía, la RT ha resultado en una supervivencia a largo plazo de los pacientes con osteosarcoma. Como la mayoría de los pacientes son jóvenes, la reconstrucción debe ser inmediata y dirigida para producir el mejor resultado funcional y morfológico posible. ^(11,15, 22-24)

En nuestro estudio se ofreció radioterapia profiláctica por lo avanzado de la enfermedad.

Los osteosarcomas mandibulares tienen mejor pronóstico que los osteosarcomas convencionales, esto es atribuido a la aparición de osteosarcomas predominantemente condroblásticos de bajo grado en las mandíbulas. Para los osteosarcomas convencionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 20,3%, mientras que para los osteosarcomas de mandíbula es del 40%. El período de supervivencia promedio fue de 2.25 de años. El osteosarcoma se extiende microscópicamente a lo largo de los espacios medulares y el conducto dental inferior. Los alvéolos extraídos pueden mejorar la diseminación extraósea. La recurrencia local es la complicación más común. Las metástasis a distancia son raras. ⁽²²⁻²⁴⁾ Según nuestro estudio, las recurrencias y metástasis a distancia ocurrieron en números iguales. La propagación local incontrolable fué la principal causa de muerte. De las cuatro muertes que se encontraron en nuestros pacientes, dos se debieron a recurrencias locales incontrolables y dos presencias

de metástasis a distancia, como se refiere en la Tabla 2. El tiempo promedio de supervivencia de nuestro grupo de paciente fue de (rango de 1 mes y máximo de 22 meses), con un promedio de supervivencia de 8.3 meses, ± 8.84 .

Los estudios internacionales sobre osteosarcomas excluyen los osteosarcomas craneofaciales basados en la suposición general de que estos tumores tienen una clasificación histológica de malignidad inferior y una menor tendencia a la diseminación metastásica. ^(12,20,24) Sin embargo, en nuestro estudio se demostró lo contrario secundario a un diagnóstico tardío que favoreció un gran volumen de tumor y consecuentemente a la imposibilidad de una resección quirúrgica amplia con bordes libres de tumor, así como la histología presentada al diagnóstico que en nuestro grupo de pacientes fue de alto grado de malignidad en todos los casos (Tabla 1), aunado a lo anterior que la mitad de ellos evoluciono con metástasis sistémicas a pulmón. Por lo tanto, nuestros hallazgos difieren de lo hasta ahora reportado, sugiriendo una clasificación histológica de mayor malignidad que lo reportado en esas publicaciones. ^(12,20,24)

En nuestra serie se reportó que el 90% de los pacientes sometidos a resección quirúrgica amplia tuvieron presencia de bordes quirúrgicos positivos microscópicamente.

CONCLUSIONES

Durante los últimos 30 años el osteosarcoma ha pasado de ser una enfermedad de carácter irremediamente fatal a un proceso potencialmente curable. La mejoría en la supervivencia a largo plazo derivada de los avances en la terapia sistémica ha llevado al surgimiento de nuevos desafíos en el cuidado de estos pacientes. Como los pacientes diagnosticados de osteosarcoma viven más, la función y los parámetros de medida de calidad de vida han ido haciéndose más importantes de forma creciente. Las decisiones relativas al tratamiento deben ahora tener en consideración complicaciones que pueden surgir mucho más tardíamente en la vida del paciente. Se confía en que una mayor comprensión de la etiología y de los mecanismos patogénicos que tienen lugar en el osteosarcoma llevarán a nuevas e innovadoras opciones de tratamiento. La investigación continuada y en cooperación de los frentes clínico y de laboratorio es necesaria para que estos futuros avances se materialicen.

Sobre todo, poner mayor énfasis en la detección oportuna de la enfermedad, lo cual deriva en una mejora del pronóstico de la misma, así como las secuelas que se presentaran en futuro.

Por lo tanto, se concluye en nuestra serie de casos se reportan que, dentro de las principales características clínicas de presentación de osteosarcoma de cara y mandíbula, los pacientes suelen iniciar con dolor, aumento de volumen, con una gran similitud a la literatura mundial ^(1,3,23,24) es por eso que ante dicha sintomatología es importante un adecuado seguimiento, así como un abordaje para evitar que la enfermedad llegue en estadios más avanzados y con un gran impacto en el pronóstico de vida. Así mismo es de gran importancia que el principal factor pronóstico de la enfermedad es el tiempo de evolución y diagnóstico del paciente, teniendo implicación en el grado y estadificación e la enfermedad.

Una radiografía simple de la región bien evaluada al inicio de estos síntomas, buscando las características radiológicas clásicas de esta enfermedad, puede hacer la diferencia entre un diagnóstico temprano y tardío que repercutan en la supervivencia final de estos pacientes.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA, Poplack, DG. Osteosarcoma. Principles and practice of Pediatric Oncology. Vol 34. 7a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. 877-896.
2. Benoit, M.M., *et al.* The presentation and management of mandibular tumors in the pediatric population. *Laryngoscope* 2013, 2035-2042.
3. Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol* 2003;15(3):239–252.
4. Huh, W.W., Holsinger, F.C., Levy, A., Palla, F.S. & Anderson, P.M. Osteosarcoma of the jaw in children and young adults. *Head Neck* 2012, 981-984.
5. Trosmán, S.J. & Krakovitz, P.R. Pediatric maxillary and mandibular tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2015, 101-119: 2015.
6. Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, *et al.* Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer* 2009;115(14):262–270.
7. Nissanka EH, Amaratunge EA, tilakaratne WM. clinicopathological analysis of osteosarcoma of jaw bones. *Oral Dis* 2007;13:82-87.
8. Tanzawa H, Uchiyama S, Sato K. Statistical observation of osteosarcoma of the maxillofacial region in Japan. Analysis of 114 Japanese cases reported between 1930 and 1989. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;72:444-448.
9. Laskar S, Basu A, Muckaden MA, D'Cruz A, Pai S, Jambhekar N, *et al.* Osteosarcoma of the head and neck region: lessons learned from a single-institution experience of 50 patients. *Head Neck* 2008;30:1020-1026.

10. Bianchi SD, Boccardi A. radiological aspects of osteosarcoma of the jaws. *Dentomaxillofac radiol* 1999;28:42-47.
11. APK, Eisele DW, Frassica FJ, et al. Osteosarcoma of the head and neck: a review of the Johns Hopkins experience. *Laryngoscope* 1999;109(6):964–969.
12. Adekeye EO, Chau KK, Edwards MB, Williams HK. Osteosarcoma of the jaws: a series from Kaduna Nigeria. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;16:205-213.
13. Cavalcanti MG, Ruprecht A, Yang J. radiological findings in an unusual osteosarcoma in the maxilla. *Dentomaxillofac radiol* 2000;29:180-184.
14. Marx R.E, Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology a rationale for Diagnosis and treatment.* carol Stream: Quintessence Publishing co. Inc.; 2003;18:45-52.
15. Daw NC, Mahmoud HH, Meyer WH, et al. Bone sarcomas of the head and neck in children: the St Jude Children’s Research Hospital experience. *Cancer* 2000;88(9):2172–2180.
16. Daw NC, Mahmoud HH, Meyer WH, et al. Bone sarcomas of the head and neck in children: the St Jude Children’s Research Hospital experience. *Cancer* 2000;88:2172–2180. Daw NC, Mahmoud HH, Meyer WH, et al. Bone sarcomas of the head and neck in children: the St Jude Children’s Research Hospital experience. *Cancer* 2000;88:2172–2180.
17. Carrle D, Bielack SS (2006) Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop* 30:445–451
18. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Perin S, Forni C, Fabbri N, Salduca N, Versari M, Smith KVJ (2001) Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 37:32–38
19. Delgado R, Maafs E, Alfeiran A et al (1994). Osteosarcoma of the jaw. *Head Neck* 16: 246–252.
20. Doval DC, Kumar RV, Kannan V et al (1997). Osteosarcoma of the jaw bones. *Br J Maxillofac Surg* 35: 357–362.
21. A. S. Caron, S. I. Hajdu, and E. W. Strong, “Osteogenic sarcoma of the facial and cranial bones. A review of forty-three cases,” *The American Journal of Surgery*, vol. 122, no. 6, pp. 719–725, 1971.
22. R. B. Smith, L. W. Apostolakis, L. H. Karnell et al., “National cancer data base report on osteosarcoma of the head and neck,” *Cancer*, vol. 98, no. 8, pp. 1670–1680, 2003.

23. Eeles RA, Fisher C, A' Hern RP, Robinson M, Rhys-Evans P, Henk JM, Archer D, Harmer CL (1993) Head and neck sarcomas, prognostic factors and implications for treatment. Br J Cancer 68:201–207

24. 11. Wanebo HJ, Kness JR, MacFarlane JK, Eliber FR, Byers RM, Elias EG, Spiro RH (1992) Head and neck sarcoma, report of the head and neck sarcoma registry. Head Neck 14:1–7

ANEXOS.

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	MARZO- ABRIL 2019				
Revisión por Grupo académico		ABRIL 2019			
Recolección de datos			MAYO- JUNIO 2019		
Análisis de resultados				JULIO 2019	
Publicación de resultados					AGOSTO 2019

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Variable	Escala
Género	1.Masculino 2.Femenino
Edad al diagnostico	1.Meses
Sitio	1.Fémur 2.Tibia 3.Húmero 4.Columna 5.Pelvis 6. Cara

	<ul style="list-style-type: none"> 7.Mandíbula 8.Otros (Especificar)
Manifestaciones clínicas al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> 1.Masa ósea 2.Dolor óseo 3.Fractura patológica 4.Fiebre 5.Pérdida de Peso 6. Otros (Especificar)
Tiempo de evolución	<ul style="list-style-type: none"> 1.Meses
Biopsia Preoperatoria	<ul style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Diagnóstico Histológico	<ul style="list-style-type: none"> 1.Osteoblástico 2.Condolástico 3.Fibroblástico 4.Otro/Especificar
Metástasis pulmonares al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> 1.No 2.Menos o igual a 3 3.Más de 3
Sitio de Metástasis al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> 1.Pulmón 2.Hueso 3.Otro/Especificar
Esquema de quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> 1.Doxorrubicina 2.Metotrexate 3.Oxazafosforinas (Ifosfamida y Ciclofosfamida) 4.Cisplatino 5.Epipodofilotoina (Etopósido) 6.Otro/Especificar
Numero de ciclos de quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> 1.Número de ciclos
Cirugía definitiva	<ul style="list-style-type: none"> 1.Amputación 2.Desarticulación 3.Salvamento 4.Ninguna
Metastasectomía	<ul style="list-style-type: none"> 1.Pulmonar 2.Ósea 3.Otro sitio/Especificar 4.No
Metastasectomía pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> 1.Unilateral 2.Bilateral 3.No
Uso de radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> 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
Secuela asociada a quimioterapia	1.Si 2.No
Toxicidad secundaria a Doxorrubicina (DOX)	1.Cardiovascular 2.Hematológica 3.Neurológica 4.Hepática 5.Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a DOX	1.Meses
Dosis Total Acumulada de DOX	1.mg/m2
Toxicidad secundaria a Metotrexate (MTX)	1.Cardiovascular 2.Hematológica 3.Neurológica 4.Hepática 5.Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a MTX	1.Meses
Dosis Total Acumulada de MTX	1.mg/m2
Toxicidad secundaria a oxazafosforinas (Ifosfamida/IFM y Ciclofosfamida/CFM)	1.Cardiovascular 2.Hematológica 3.Neurológica 4.Hepática 5.Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a IFM/CFM	1.Meses
Dosis Total Acumulada de IFM	1.mg/m2
Dosis Total Acumulada de CFM	1.mg/m2
Toxicidad secundaria a Cisplatino (CDP)	1.Cardiovascular 2.Hematológica 3.Neurológica 4.Hepática 5.Renal 6.Auditiva
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a CDP	1.Meses
Dosis Total Acumulada de CDP	1.mg/m2

Toxicidad secundaria a epipodofilotoxinas (Etopósido [VP-16])	1.Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a VP-16	1. Meses
Dosis Total Acumulada de VP-16	1.mg/m2
Complicaciones post quirúrgicas	1.Si 2.No
Sitio de complicación post quirúrgica	1.Primario 2.Metastasesectomía 3.Otros
Tipo de complicación post quirúrgica	1. Recaída local 2. Infección 3. Rechazo del injerto 4. Exposición protésica 5. Otros/Especificar
Segundas Neoplasias	1.Si 2.No
Tipo de segunda neoplasia	1.Especificar
Tiempo de aparición de la segunda neoplasia	1.Meses
Osteoporosis	1.No 2.Osteopenia 3.Osteoporosis leve 4.Osteoporosis severa
Tipo de secuelas funcionales a largo plazo.	1.Escolaridad 2.Empleo /Ingresos 3.Estado Civil 4.Fertilidad 5.Otras/Especificar
Tipo de secuelas psico-sociales a largo plazo.	1.Depresión 2.Trastorno de Estrés Post trauma 3.Otros/Especificar
Tiempo total de seguimiento	1. Meses
Recaída o progresión	1.Ausente 2.Presente
Tiempo de la recaída o progresión	1.Meses
Sitio de la recaída o progresión	1.Local 2.Pulmonar 3. Ósea 4.Otro/Especificar
Tratamiento de la recaída	1. Quimioterapia 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Ninguno
Esquema de tratamiento en la recaída	1. Fármacos

Fecha de última consulta	1. Fecha de última consulta
Fecha de Muerte	1. Fecha de defunción
Causa de la muerte	1. Actividad tumoral 2. Asociados al tratamiento (especificar) 3. Otros (especificar)
Estado de la enfermedad	1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 5. Abandono del tratamiento