



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA.

***Impacto del estado nutricional al diagnóstico sobre el porcentaje de necrosis,
supervivencia global y supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos con
osteosarcoma.***

TESIS.

Para obtener el título de especialista en:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

Dr. Jorge Armando Hernández Campos.

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Jocelyn Zoraida Lugo Juárez.

ASESORA METODOLÓGICA:

Dra. Edith Verónica Briseño Rebollar.



Querétaro, Querétaro, México. Marzo 2025.



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.

Dr. Jorge Armando Hernández Campos.
Médico Oncólogo Pediatra.
Sustentante de Tesis.

Dra. Jocelyn Zoraida Lugo Juárez.
Médica Oncóloga Pediatra.
Directora de Tesis.

Dra. Edith Verónica Briseño Rebollar.
Médica Oncóloga Pediatra.
Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.
Asesora Metodológica.

Dra. María del Pilar Cubría Juárez.
Médica Oncóloga Pediatra.
Profesora Titular Curso de Especialización en Oncología Pediátrica.

Dra. María del Carmen Esmer Sánchez.
Subdirectora de Enseñanza e Investigación.

Índice

DEDICATORIA.	4
MARCO TEÓRICO.	5
ANTECEDENTES.	16
JUSTIFICACIÓN	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	18
HIPÓTESIS.	19
OBJETIVOS.	20
MATERIAL Y MÉTODOS.	22
RESULTADOS.	28
DISCUSIÓN.	41
CONCLUSIONES.	48
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	49
REFERENCIAS.	50

Dedicatoria.

El entrelazamiento cuántico es un fenómeno en el que dos o más partículas se encuentran en un estado compartido, de manera que medir una propiedad en una afecta instantáneamente a la otra, sin importar la distancia que las separe.

Josefa, Jorge, Aurora, Jorge†, Ariel†, Eunice†, Lourdes, Jorge, Sergio, Julia, Sol, Rafael, Sergio, Diana, Chuy, Aranza, Sergio, Dirze, Rogelio, Jorge Luis, Jesús, Lorena, Juan Manuel, Senyi, Guillermo, Santiago, Renata, Mariana, Abril, Itzia, Dulce, Miguel, Rodrigo, Giselle, Guillermo, Francisco, José, Pía, Pilar, Lulu, Gabriela, Martín, Terrie, Cristina, Luis, Michel, Astrid, Sofía, Daniel...

A quienes han entrelazado sus partículas y me han permitido llegar hasta donde estoy y dirigirme hacia donde voy...

Gracias.

Marco Teórico.

El cáncer infantil es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La probabilidad de que un niño sobreviva a un diagnóstico de cáncer depende del país en el que viva. En los países de ingresos altos, los pacientes con cáncer infantil alcanzan una supervivencia global (SG) a 5 años mayor al 80% (1, 2), en contraste a los países de medianos y bajos ingresos donde la SG no supera el 20-30% en algunos casos (3).

En 2019 a nivel mundial se diagnosticaron 291,319 casos nuevos de cáncer infantil, con una prevalencia de 1,806,630 casos (1). En pacientes menores de 15 años la incidencia estimada fue de aproximadamente 140 casos por cada millón de personas (2). Los 5 tipos de cáncer más frecuentes en esta población son: leucemia, tumores de sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores renales y linfoma de Hodgkin (1).

En México, de acuerdo con el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) publicado en 2017, la tasa de incidencia nacional de cáncer infantil fue de 89.6 casos por millón. El grupo de 0 a 4 años presentó la mayor incidencia con 135.8 casos por millón, mientras que el grupo de adolescentes entre 15 y 19 años tuvo menor incidencia con 52.6 casos por millón (3).

En nuestro país la tasa de mortalidad por cada 100,000 habitantes para los niños con cáncer es de 6.88 para adolescentes de 15 a 19 años, 4.35 para niños de 0 a 4 años y de 4.6 para pacientes de 5-14 años (3). La SG del cáncer infantil en México es del 57% (3).

De acuerdo con el estudio publicado por Rivera-Luna en 2017 el tipo de cáncer más frecuente es la leucemia aguda con prevalencia de 59.4% (incidencia 89.5 casos por millón) (4); seguido

de linfomas (10.6 casos por millón), tumores de sistema nervioso central (SNC) (10.3 casos por millón), tumores germinales (7.7 casos por millón), osteosarcoma (4.2 casos por millón), etcétera (4).

Uno de los tipos de cáncer mas relevantes en la población pediátrica es osteosarcoma (OS). El OS es un tumor que deriva de células mesenquimales primitivas formadoras de hueso (5). La patogénesis del OS puede determinarse a partir de las células de las que se origina o por los eventos genéticos que conducen a la formación del tumor (9). El OS puede originarse a través de:

- Una célula madre mesenquimatosa que adquiere patrones de diferenciación osteoblástica.
- Un osteoblasto con capacidad pluripotente adquirida mediante dediferenciación.

En la actualidad, la célula de origen del osteosarcoma, aunque no se comprende de manera clara, es muy probablemente la célula madre mesenquimatosa, el preosteoblasto u osteoblasto, y es posible que cualquiera de estos estados celulares que existen en un continuo de desarrollo pueda dar lugar al OS (9-10).

El osteosarcoma tiene una tasa de incidencia global de 5.4 casos por millón de personas entre 0 y 19 años, predomina en adolescentes y adultos jóvenes; representa 2.5 - 5% de los tumores infantiles y el 50% de estos tumores surgen en los huesos largos alrededor de la rodilla. La enfermedad metastásica al diagnóstico se presenta en el 20 - 25% de los pacientes. Actualmente la SG es de hasta 60 - 70% para los pacientes sin metástasis al diagnóstico, disminuyendo casi al 20% cuando hay presencia de metástasis (6, 7).

En México el osteosarcoma representa el 63% de los tumores óseos; tiene una incidencia de 4.2 casos por millón; predomina en adolescentes de 10 a 14 años, 52.3% se localizan en huesos largos y articulaciones de la extremidad inferior (4). Diversos estudios reportan en México resultados similares en cuanto a la sobrevida global, cercana al 60% en pacientes sin metástasis e inferior al 20% aquellos con metástasis pulmonares (8, 9).

Existen síndromes de predisposición a cáncer que están relacionados con el desarrollo de osteosarcoma: retinoblastoma hereditario (mutaciones línea germinal del gen RB1), síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones en el gen supresor de tumores p53), síndrome de Rothmund-Thompson (mutación en el gen RECQL4), síndrome de Bloom (mutaciones en el gen BLM) y síndrome de Werner (defectos en el gen WRN); también existen casos reportados asociados a enfermedad de Paget, quemaduras eléctricas, traumatismos, exposición al berilio, agentes alquilantes, virus FBJ, osteocondromatosis, encondromatosis, displasia fibrosa, prótesis ortopédicas, así como infarto óseo e infección (5, 10).

Su localización se distribuye en fémur (42%), tibia (19%), húmero (10%), cráneo o mandíbula (8%) y la pelvis (8%); 60% se localizan en la rodilla (fémur distal o tibia proximal) (11).

En la evolución natural de la enfermedad los síntomas se presentan durante semanas o meses; generalmente ocurre aumento de volumen en el sitio afectado, dolor óseo que incrementa con la actividad física e incluso se puede presentar fractura patológica (fractura secundaria al tumor) (9, 10). Los síntomas sistémicos son raros, cuando se presentan síntomas respiratorios se asocian a afectación pulmonar metastásica extensa (9, 10). A la exploración física se puede

identificar tumoración, limitación de la movilidad articular, cambios en la coloración de la piel, linfadenopatía local o regional y alteraciones en la auscultación respiratoria (9,10).

Dentro de la evaluación diagnóstica del osteosarcoma, además de los aspectos clínicos, se requieren auxiliares diagnósticos:

a) Estudios de laboratorio:

- a. Deshidrogenasa láctica normal o elevada.
- b. Fosfatasa alcalina, se eleva por aumento de la actividad osteoblástica; niveles muy altos se asocian con una gran carga tumoral y un mal pronóstico (12).

b) Estudios de imagen (13):

- a. Radiografía simple de hueso: signo de sol saliente (crecimiento perpendicular de nuevo material óseo alrededor de los bordes de la lesión y extensión de la masa a través del periostio) y triángulo de Codman (elevación del periostio por nuevo tejido óseo subperióstico).
- b. Radiografía pulmonar: metástasis pulmonares; imagen de bala de cañón o nódulos pulmonares.
- c. Tomografía computarizada (TAC): se delinea la arquitectura ósea, la integridad cortical, detecta fracturas patológicas y es útil para evaluar la osificación y la calcificación.
- d. Resonancia magnética (RMI) contrastada con gadolinio: estándar de oro, delinea la extensión del tumor hacia los tejidos blandos, canal medular, afectación de la articulación y de la placa de crecimiento, lesiones multifocales y proximidad al haz neurovascular.

- e. Gammagrafía ósea con metilendifosfonato Tc99 (Tc99 MDP): es la prueba más utilizada para detectar metástasis óseas.
 - f. Tomografía por emisión de positrones (PET): detecta la actividad metabólica, permite elegir el mejor sitio para biopsia, estadificar, monitorear el efecto de la terapia y detectar recaídas.
- c) El diagnóstico de certeza se realiza por estudio histopatológico. Para obtención de muestra de tejido se puede optar por biopsia percutánea o biopsia escisional abierta logrando el mismo rendimiento (14).

La clasificación de osteosarcoma de la Organización Mundial de la Salud en su versión 2020 (15) se describe en la tabla 1:

Tabla 1. Clasificación histológica del osteosarcoma OMS (2020)			
Subtipo histológico	Frecuencia	Histología	Característica
Osteosarcoma central de bajo grado	1-2%	Espículas óseas irregulares rodeadas de estroma de células fusiformes.	Crecimiento lento. Mejor pronóstico. Generalmente aparece en la 4ª o 5ª décadas. Por imagen se puede confundir con displasia fibrosa. SG 80-90%.
Osteosarcoma convencional	80%.	Neoplasia mesenquimal de alto grado formadora de hueso. Presenta osteoide, necrosis y mitosis atípica. Se divide en: • Osteoblástico (76%) • Condroblástico (13%)	Lesiones osteolíticas. Se extiende a tejidos blandos. SG 60-70%.

		Fibroblástico (10%).	
Osteosarcoma telangiectásico	<4%	Múltiples cavidades quísticas con sangre. Hay septos con células anaplásicas y osteoclastos multinucleados gigantes.	Expansión asimétrica agresiva con osificación y osteólisis. Similar al quiste óseo aneurismático por imagen. SG 50%.
Osteosarcoma de células pequeñas.	Raro (1%).	Células pequeñas que producen matriz osteoide.	Diagnóstico diferencial con sarcoma de Ewing. Muy agresivo. SG 50%.
Osteosarcoma paraosteal	Raro	Células fusiformes entre trabéculas óseas dispuestas regularmente.	Tumor de crecimiento lento que crece del periostio. Mujeres jóvenes. Se relaciona con amplificación de MDM2 y CDK4. Buen pronóstico pero alto riesgo de recurrencia local. SG 90%.
Osteosarcoma periosteal	Raro	Crece de la capa interna del periostio. Contiene células mesenquimales primitivas formadoras de osteoide entre los lóbulos del cartílago.	Tumor de bajo grado con crecimiento lento. Buen pronóstico. SG 89%.
Osteosarcoma superficial de alto grado	<1%	Se desarrolla de la corteza externa del hueso.	Alto grado. Agresivo. Metástasis tempranas. Mayor recurrencia local y metástasis. SG 90%.

Es de resaltar que el osteosarcoma convencional tiene, en ausencia de metástasis, una supervivencia libre de evento (SLE) a 3 años del 60-70% (14). Su pronóstico es peor cuando se presenta alguno de los siguientes factores asociados a mal pronóstico (16):

- a) Tumores primarios del esqueleto axial.
- b) Tumores mayores a 200 ml.
- c) Enfermedad metastásica clínicamente detectable. Disminución de la supervivencia a 20% cuando están presente al momento del diagnóstico. Peores resultados en metástasis pulmonares bilaterales, más de 2 lesiones discontinuas en el mismo hueso y osteosarcoma multifocal.
- d) Incapacidad de resecabilidad quirúrgica de las metástasis.
- e) Resección quirúrgica incompleta del tumor primario.
- f) Necrosis tumoral tras neoadyuvancia menor al 90% (Score de HUVOS: grado I necrosis del 0 al 15%; grado II necrosis del 51 al 90%; grado III necrosis del 91 al 98%; y grado IV necrosis mayor al 99%).
- g) Retraso de reinicio de quimioterapia mayor a 21 días desde la cirugía de tumor primario.
- h) Factores genéticos: expresión ERBB2, ploidia de células tumorales, pérdidas y ganancias cromosómicas específicas, pérdida de heterocigosis (LOH) del gen RB1, LOH del locus p53, aumento de glicoproteína P.

La estadificación del osteosarcoma se basa en la 8ª edición del sistema de estadificación para tumores óseos del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (17) donde se define tumor primario (T), la presencia de ganglios linfáticos regionales (N), la presencia de metástasis a distancia (M) y el grado histológico (G). Con esta clasificación se establecen 4 estadios (I, II, III y IV) los cuales se han relacionado con la SG (18):

- Enfermedad localizada SG 75% (estadio I y II).
- Enfermedad regional SG 64% (estadio III).
- Enfermedad metastásica SG 24% (estadio IV).

Las piedras angulares en el tratamiento de osteosarcoma son cirugía y quimioterapia. En países desarrollados, con relación en diagnóstico temprano, hasta el 80% de los pacientes pueden ser candidatos a cirugía de control local de la enfermedad con preservación de extremidad, esto siempre y cuando se asegure un procedimiento quirúrgico con bordes seguros. Los pacientes con preservación de extremidad donde los bordes quirúrgicos son estrechos y la respuesta histológica es baja presentan mayor incidencia de recaída (5).

Las opciones de cirugía conservadora incluyen el uso de endoprótesis metálicas, aloinjertos, injerto óseo autógeno y rotoplastia. Los criterios de preservación de extremidad son (5, 19, 20, 21):

- a) Sitio y tamaño del tumor primario.
- b) Posibilidad de mantener el estado neurovascular a la porción distal de la extremidad.
Sin afección de nervios y vasos principales.
- c) Posibilidad de crecimiento pondoestatural.
- d) Necesidades específicas como actividades deportivas.
- e) Capacidad de lograr un margen quirúrgico de escisión extensa.
- f) Karnofsky mayor a 60 puntos.
- g) Buena cobertura de tejidos.
- h) Posibilidad de reinicio de quimioterapia antes de 21 días desde la cirugía.

Aquellos pacientes que no cumplan con estos criterios o que presenten factores de riesgo puntuales para recaída local deben de someterse a un control local radical que asegure márgenes amplios pudiendo realizarse amputación o desarticulación para el caso de

extremidades y resecciones amplias o radicales para localizaciones axiales (5, 20). En casos excepcionales se puede utilizar radioterapia focal con márgenes amplios y dosis de hasta 70 Gy.

El tratamiento del osteosarcoma es un reto que involucra terapia multimodal y multidisciplinaria. De forma general se utilizan regímenes de 3 fármacos (doxorrubicina, cisplatino y altas dosis de metotrexate: MAP), en una fase neoadyuvante y otra adyuvante, mostrando superioridad sobre aquellos protocolos de tratamiento con 2 fármacos y aquellos con menos cursos de altas dosis de metotrexate (ADMTX) (5, 22); no hay mejoría en la supervivencia con adición de ifosfamida o muramil tripéptido fosfatidiletanolamina encapsulado en liposomas acorde a lo reportado por Childrens Oncology Group (COG) (23).

El consorcio internacional del European and American Osteosarcoma Study Group (EURAMOS) utilizó régimen MAP en neoadyuvancia; después de la cirugía a los pacientes con necrosis mayor al 90% se continuó quimioterapia con mismo régimen y, a los pacientes con necrosis menor al 90% se aleatorizó MAP y MAP con ifosfamida y Etopósido (MAPIE), sin mostrar diferencia significativa en la supervivencia global entre ambos grupos (60% vs 57% respectivamente) (24).

En el estudio publicado por el Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) en 2022 sobre los pacientes supervivientes de osteosarcoma desde 1975 hasta 2017, la SG a 5 años se ha mantenido constante en las ultimas décadas, con peores resultados en hombres, nativos americanos, mayor edad, enfermedad metastásica y osteosarcoma secundario (25).

Los niños supervivientes de cáncer pueden volver a ser saludables y tener un crecimiento y desarrollo acorde a su edad, pero también pueden experimentar efectos tardíos del cáncer o del tratamiento que les permitió sobrevivir, estando en riesgo de sufrir anomalías funcionales y psicosociales (26). Se estima que aproximadamente el 30% de los supervivientes de cáncer tendrán una condición de salud deficiente, 17% no será apto para la vida laboral, y el 58% tendrá una o más limitaciones, desarrollando condiciones patológicas crónicas en 2 de cada 3 supervivientes de cáncer (26-29).

Por otra parte, se ha investigado la relación de variables clínicas no relacionadas al cáncer con su comportamiento y los resultados del tratamiento. La desnutrición, el sobrepeso y la obesidad son enfermedades altamente prevalentes en la población pediátrica mundial y que juegan un papel determinante en la salud de los pacientes. En nuestro país, un estudio publicado en 2023 reporta una prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil del 43.3%, lo que refleja un incremento del 120% en los últimos 30 años (30). En contraparte, un estudio publicado en 2020 reporta, a través de la Encuesta Nacional de Salud, una prevalencia del 2 al 8 % de desnutrición infantil en zonas rurales e indígenas (31).

Sukanya y colaboradores en 2023 (Canadá) realizan un estudio de la relación de obesidad y cáncer, asociación reconocida en la oncología médica de adultos, y estiman que entre el 4 - 8% de todos los casos de cáncer se atribuyen a la obesidad a través de alteraciones del metabolismo de ácidos grasos, adipocinas, hormonas sexuales, disfunción inmunológica, remodelación de matriz celular e inflamación crónica (32); características similares a los Hallmarks del cáncer. En 2022 se realiza un estudio con investigadores de distintas instituciones a nivel mundial con el enfoque de analizar los resultados del cáncer infantil en

relación con el estado nutricional; establecen que tanto la desnutrición como la sobrealimentación al diagnóstico están asociadas con peores resultados en la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos con un riesgo de muerte y recaída entre un 30% y 50% más, en comparación a niños con índice de masa corporal (IMC) normal (33).

Otros estudios se han enfocado en analizar el riesgo de toxicidad asociado a quimioterapia y un estado nutricional alterado. Wadhwa y colaboradores (USA) en 2022 describen una mayor densidad muscular esquelética al diagnóstico asociada con menores probabilidades de toxicidad hematológica grave en pacientes pediátricos con linfoma y rabdomiosarcoma (34).

Si bien se tienen perfectamente caracterizados los factores de riesgo asociados a peores desenlaces en pacientes pediátricos con osteosarcoma otros están menos definidos. México, Latinoamérica y otras regiones del mundo tienen una prevalencia alta de sobrepeso/obesidad y desnutrición lo que, como hemos descrito, afecta los resultados del tratamiento oncológico.

Buscamos en este estudio identificar la relación del estado nutricional, determinado a través del valor estandarizado (índice Z) del IMC, con los resultados (porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, SG y SLE) del tratamiento en pacientes pediátricos con osteosarcoma tratados en nuestra institución.

Antecedentes.

Existen pocos estudios que analizan de forma específica la relación entre el estado nutricional y los resultados en niños con osteosarcoma. Sadaf Altaf y colaboradores (USA) en 2013 concluyen que un IMC elevado al diagnóstico se relaciona con SG menor comparado con IMC normal (70% vs 80%). Este análisis incluyó a 2671 pacientes de una base de datos del Children's Oncology Group (COG) con diagnóstico de osteosarcoma; estos pacientes se clasificaron por grupos acorde a IMC (bajo, menor a percentil 5, normal, entre percentil 5 y 85, y alto, mayor a percentil 85) y utilizaron pruebas de Kaplan-Meier y log-rank para evaluar las supervivencias entre grupos así como análisis multivariable de Cox para ajustar las variables de confusión (35).

Un estudio realizado en pacientes con sarcoma de Ewing en Israel analizó 50 pacientes categorizados en 2 grupos, IMC normal (entre percentil 5 y 85) o IMC anormal (menor a percentil 5 o mayor a percentil 85). A través de regresiones logísticas y de Cox multivariadas evaluaron la relación entre IMC, necrosis tumoral, recurrencia y supervivencia, Concluyeron que un IMC anómalo se relaciona con necrosis inferior a 90% y peor SLE / SG (36).

Por último, Bhandari y colaboradores (USA) en 2021 analizaron a 188 pacientes pediátricos tratados con regímenes que contenían cisplatino, uno de los medicamentos base en el tratamiento de osteosarcoma, identificando una relación entre IMC bajo al diagnóstico, peor supervivencia y mayor toxicidad renal secundaria. (37)

Justificación

El Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO) es un centro experto en el tratamiento de cáncer infantil con una supervivencia global aproximada al 80%.

Una de las principales entidades nosológicas atendidas en nuestra unidad es el osteosarcoma teniendo resultados similares al panorama internacional.

HITO recibe y atiende pacientes provenientes de todas las regiones del país. México cuenta con una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en todos los sectores de la sociedad mientras que, en zonas rurales y con bajo nivel socioeconómico e indígenas hay alta prevalencia de desnutrición.

Los estudios previamente realizados en otros países no contemplan la diversidad étnica, cultural y económica de la población mexicana y los pacientes atendidos en HITO. Así mismo, los estudios existentes cuentan con limitantes que impiden la traspolación absoluta de sus conclusiones a nuestra población: no están enfocados en pacientes hispanos o de ascendencia hispana y pocos estudios han analizado de forma directa el estado nutricional como factor pronóstico adverso en oncología pediátrica.

La población infantil mexicana e hispana, al tener con mayor prevalencia desnutrición, sobrepeso y obesidad que los niños anglosajones, se pueden ver beneficiados de caracterizar el estado nutricional como un factor asociado a pronóstico que permita crear modelos predictivos para realizar medidas terapéuticas dirigidas.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el impacto del estado al momento del diagnóstico en el porcentaje de necrosis, la supervivencia global y la supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos con osteosarcoma?

Hipótesis.

Hipótesis nula: el estado nutricional al diagnóstico se relaciona con menor porcentaje de necrosis, supervivencia global y supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos con osteosarcoma.

Hipótesis alternativa: el estado nutricional al diagnóstico no se relaciona con menor porcentaje de necrosis, supervivencia global y supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos con osteosarcoma.

Objetivos.

Objetivo general:

Determinar si el estado nutricional se relaciona con menor porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, supervivencia global y supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos con osteosarcoma tratados en el Hospital Infantil Teletón de Oncología en el periodo de diciembre de 2013 a diciembre de 2024.

Objetivos específicos:

- a) Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con osteosarcoma.
- b) Evaluar si existe diferencia significativa de las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes pediátricos con osteosarcoma agrupados acorde a su estado nutricional.
- c) Evaluar si existe diferencia significativa de las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes pediátricos con osteosarcoma agrupados acorde a porcentaje de necrosis.
- d) Analizar la correlación de variables sociodemográficas y clínicas con el porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, la supervivencia global y la supervivencia libre de evento.
- e) Analizar la correlación específica de IMC e índice Z con el porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, la supervivencia global y libre de evento.
- f) Analizar la relación de IMC e índice Z con el porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, la supervivencia global y libre de evento mediante modelos de regresión lineal simple y múltiple.

- g) Evaluar la relación de otras variables con el porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, la supervivencia global y libre de evento mediante modelos de regresión lineal simple y múltiple.
- h) Determinar la tasa de supervivencia global y tasa de supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con osteosarcoma.
- i) Determinar si el IMC, índice Z u otras variables sociodemográficas o clínicas aumentan el riesgo de peores resultados para el porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, la supervivencia global y supervivencia libre de evento a través de un análisis de Cox.

Material y métodos.

a) Tipo de estudio, criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en pacientes de 0 a 18 años con osteosarcoma atendidos en el Hospital Infantil Teletón de Oncología de diciembre del 2013 a diciembre 2024.

Se hizo un muestro por conveniencia incluyendo a aquellos pacientes con osteosarcoma extra-axial diagnosticados entre los 0 y 18 años, atendidos en el Hospital Infantil Teletón de Oncología entre el periodo de diciembre 2013 y diciembre 2024. Se excluyeron a pacientes que recibieron tratamiento quimioterapéutico o quirúrgico en otra unidad, pacientes no candidatos a tratamiento curativo inicial, pacientes que fallecieron en la fase de neoadyuvancia, pacientes con tumores irresecables y/o sin estudio histopatológico que indique necrosis como respuesta a quimioterapia, pacientes con progresión tumoral en neoadyuvancia, pacientes no candidatos a control local quirúrgico, pacientes con esquema de quimioterapia diferente a protocolo MAP (metotrexate, cisplatino y doxorubicina), pacientes con osteosarcomas de bajo grado, pacientes con osteosarcoma multifocal y pacientes que abandonaron tratamiento o se perdió su seguimiento. Se eliminaron aquellos pacientes con información clínica incompleta.

b) Descripción de las variables.

Las variables independientes analizadas son: sociodemográficas (sexo y edad al diagnóstico en meses), variables clínicas relacionadas al paciente (peso, talla, índice de masa corporal, valor estandarizado o índice Z de IMC y estado nutricional) y variables clínicas relacionadas con el osteosarcoma (tipo de osteosarcoma, presencia de metástasis al diagnóstico y tipo de

cirugía de control local). Las variables dependientes, de resultado, incluidas fueron la necrosis al final de la neoadyuvancia (porcentaje y escala de Huvos), recaída, fallecimiento, supervivencia global y supervivencia libre de evento (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de variables.					
Variable	Categoría	Escala	Unidad de medición	Definición operacional.	Definición conceptual.
Sexo.	Cualitativa	Nominal dicotómica	No aplica.	Hombre. Mujer.	Condición determinada por características biológicas.
Edad al diagnóstico oncológico.	Cuantitativa	Discreta	Meses.	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el diagnóstico oncológico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el diagnóstico oncológico
Tipo de Osteosarcoma	Cualitativa	Nominal. Categórico.	No aplica	Osteosarcoma no especificado (NOS), Osteosarcoma convencional Osteosarcoma telangiectásico Osteosarcoma de células pequeñas Osteosarcoma de superficie de alto grado.	Clasificación OMS 2020 excluyendo a las variantes de bajo grado.
Metástasis.	Cualitativo.	Nominal. Dicotómico.	No aplica.	Si. No.	Presencia de metástasis al diagnóstico.
Tipo de cirugía de control local.	Cualitativo.	Nominal. Dicotómico.	No aplica.	Radical Preservación.	Radical: amputación o desarticulación. Preservación: resección total con colocación de endoprótesis.
Necrosis al final de la neoadyuvancia	Cuantitativo.	Continua.	Porcentaje.	Porcentaje de necrosis del tumor.	Porcentaje de necrosis del tumor posterior a quimioterapia neoadyuvante.
Huvos Score.	Cuantitativo	Nominal. Categórica.	Grupos	I: 0-49%. II: 50-89%. III: 90-99%. IV: 100%.	Escala de agrupación acorde a porcentaje de necrosis.

Peso.	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos	Masa o cantidad de peso de un individuo.	Cantidad de masa corporal de una persona expresada en kilogramos. Medición al momento del diagnóstico.
Talla.	Cuantitativa	Discreta	Metros	Medición de la planta del pie a la punta de la cabeza.	Medida vertical desde la planta de los pies hasta la parte superior de la cabeza expresada en metros y determinada al momento del diagnóstico.
IMC (índice de masa corporal).	Cuantitativa.	Discreta	Kg/m2	Medida antropométrica de relación peso y talla.	Razón de peso sobre talla de una persona determinado al momento del diagnóstico.
Z score IMC.	Cuantitativo.	Discreta.	No aplica.	Índice o valor estandarizado de IMC por edad y sexo.	Medida estadística que indica cuántas desviaciones estándar se encuentra un valor respecto a la media de una distribución para IMC por sexo y edad. Cálculo con herramienta AnthroPlus ® para estándares de Crecimiento Infantil de la OMS para el período de 5 a 19 años.
Estado nutricional.	Cualitativo.	Nominal. Categórico.	No aplica.	Desnutrición. Normal. Obesidad/Sobrepeso.	Acorde a OMS/CDC. Desnutrición: Z score de IMC menor o igual a -2. Normal: Z score de IMC entre -2 y +2. Sobrepeso/obesidad: Z score de IMC mayor o igual a +2.
Recaída o progresión.	Cualitativo.	Nominal. Dicotómico.	No aplica.	Sí. No.	Progresión clínica o imagenológica de la enfermedad y/o presencia de enfermedad después de la vigilancia.
Estado actual.	Cualitativo.	Nominal. Dicotómico.	No aplica.	Vivo. Muerto.	Vivo: Organismo que mantiene funciones biológicas esenciales como metabolismo, crecimiento,

					reproducción y respuesta a estímulos. Muerto: Organismo que ha cesado de manera irreversible todas las funciones biológicas necesarias para mantener la vida.
Supervivencia global.	Cuantitativo.	Continuo.	Meses.	Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el momento del estudio si continua con vida o hasta el momento del fallecimiento.	Tiempo durante el cual los pacientes sobreviven tras recibir un diagnóstico de cáncer, medido desde el momento del diagnóstico hasta el final de un período de seguimiento determinado.
Supervivencia libre de evento.	Cuantitativo.	Continuo.	Meses.	Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el momento del estudio si no ha presentado recaída o progresión o hasta el momento de la recaída o progresión.	Tiempo durante el cual un paciente está libre de eventos clínicamente significativos, en este caso recaída, después de recibir el diagnóstico de cáncer.

c) Cálculo de muestra.

Tras aplicar los criterios de inclusión, exclusión y eliminación se obtuvo una muestra de 47 pacientes (nivel de confianza 95%, margen de error 5%). Cálculo a través de EpiInfo® para dispositivos móviles.

d) Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó con el gestor de datos SPSS®.

Se realizó prueba de Friedman para muestras relacionadas con análisis de la varianza de dos factores por rangos y prueba Q de Cochran para muestras determinando en ambos casos P

menor a 0.01 por lo que la distribución no es homogénea, las variables son no paramétricas por lo que las pruebas estadísticas a utilizadas fueron enfocadas a esta característica.

Primero se realizaron pruebas de hipótesis de las variables para determinar su distribución. En la estadística descriptiva, para las variables nominales dicotómicas o categóricas se describió frecuencia, en tanto que para las variables continuas se describieron mediana y rangos intercuartílicos.

Posteriormente se realizó análisis comparativo de las variables para identificar diferencia significativa (valor de P) a través de pruebas para 2 o mas grupos con valores no paramétricos entre grupos acorde a estado nutricional y porcentaje de necrosis.

Se realizó un análisis de correlaciones de Spearman y modelos de regresión lineal simple y múltiple entre las variables independientes y dependientes. A partir de los resultados se seleccionaron variables relacionadas significativamente para realizar análisis individuales, predicciones con simulaciones de muestreo y modelos de regresión escalonados.

Se calcularon las medias y medianas de supervivencia global y supervivencia libre de evento acumuladas para toda la cohorte a través de método Kaplan-Meier. Se hizo un análisis de supervivencia por grupos y, por último se hizo un análisis multivariable de Cox para ajustar la relación independiente entre el IMC, índice Z y otras variables predictivas con la probabilidad de fallecimiento y recaída (determinación de Hazard Ratio).

e) Recursos materiales.

Estudio de bajo costo. Equipo de computo, herramientas de análisis estadístico y material de papelería financiado por el investigador responsable.

f) Riesgo del estudio:

Es una investigación sin riesgo para los pacientes incluidos. Es un estudio retrospectivo y descriptivo cuya información fue obtenida de expedientes médicos.

g) Lineamientos y directrices éticas del estudio:

Este estudio se realizó bajo la siguiente normativa: directrices de COFEPRIS, directrices de las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH, declaración de Helsinki, pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos”, COIMS, 2002 (2016) y el código de ética institucional.

h) Confidencialidad, resguardo y accesibilidad de la información de los sujetos incluidos en el estudio:

Ningún dato de identificación se incluye en este documento ni se incluirá en algún otro producto (poster, publicación, artículo, etc.) de esta investigación. Las hojas de captura de datos, manuscritos y documentos anexos a la investigación están archivadas en una carpeta identificada con el nombre del estudio y el número de registro, con la leyenda de confidencial. La documentación digital se encuentra en una carpeta con el señalamiento pertinente y se encuentra protegida con contraseña. La documentación física y digital está bajo resguardo del investigador responsable.

Resultados.

En nuestro estudio se incluyó a 47 pacientes pediátricos con osteosarcoma, de estos 26 pacientes (55.3%) son mujeres y 21 (44.7%) son hombres, la mediana de edad al diagnóstico es de 150 meses (rango de 80 a 214 meses), aproximadamente 12.5 años; el osteosarcoma convencional es el tipo más frecuente con 39 casos (83%) seguido del osteosarcoma sin otra especificación (NOS) con 5 casos (10.6 %), solo 1 paciente presentó osteosarcoma telangiectásico y 2 casos fueron clasificados como de osteosarcoma de células pequeñas 29 casos (61.7%) casos fueron metastásicos al diagnóstico. 38 pacientes recibieron control local con cirugía radical (80.9%) y la mayoría de los pacientes alcanzaron un porcentaje de necrosis entre 90 y 99% (17 casos, 36.2%). Casi la mitad de los pacientes presentaron recaída (23 casos, 48.9%) y 16 pacientes (34%) fallecieron. La mediana de SG fue de 35 meses (Q1 20, Q3 80) mientras que la mediana de SLE fue de 20 meses (Q1 16, Q3 75). Acorde a los criterios diagnósticos de la OMS, únicamente 5 pacientes se encontraban fuera de la normalidad al momento del diagnóstico (10.6%) (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de las variables sociodemográficas y clínicas.

Variable		N	Porcentaje	Mediana (Q1, Q3).
Sexo	Mujer	26	55.3	-
	Hombre	21	44.7	-
Edad (meses)		-	-	150 (Q1 127, Q3 173)
Tipo de osteosarcoma	Convencional	39	83.0	-
	Telangiectásico	1	2.1	-
	Células pequeñas	2	4.3	-
	NOS	5	10.6	-
Metastásico	No	29	61.7	-
	Si	18	38.3	-
Cirugía radical		38	80.9	-

Tipo de control local	Cirugía preservadora.	9	19.1	-
Porcentaje de necrosis		-	-	80 (Q1 40, Q3 95)
Score Huvos	100%	2	4.3	-
	90-99%	17	36.2	-
	50-89%	13	27.7	-
	<49%	11	23.4	-
Recaída	No	24	51.1	-
	Si	23	48.9	-
Fallecimiento	No	31	66.0	-
	Si	16	34.0	-
Supervivencia global (meses)		-	-	35 (Q1 20, Q3 80)
Supervivencia libre de evento (meses)		-	-	20 (Q1 16, Q3 75)
Peso (kg)				42.9 (Q1 31.3, Q3 54.2)
Talla (m)				1.51 (Q1 1.33, Q3 1.6)
IMC (kg/m2)		-	-	18.93 (Q1 16.57, Q3 23.54)
Índice Z		-	-	0.54 (Q1 -1.03, Q3 1.17)
Estado nutricional	Normal	42	89.4	-
	Desnutrición	1	2.1	-
	Obesidad	4	8.5	-

En las tablas 4 y 5 se describen las variables clínicas por grupos acorde a estado nutricional y porcentaje de necrosis (Huvos score). Se realizó una prueba de varianza para estos grupos sin encontrar una diferencia significativa ($P < 0.05$).

Tabla 4. Análisis por grupos acorde a estado nutricional.					
Variables		Normal	Desnutrición	Sobrepeso / Obesidad	p
N		42	1	4	-
Sexo	Mujer	25	0	1	0.220
	Hombre	17	1	3	
Edad (media)		150.12	125.00	164.50	0.505

Tipo	Convencional	36	1	2	0.979
	Telangiectásico	1	0	0	
	Células Pequeñas	1	0	1	
	NOS	4	0	1	
Metástasis	No	15	1	2	0.375
	Si	27	0	2	
Control local	Radical	35	1	2	0.239
	Conservador	7	0	2	
Necrosis (media)		67.82	70.00	81.67	0.768
Huvos	100%	2	0	0	0.547
	90-99%	16	0	1	
	50-89%	10	1	2	
	<49%	11	0	0	
Recaída	No	21	1	2	0.613
	Si	21	0	2	
Fallecimiento	No	27	1	3	0.700
	Si	15	0	1	
SG (media)		49.95	65.00	44.50	0.888
SLE (media)		39.24	65.00	39.75	0.788

Tabla 5. Análisis por grupos acorde a porcentaje de necrosis.

Variables		Necrosis 100%	Necrosis 90-99%	Necrosis 50-89%	Necrosis <49%	p
N		2	17	13	11	-
Sexo	Mujer	2	10	5	7	0.320
	Hombre	0	7	8	4	
Edad (media)		128.50	150.53	148.46	155.36	0.737
Tipo	Convencional	2	15	10	10	0.385
	Telangiectásico	0	0	0	0	
	Células pequeñas	0	0	1	0	
	NOS	0	2	2	1	
Metástasis	No	1	5	4	6	0.526
	Si	1	12	9	5	
Control local	Radical	2	16	10	7	0.192
	Conservador	0	1	3	4	
IMC		19.32	20.82	20.53	18.86	0.688

Índice Z		0.71	0.55	0.32	-0.23	0.488
Estado nutricional	Normal	2	16	10	11	0.547
	Desnutrición	0	0	1	0	
	Sobrepeso / obesidad.	0	1	2	0	
Recaida	No	1	10	6	5	0.879
	Si	1	7	7	6	
Fallecimiento	No	2	13	7	6	0.347
	Si	0	4	6	5	
SG (media)		101.50	41.18	36.92	49.91	0.062
SLE (media)		55.50	33.71	32.08	43.09	0.701

Para las variables estado nutricional, IMC y Z score de IMC se realizó un análisis de correlaciones bivariada no paramétrica a través del método Rho de Spearman con las variables de desenlace porcentaje de necrosis, Huvos score, SG y SLE. No se encontró alguna correlación entre ellas incluso con una simulación de 1000 muestreos (Tabla 6). No se encontró correlación entre el resto de las variables.

Tabla 6. Análisis de correlaciones (Rho de Spearman e intervalos de confianza)			
Variables correlacionadas	Rho de Spearman	Intervalos de confianza (95%, bilateral)^{a,b}	
		Inferior	Superior
Estado nutricional – Huvos Score.	0.004	-0.305	0.313
Estado nutricional – Porcentaje de necrosis.	0.010	-0.300	0.318
Estado nutricional – SG.	-0.069	-0.357	0.231
Estado nutricional – SLE	-0.006	-0.301	0.290
IMC – Huvos score.	-0.155	-0.442	0.162
IMC – Porcentaje de necrosis.	0.229	-0.086	0.502
IMC – SG.	-0.227	-0.489	0.073
IMC – SLE.	-0.139	-0.417	0.162
Índice Z – Huvos score.	-0.214	-0.490	0.101
Índice Z – Porcentaje de necrosis.	0.257	-0.056	0.524

Índice Z – SG.	-0.121	-0.402	0.181
Índice Z – SLE.	-0.066	-0.354	0.233
a. La estimación se basa en la transformación de r a z de Fisher			
b. La estimación de error estándar se basa en la fórmula propuesta por Fieller, Hartley y Pearson.			

En el modelo de regresión lineal simple (Tabla 7) entre porcentaje de necrosis con IMC e índice Z, y SG / SLE con IMC, índice Z y porcentaje de necrosis, ninguna R cuadrada es significativa y ANOVA es mayor a 0.05 en todos los casos. El resultado de la prueba T, para los modelos porcentaje de necrosis – índice Z y SG – IMC, es mayor a 1.6 lo pudiera sugerir un efecto en la variable dependiente si se amplía la muestra.

Tabla 7. Modelos de regresión lineal simple.						
Variable dependiente	Variable predictiva	R cuadrada	ANOVA	T de Student	Constante	Coeficiente
Porcentaje de necrosis.	IMC	0.50	0.151	1.46	36.57	1.6
	Índice Z	0.077	0.071	1.85	66.87	6.80
SG	IMC	0.073	0.066	-1.88	97.25	-2.380
	Porcentaje de necrosis	0.01	0.878	-1.54	46.67	-0.025
	Índice Z	0.08	0.524	-0.16	50.32	-2.55
SLE	IMC	0.025	0.284	-1.08	67.03	-1.36
	Porcentaje de necrosis	0.05	0.649	-0.45	41.78	0.075
	Índice Z	0.001	0.805	-0.24	40.03	-1.00

Se hicieron 3 modelos de regresión lineal múltiple. El primer modelo analizó el porcentaje de necrosis con las variables predictivas: sexo, edad, tipo de osteosarcoma, metástasis, IMC y Z score. La R cuadrada fue de 0.206 con un ANOVA de 0.282 lo que indica que ninguna de las relaciones sigue una curva lineal. El modelo de regresión escalonado no arroja ninguna variable significativa.

El segundo modelo analizó la SG con las variables predictivas sexo, edad, tipo de osteosarcoma, metástasis, tipo de cirugía de control local, porcentaje de necrosis, recaída, IMC e índice Z. Se obtuvo una R cuadrada de 0.564 con ANOVA significativo de 0.004, lo que indica que al menos una de las variables del modelo sigue una relación lineal (Tabla 8) siendo esta la variable de índice Z que muestra una significancia menor a 0.05 y un valor de T mayor a 1.6, no obstante, en el modelo de regresión lineal escalonado tampoco se encuentra alguna variable significativa.

Tabla 8. Modelo de correlación lineal múltiple para SG.

Variable	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	416.305	241.717		1.722	0.095
Sexo	3.769	9.237	0.057	0.408	0.686
Edad	0.193	0.300	0.181	0.642	0.526
Metástasis	10.936	10.295	0.162	1.062	0.297
IMC	-19.835	7.344	-2.613	-2.701	0.011
Índice Z	40.003	10.941	1.547	3.656	<0.001
Tipo de osteosarcoma	-4.353	2.115	-0.261	-2.058	0.048
Porcentaje de necrosis	-0.222	0.162	-0.210	-1.366	0.182
Tipo de cirugía.	-15.190	12.571	-0.181	-1.208	0.236
Recaída.	-26.468	9.574	-0.406	-2.765	0.010

En el último modelo se analizó SLE con las variables predictoras sexo, edad, tipo de osteosarcoma, tipo de cirugía de control local, metástasis, porcentaje de necrosis, IMC e índice Z. La R cuadrada obtenida fue de 0.322 con un ANOVA de 0.074; 2 variables siguen una

relación lineal con la variable dependiente, IMC e índice Z (Tabla 9), ambas con significancia menor a 0.05 pero solo índice Z con T mayor a 1.6, y por lo tanto es significativa su relación.

Tabla 9. Modelo de correlación lineal múltiple para SLE.					
Variable	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	149.375	43.176	.	3.460	0.001
Sexo	9.529	9.513	0.146	1.002	0.324
Edad	0.383	0.227	0.364	1.689	0.100
Metástasis.	-15.007	10.285	-0.224	-1.459	0.154
Tipo de cirugía	-8.319	12.794	-0.100	-0.650	0.520
Porcentaje de necrosis	-0.042	0.175	-0.040	-0.242	0.810
IMC	-8.190	3.141	-1.088	-2.607	0.013
Índice Z	25.555	10.266	0.996	2.489	0.018
Tipo de osteosarcoma	-3.762	2.414	-0.227	-1.559	0.128

Para este tercer modelo la regresión escalonada selecciono la variable de presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico como el mejor modelo predictivo y excluyó todas las demás. Se obtuvo una R cuadrada de 0.109, ANOVA 0.030 y T -2.242, constante B 50.55 y coeficiente para metástasis de -22.093 por lo que hay una relación significativa entre la SLE y la presencia o ausencia de metástasis.

Para toda la cohorte (curva 1) la estimación de la mediana de SG es de 77.00 meses (DE 11.25, IC 95% 54.93- 99.06) limitada al tiempo de supervivencia más largo (Tabla 10), mientras que la mediana de la SLE fue de 77.000 meses (DE 9.521, IC 95% 58.338-95.662) (Tabla 11).

Tabla 10. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia global.

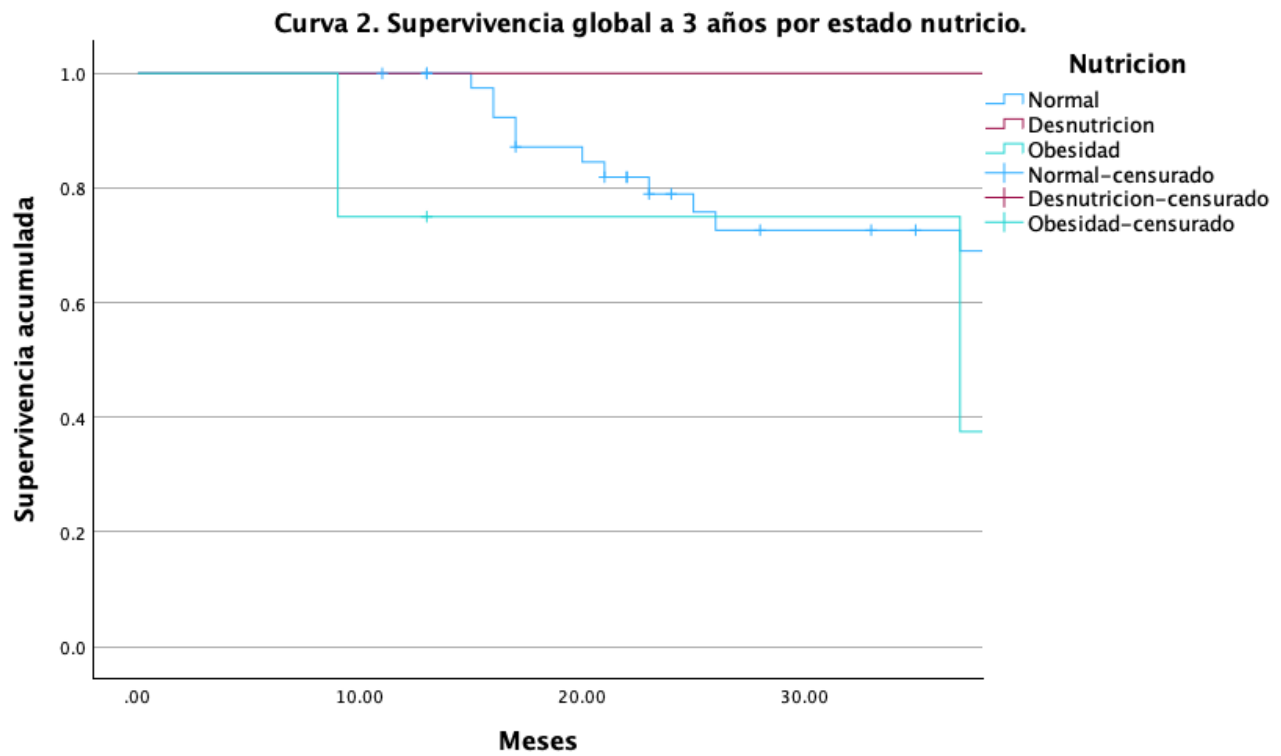
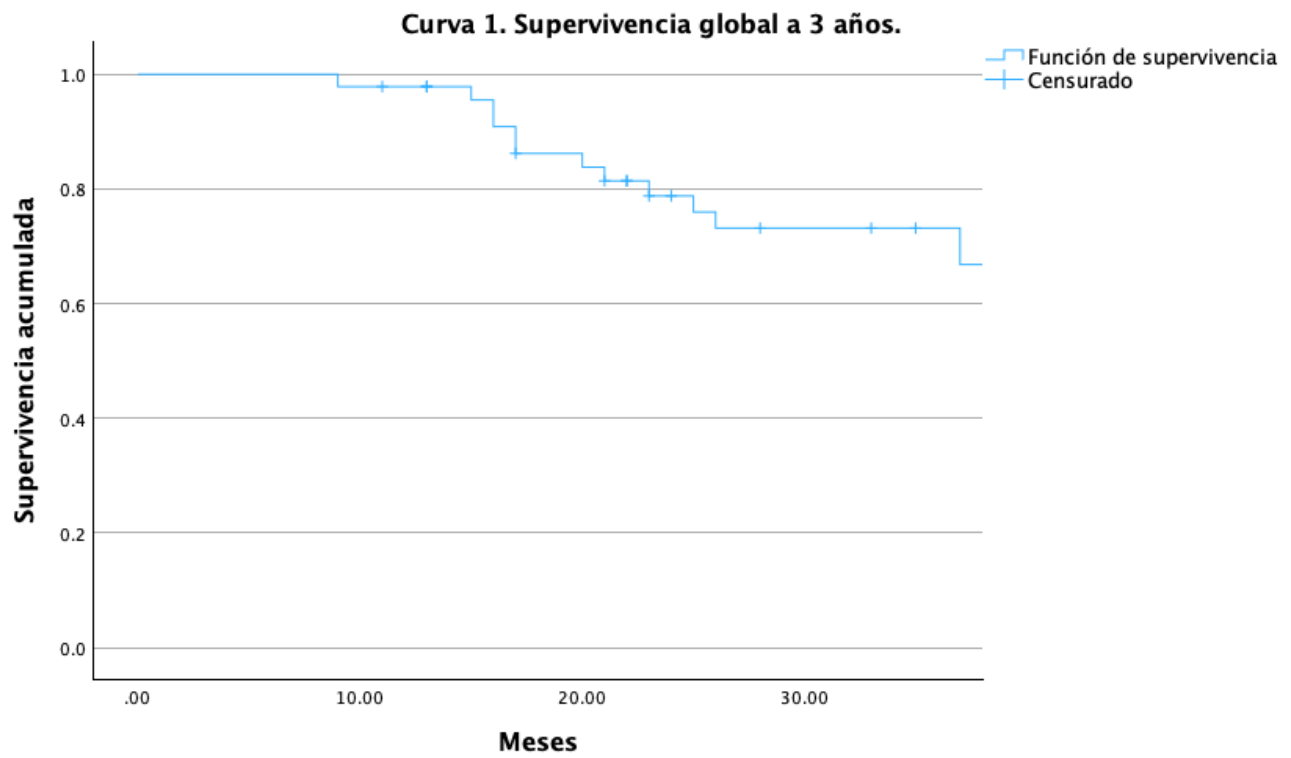
	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Global	68.402	6.564	55.537	81.268	77.000	11.257	54.937	99.063
Mujer	68.622	9.449	50.102	87.142	80.000	28.428	24.280	135.720
Hombre	68.880	9.123	50.999	86.762	65.000	10.827	43.778	86.222
Sin metástasis	71.002	9.346	52.685	89.320	77.000	11.933	53.611	100.389
Con metástasis	67.995	9.628	49.123	86.866	77.000	23.615	30.715	123.285
Cirugía de control local radical	64.427	7.240	50.237	78.617	65.000	23.859	18.236	111.764
Cirugía de control local conservadora	85.333	17.534	50.967	119.700	77.000	13.880	49.794	104.206
Necrosis 100%	101.500	11.500	78.960	124.040	90.000	.	.	.
Necrosis 90-99%	53.013	11.128	31.202	74.824	37.000	12.235	13.019	60.981
Necrosis 50-89%	55.300	10.461	34.796	75.804	60.000	14.325	31.923	88.077
Necrosis <49%	73.686	8.447	57.130	90.241	80.000	1.707	76.654	83.346
Estado nutricional normal	69.660	6.902	56.132	83.189	77.000	13.834	49.886	104.114
Desnutrición	65.000	0.000	65.000	65.000	65.000	.	.	.
Sobrepeso / obesidad	60.750	32.310	.000	124.077	37.000	21.385	.000	78.915
Sin recaída	61.845	8.154	45.864	77.826	65.000	10.061	45.280	84.720
Con recaída	78.506	13.557	51.934	105.078	90.000	48.120	.000	184.316

Tabla 11. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia libre de evento

	Media				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	

			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Global	67.893	7.185	53.810	81.976	77.000	9.521	58.338	95.662
Mujer	58.778	10.475	38.246	79.310	77.000	44.079	0.000	163.394
Hombre	78.028	9.722	58.973	97.084	77.000	9.479	58.422	95.578
Sin metástasis	67.176	9.176	49.192	85.160	77.000	13.561	50.420	103.580
Con metástasis	73.048	11.517	50.475	95.622	79.000	35.078	10.247	147.753
Cirugía de control local radical	66.125	8.070	50.307	81.943	77.000	11.313	54.826	99,174
Cirugía de control local conservadora	75.571	17.598	41.079	110.063	77.000	14.126	49.313	104.687
Necrosis 100%	90.000	.000	90.000	90.000	90.000	.	.	.
Necrosis 90-99%	55.240	13.704	28.380	82.099	26.000	3.785	18.581	33.419
Necrosis 50-89%	60.213	11.078	38.499	81.926	61.000	1.056	58.930	63.070
Necrosis <49%	70.786	9.337	52.486	89.086	79.000	2.093	74.898	83.102
Normal	66.955	7.534	52.188	81.722	77.000	11.416	54.624	99.376
Desnutrición	65.000	.000	65.000	65.000	65.000	.	.	.
Sobrepeso / obesidad	91.500	33.680	25.486	157.514	119.000	.000	.	.

La tasa de supervivencia global a 3 años es de 66.80% (DE 7.70) (Curva 1). Si bien las medias de SG por estado nutricional se mantienen estables por la distribución de los sujetos (normal, 69.660 +/- 6.902 meses, desnutrición 65.000 meses y sobrepeso / obesidad 60.750 +/- 32.310 meses) en la Curva 2 podemos apreciar como la curva de supervivencia desciende a menos del 40% en los pacientes con sobrepeso / obesidad después de los 36 meses, en comparación con los pacientes con estado nutricional normal.

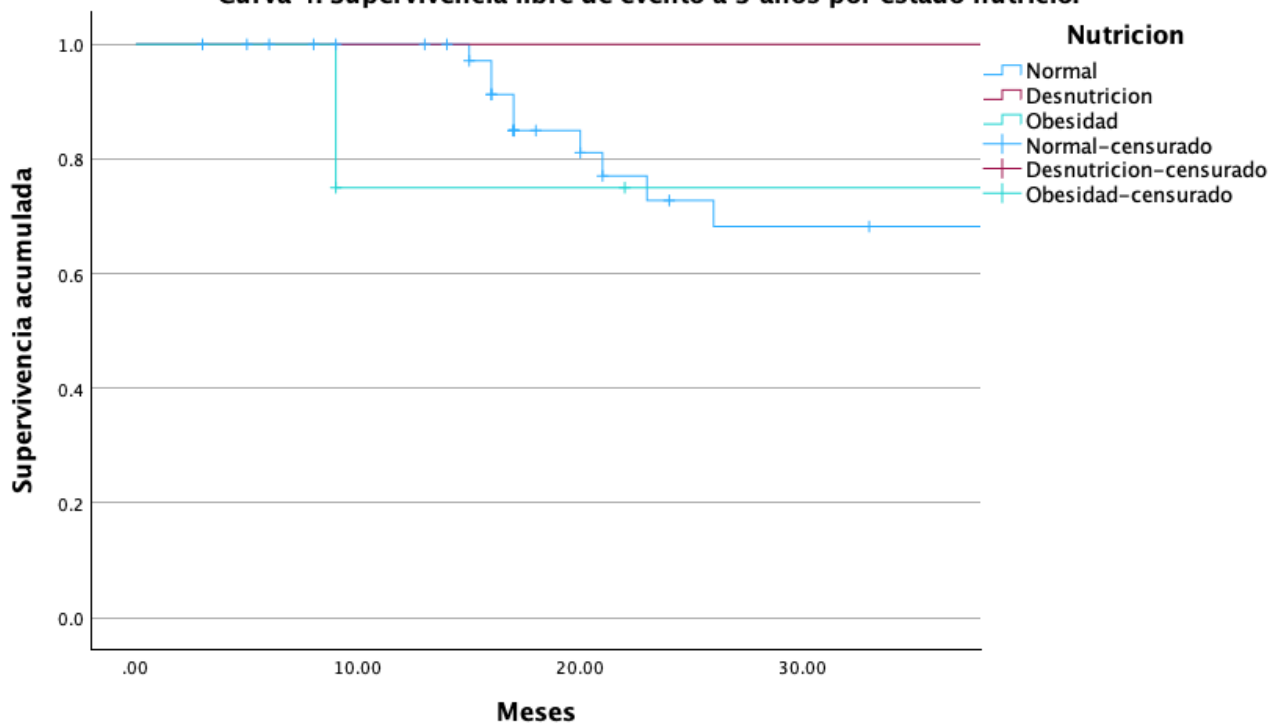


La SLE a 5 años (Curva 3) es de 69.4% (DE 8.4). En el análisis por grupos de estado nutricional (Curva 4), la SLE a 3 años para los pacientes con sobrepeso y obesidad es de 75% (DE 2.17) mientras que para los pacientes con estado nutricional normal es de 68.2% (DE 9.0), sin haber una diferencia significativa en la comparación de medias como describió anteriormente.

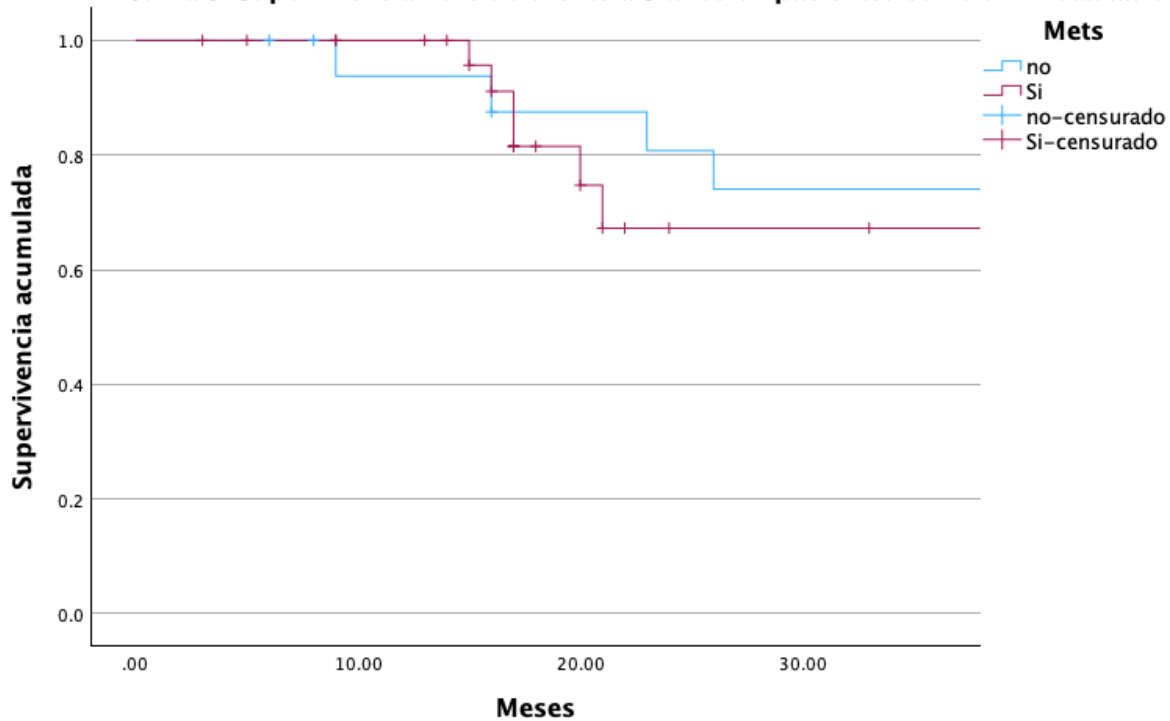


Con el precedente del modelo de regresión lineal múltiple escalonado significativo para SLE y la enfermedad metastásica se realizó comparación de medias y análisis de supervivencia. En pacientes con osteosarcoma metastásico la SLE a 3 años es de 67.2% (DE 11.5) mientras que para los no metastásicos es de 74% (DE 11.2) (Curva 5). En la comparación de medias por ANOVA se obtuvo una P de 0.03 manifestando una diferencia significativa.

Curva 4. Supervivencia libre de evento a 3 años por estado nutricional.



Curva 5. Supervivencia libre de evento a 3 años en pacientes con o sin metástasis.



Por último, en el análisis de Cox para determinar el riesgo de fallecimiento y el riesgo de recaída en función de las variables relacionadas en los modelos de regresión (tabla 12), se encontró:

- Para el riesgo de fallecimiento:
 - La presencia de metástasis aumenta la probabilidad de fallecimiento.
 - Un mayor porcentaje de necrosis disminuye la probabilidad de fallecimiento.
 - Un mayor índice Z aumenta la probabilidad de fallecimiento.
 - La presencia de recaída aumenta la probabilidad de fallecimiento.
- Para el riesgo de recaída:
 - La presencia de metástasis aumenta la probabilidad de recaída.
 - Un mayor porcentaje de necrosis disminuye la probabilidad de recaída.

Tabla 12. Hazard Ratio para fallecimiento y recaída.						
Variable	Riesgo de fallecimiento			Riesgo de recaída		
	Hazard Ratio	IC 95.0%		Hazard Ratio	IC 95.0%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Metástasis al diagnóstico	1.366	0.256	7.277	4.549	1.337	15.475
Tipo de cirugía de control local.	2.339	0.625	8.758	1.064	0.349	3.238
Porcentaje de necrosis	0.993	0.975	1.011	.989	0.974	1.005
Índice Z	1.125	0.685	1.846	1.036	0.709	1.513
Recaída	15.471	1.766	135.544	.	.	.

Para este modelo utilizamos únicamente la variable de índice Z ya que presenta multicolinealidad con IMC al estar altamente correlacionadas entre sí lo que dificulta la estimación precisa de los coeficientes en el modelo.

Discusión.

El osteosarcoma, según la Sociedad Americana de Cáncer, representa el 2% de todas las neoplasias malignas en pacientes pediátricos (39). Rojas y colaboradores en 2021 publicaron un análisis de tendencias internacionales con registros de 1998 a 2012 reportando incidencia estandarizada por edad de 2 a 4.2 casos de osteosarcoma por millón de habitantes (40). Por otra parte, Cole y colaboradores (USA) analizaron la base de datos del programa SEER donde con 4336 casos de osteosarcoma primario; en este grupo la mayor incidencia ocurrió entre los 10 y 24 años, el 2º grupo étnico con mayor incidencia fueron los hispanos con 3.4 casos por millón y con predominio en hombres (relación hombre mujer 1.3:1), quienes también tienen menor supervivencia relativa (41). En México, el Instituto Nacional de Rehabilitación reportó en su casuística una frecuencia para osteosarcoma del 30% en relación con todos los tumores óseos atendidos en esta institución, con una edad promedio de presentación de 33.6 ± 15.8 años con predominio en hombres (1.0371) (42). Como mencionamos anteriormente el estudio de Rivera-Luna y colaboradores reporta, en México, una incidencia de 4.2 casos por millón con un pico de incidencia entre los 10 y 14 años (4). En nuestro estudio hay una discreta mayor frecuencia de presentación en mujeres (55.3%) respecto a hombres (44.7%) con una razón 1.23:1 sin resultar significativa por el tamaño y la distribución de la muestra. La edad de presentación mantiene una distribución similar a lo reportado en estos estudios con una mediana de 150 meses (12.5 años) y un rango de 80 a 214 meses (6.8 años a 17.10 años). El osteosarcoma convencional es el tipo más frecuente en nuestra cohorte (83%).

Los resultados obtenidos con la terapia actual para osteosarcoma no han cambiado en cerca de 20 años a pesar de las múltiples estrategias implementadas (10). La investigación actual busca, además de conocer las características biológicas del osteosarcoma, determinar

factores biológicos, clínicos y sociodemográficos asociados con mejores o peores resultados que nos permitan predecir la evolución de los pacientes y diseñar intervenciones dirigidas.

Anteriormente hemos descrito los factores asociados a mal pronóstico que son ampliamente reconocidos para osteosarcoma. En nuestra cohorte la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico es superior (61.7%) a los reportado en la literatura (20-25%) (10). Un estudio publicado en 2025 (USA) analizó casos de una base de datos desde 2004 hasta 2020, donde, a través de regresiones logísticas multivariable buscaron determinar asociaciones entre las características sociodemográficas (étnicas), la presentación de la enfermedad y el tratamiento en pacientes con osteosarcoma, reportando una mayor probabilidad de enfermedad metastásica en pacientes hispanos en comparación con pacientes caucásicos (OR = 1.56, $p < 0,01$) (43). Si bien los autores de este estudio no concluyen un origen claro de esta relación si postulan una causalidad multifactorial dentro de la cual se pueden incluir características biológicas ligadas a la ascendencia genómica. En 2020, Zhang y colaboradores, analizaron una muestra multiétnica encontrando que a mayor longitud de los telómeros leucocitarios hay un mayor riesgo para osteosarcoma (OR 1.22; IC 95% 1.09-1.36), observando el efecto más fuerte en sujetos hispanos (OR: 1.32; IC 95%: 1.12-1.54) (44).

De los 47 pacientes que analizamos, 38 pacientes recibieron control local con cirugía radical (80.9%), en ninguno de los modelos analíticos se encontró relación con mejores o peores resultados, sin embargo, existe un sesgo en el resultado por la distribución de la muestra. Un estudio en 2021 comparó los efectos de la cirugía de preservación frente a la cirugía radical a través de determinación de Odds Ratio, donde, los pacientes con preservación se relacionaron significativamente con una tasa de recurrencia local más alta, pero con mayor supervivencia

general a 5 años que la amputación (45). Contrastantemente un análisis de la cohorte SEER, publicado en 2024, de 3765 pacientes diagnosticados con sarcoma óseo localizado en extremidades reportó que la cohorte de amputación tenía tasas de supervivencia significativamente más bajas (HR 1.28, IC 95% 1.05-1.55) (46). Mientras tanto otro análisis retrospectivo publicado el mismo año incluyó 345 pacientes pediátricos con osteosarcoma de miembros inferiores; de ellos el 61.45% se sometió a cirugía preservadora y el 38.55% a radical, teniendo el grupo de salvamento de la extremidad una mayor tasa de recaída local en comparación al grupo de amputación ($P = 0.004$) (47). En nuestra cohorte no encontramos una correlación entre estas variables.

Uno de los factores adversos más reconocidos y fuertes es el porcentaje de necrosis al final de la neoadyuvancia, sin embargo, es controversial. En 1982, Rosen y colaboradores, pioneros en la evaluación de respuesta a la quimioterapia preoperatoria publican un estudio titulado "Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy", donde, a partir de un punto de corte de 90% de necrosis modifican la terapia adyuvante en función o no de haber alcanzado esta respuesta y con el predicho que un menor porcentaje se asocia a peores resultados (48). En 2024 un análisis de Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB) reportó supervivencia global a cinco años para los pacientes con grados histológicos de necrosis del 90% al 94% (70%, IC 95%: 60.6% al 79.7%) y del 95% al 100% (74% IC 95%: 68% al 80.3%) sin ser diferente entre los grupos ($p = 0.47$) pero, la respuesta histológica por debajo del 90%, se asoció con una peor supervivencia (HR 2.00, IC del 95%: 1.58 a 2.52; $p < 0.001$) (49).

Los factores determinantes del porcentaje de necrosis han sido controversiales y se postula obedece a la biología del tumor o a la combinación de múltiples factores. El subtipo de osteosarcoma no predice individualmente necrosis $<90\%$ tras la neoadyuvancia (50). Discutimos algunos de estos factores más adelante.

Entre el 30 y el 40% de los pacientes con osteosarcoma localizado presentaran recaída (51). Para nuestra cohorte la tasa de recaída reportada fue de 48.9% con una media de 20 meses (Q1, 16, Q3 75) mientras que la tasa de defunción fue de 34.04% con una media 35 meses (Q1 20, Q3 80) y no se encontraron relaciones con otras variables ni diferencias significativas acorde al estado nutricional o al porcentaje de necrosis. Desde 1998 el grupo italiano describió factores predictivos de recaída en osteosarcoma, reportando que la recaída local no se correlaciona con edad, sexo, subtipo histológico, sitio y volumen del tumor, presencia de fractura patológica, régimen de quimioterapia y el tipo de cirugía, pero si hay relación entre la SLE con los márgenes quirúrgicos positivos ($p < 0,0001$) y la baja respuesta a la quimioterapia ($p = 0,001$) (52). Predecir la probabilidad de recaída y de otras variables de desenlace, como se menciono para el porcentaje de necrosis, es uno de los enfoques de investigación actual. Algunos trabajos han buscado crear nomogramas con variables clínicas como edad, sexo, ubicación, volumen del tumor, metástasis al diagnóstico, estadificación, la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la fosfatasa alcalina (ALP) y lactato deshidrogenasa (LDH) utilizando análisis de regresión logística multivariable, como lo hemos realizado nosotros. Un estudio en China utilizó estas variables mencionadas para la construcción y entrenamiento de nomograma con resultados prometedores (53). Así mismo se ha utilizado radiómica para la predicción de la respuesta a la quimioterapia y la probabilidad de recaída (54).

El estado nutricional de los pacientes con cáncer es un factor determinante en muchos sentidos donde la desnutrición, el sobrepeso y la obesidad influye significativamente en los resultados clínicos de los pacientes con cáncer infantil. Son pocos los estudios realizados al respecto en niños. Se ha reportado un incremento de 30-50% de riesgo de muerte / recaída en niños con leucemia e incremento de riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento en pacientes con índice de masa corporal elevado en el momento del diagnóstico (55). Un estudio realizado en México y publicado en 2025 sobre la relación del estado nutricional y la leucemia linfoblástica aguda infantil reportó que los pacientes desnutridos tienen una tasa de supervivencia menor ($P = 0.049$) y mayor tasa de recaída ($P = 0.007$) (56).

Aún menos estudios se han realizado para evaluar el impacto del sobrepeso y la obesidad en SLE y SG, sin embargo, juegan un papel fundamental en la biología del cáncer a través de efectos en el microambiente y metabolismo tumoral, inflamación local y sistémica, entorno inmunológico del tumor y otros mecanismos que promueven la progresión del cáncer (57).

En relación con osteosarcoma se ha postulado, por ejemplo, la relación entre la metilación de N6-metiladenosina (m6A) en el mecanismo regulador de la masa grasa y la obesidad con la progresión del osteosarcoma (58).

Por lo anterior, es esencial evaluar y manejar adecuadamente el estado nutricional de los pacientes con cáncer infantil y con osteosarcoma para optimizar los resultados. Así mismo incluir estas variables en modelos predictivos de resultado nos permitirá precisar intervenciones. El 89.4% de los pacientes analizados en nuestro estudio presentan un estado

nutricio "normal" por valor estandarizado Z (índice Z) de IMC para sexo y edad acorde a la OMS, lo que limita el análisis por grupos de estado nutricional incluso con simulaciones de muestreo. No hay una diferencia significativa de medianas de porcentaje de necrosis entre grupos de estado nutricional, ni diferencia significativa de índice Z e IMC entre grupos de porcentaje de necrosis. Por esto se realizaron análisis de correlaciones y regresiones lineales para evaluar las variables objetivo. En el análisis de correlaciones por Rho de Spearman no se obtuvo algún valor significativo para ninguna de las combinaciones, sin embargo, como se puede apreciar en el gráfico 3 hay una tendencia de relación entre mayor IMC e índice Z con menor SG y SLE.

En el modelo de regresión lineal simple el resultado de la prueba T para los modelos porcentaje de necrosis – índice Z y SG – IMC es mayor a 1.6 con una ANOVA cercana a 0.05, lo pudiera sugerir un efecto en la variable dependiente si se amplía la muestra. En cuanto a los modelos de regresión lineal múltiple, para la SG el índice Z muestra una significancia menor a 0.05 y un valor de T mayor a 1.6 lo puede sugerir una relación (mayor índice Z, menor SG), en tanto que para la SLE tanto IMC como índice Z tienen un ANOVA de 0.074, pero solo el índice Z es significativo con $P = 0.05$ y T mayor a 1.6, lo que sugiere una relación (a mayor índice Z menor SLE). Por último en la regresión escalonada para SLE la única variable significativa fue la presencia de metástasis con ANOVA 0.030 y T -2.242. No encontramos una relación entre el IMC o índice Z y el porcentaje de necrosis.

Pocas publicaciones han analizado la relación del IMC con los resultados en pacientes con sarcomas óseos. Cong Ma y colaboradores analizaron de forma retrospectiva biomarcadores de inflamación y estado nutricional (índice neutrófilos-linfocitos, índice plaquetas-linfocitos,

índice nutricional pronóstico e índice de inflamación inmunitaria sistémica) en pacientes con osteosarcoma, describiendo que aquellos pacientes con un índice nutricional bajo preoperatorio tienen menor SG (59); en tanto que Goldstein y colaboradores reportan más casos de necrosis menor 90%, recaída y muerte en pacientes con Sarcoma de Ewing que tienen un IMC alterado (HR 2.76; IC 95% 1.19-9.99, P = 0.022) (36). Por último, el quipo de Altaf reportó en su estudio menor SG a 5 años (69.7% versus 80.5%) y SLE a 3 años (66.2% versus 75.5%) para pacientes con IMC alto en comparación a IMC normal (35).

Otro punto para considerar es el impacto que puede tener la toxicidad relacionada a quimioterapia sobre la SG y SLE en los pacientes con osteosarcoma y su relación con el estado nutricional. El estudio previamente mencionado de Altaf reportó mayor toxicidad renal (OR 2.7; IC 95% 1.2-6.4; P = 0.001) en pacientes con IMC alto (arriba de percentil 85) (35). Bandhari y colaboradores realizan una descripción similar; los pacientes con osteosarcoma y obesidad al diagnóstico tienen 3 veces más riesgo de desarrollar una toxicidad relacionada al tratamiento grave; esto genera para pacientes obesos y adolescentes o adultos jóvenes una peor supervivencia libre de evento (HR 2.32, p = 0.024) y peor supervivencia general (HR 3.69, p = 0.006) (37), descripción que es similar a las tendencias que encontramos en nuestro análisis de regresiones y a los riesgos determinados por modelo de Cox.

Conclusiones.

Acorde con los resultados obtenidos en este estudio aceptamos parcialmente la hipótesis nula, concluyendo que, el estado nutricional al diagnóstico se relaciona con menor supervivencia global y supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos con osteosarcoma. Existe relación entre mayor IMC o índice Z y una menor SG y SLE. La presencia de metástasis al diagnóstico se relaciona con menor SLE (75% vs 68%) y, son factores de riesgo para fallecimiento y recaída un índice Z elevado, la presencia de metástasis, cirugía conservadora para control local, un menor porcentaje de necrosis y la presencia de recaída.

Limitaciones del estudio.

Son limitaciones de este estudio la cantidad de pacientes incluidos y la distribución de las variables.

No se consideran otros factores pronósticos como la volumetría y citogenética.

La medición y determinación del estado nutricional se realizó solo en un punto en el tiempo sin visualizar el cambio durante el tratamiento.

No se evaluó la relación del estado nutricional con la toxicidad relacionada al tratamiento.

Referencias.

- 1) Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cáncer Epidemiol* [Internet]. 2021;71(Pt B):101662. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2019.101662>
- 2) Guzmán C PC, Cordoba MA, Godoy N, Castaño A, Ribeiro KB, Moreno F, et al. Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2021;71(Pt B):101837. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2020.101837>
- 3) Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Cáncer Infantil en México [Internet]. gob.mx. [citado el 11 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
- 4) Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Aguilar-Ortiz MR. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2017;34(1):43–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/08880018.2016.1276236>
- 5) Prater S, McKeon B. Osteosarcoma (Archived). 2023 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31751058.
- 6) Tratamiento de osteosarcoma y sarcoma pleomórfico indiferenciado (PDQ®) [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2023 [citado el 12 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/hueso/pro/tratamiento-osteosarcoma-pdq>
- 7) Beird HC, Bielack SS, Flanagan AM, Gill J, Heymann D, Janeway KA, et al. Osteosarcoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2022 [citado el 19 de noviembre de 2024];8(1):77. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00409-y>

- 8) Zarghooni K, Bratke G, Landgraf P, Simon T, Maintz D, Eysel P. The diagnosis and treatment of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in children and adolescents. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2023;120(24):405–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0079>
- 9) López-Aguilar JE, Rioscovian-Soto AP, Ponce de León-Herrera A, Aguilar-Román B, Cortés-Mercado L, Siordia-Reyes G, et al. Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo Xxi. Gac Mex Oncol [Internet]. 2012 [citado el 12 de febrero de 2024];11(5):300–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-factores-pronosticos-sobrevida-ninos-con-X1665920112656222>.
- 10) Blaney SM, Helman LJ, Adamson PC. Pizzo & poplack's pediatric oncology. 8a ed. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2020.
- 11) Sadykova LR, Ntekim AI, Muyangwa-Semenova M, Rutland CS, Jeyapalan JN, Blatt N, et al. Epidemiology and risk factors of osteosarcoma. Cancer Invest [Internet]. 2020;38(5):259–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07357907.2020.1768401>
- 12) Papakonstantinou E, Athanasiadou KI, Markozannes G, Tzotzola V, Bouka E, Baka M, et al. Prognostic factors in high-grade pediatric osteosarcoma among children and young adults: Greek Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies and Solid Tumors (NARECHEM-ST) data along with a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol [Internet]. 2024;90(102551):102551. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2024.102551>
- 13) Crombé A, Simonetti M, Longhi A, Hauger O, Fadli D, Spinnato P. Imaging of osteosarcoma: Presenting findings, metastatic patterns, and features related to prognosis. J Clin Med

- [Internet]. 2024 [citado el 18 de noviembre de 2024];13(19):5710. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/19/5710>.
- 14)Hart, J, Borislav A. Osteosarcoma, NOS [Internet]. Pathologyoutlines.com. [citado el 12 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/boneosteosarcomageneral.html>
- 15)Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO classification of tumors of bone: An updated review. Adv Anat Pathol [Internet]. 2021 [citado el 12 de febrero de 2024];28(3):119–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480599/>
- 16)Xin S, Wei G. Prognostic factors in osteosarcoma: A study level meta-analysis and systematic review of current practice. J Bone Oncol [Internet]. 2020 [citado el 12 de febrero de 2024];21(100281):100281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100281>
- 17)Murphey MD, Kransdorf MJ. Staging and classification of primary musculoskeletal bone and soft-tissue tumors according to the 2020 WHO update, from the AJR special series on cancer staging. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2021;217(5):1038–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.21.25658>
- 18)American Cancer Society. Survival rates for osteosarcoma [Internet]. Cancer.org. [citado el 12 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/osteosarcoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- 19)Xu M, Wang Z, Yu X-C, Lin J-H, Hu Y-C. Guideline for limb-salvage treatment of osteosarcoma. Orthop Surg [Internet]. 2020 [citado el 12 de febrero de 2024];12(4):1021–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/os.12702>
- 20)Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis,

- treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2021;32(12):1520–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>
- 21)Chen G, Li M, Xiao X, Ji C, Huang M, Wang Z, et al. A classification system of joint-salvage tumor resection in osteosarcoma of the knee: A retrospective cohort study. *Knee* [Internet]. 2023;41:221–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2023.01.011>
- 22)Benjamin RS. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: A historical perspective. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020;1257:1–10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0_1
- 23)Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—A report from the children’s oncology group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [citado el 12 de febrero de 2024];26(4):633–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235123/>
- 24)Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 [citado el 12 de febrero de 2024];26(2):407–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu526>
- 25)Cole S, Gianferante DM, Zhu B, Mirabello L. Osteosarcoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results program-based analysis from 1975 to 2017. *Cancer* [Internet]. 2022 [citado el 12 de febrero de 2024];128(11):2107–18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35226758/>
- 26)Prasad M, Goswami S, Chinnaswamy G, Banavali SD, Kurkure PA. Long-term outcomes in survivors of childhood cancer: A 30-year experience from India. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2022;8:e2200044. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/GO.22.00044>

- 27) Han JW, Kim HS, Kim BS, Kwon SY, Shin YJ, Kim SH, et al. Increasing and worsening late effects in childhood cancer survivors during follow-up. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2013;28(5):755–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.5.755>.
- 28) Armenian SH, Robison LL. Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2013;25(1):16–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835b0b6a>
- 29) Ehrhardt MJ, Krull KR, Bhakta N, Liu Q, Yasui Y, Robison LL, et al. Improving quality and quantity of life for childhood cancer survivors globally in the twenty-first century. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2023 [citado el 18 de noviembre de 2024];20(10):678–96. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41571-023-00802-w>.
- 30) Brero M, Meyer CL, Jackson-Morris A, Spencer G, Ludwig-Borycz E, Wu D, et al. Investment case for the prevention and reduction of childhood and adolescent overweight and obesity in Mexico. *Obes Rev* [Internet]. 2023;24(9):e13595. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13595>.
- 31) Batis C, Denova-Gutiérrez E, Estrada-Velasco BI, Rivera J. Malnutrition prevalence among children and women of reproductive age in Mexico by wealth, education level, urban/rural area and indigenous ethnicity. *Public Health Nutr* [Internet]. 2020;23(S1):s77–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980019004725>.
- 32) Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and cancer: A current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 [citado el 7 de febrero de 2025];15(2):485. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/2/485>.

- 33) Karalexi MA, Markozannes G, Tagkas CF, Katsimpris A, Tseretopoulou X, Tsilidis KK, et al. Nutritional status at diagnosis as predictor of survival from childhood cancer: A review of the literature. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 7 de febrero de 2025];12(10):2357. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/10/2357>.
- 34) Wadhwa A, Adams KM, Dai C, Richman JS, McDonald AM, Williams GR, et al. Association between body composition and chemotherapy-related toxicity in children with lymphoma and rhabdomyosarcoma. *Cancer* [Internet]. 2022;128(6):1302–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.34043>.
- 35) Altaf S, Enders F, Jeavons E, Krailo M, Barkauskas DA, Meyers P, et al. High-BMI at diagnosis is associated with inferior survival in patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group: BMI and Survival in Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013;60(12):2042–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24580>.
- 36) Goldstein G, Shemesh E, Frenkel T, Jacobson JM, Toren A. Abnormal body mass index at diagnosis in patients with Ewing sarcoma is associated with inferior tumor necrosis: Association Between BMI and Tumor Necrosis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015;62(11):1892–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25589>.
- 37) Bhandari R, Scott E, Yeh MY, Wong K, Rushing T, Huh W, et al. Association of body mass index with toxicity and survival in pediatric patients treated with cisplatin-containing regimens. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2021;38(3):239–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/08880018.2020.1842952>.
- 38) Growth reference 5-19 years - Application tools [Internet]. Who.int. [citado el 7 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools>.

- 39)Key statistics for osteosarcoma [Internet]. Cancer.org. [citado el 5 de marzo de 2025].
Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/osteosarcoma/about/key-statistics.html>.
- 40)Rojas GA, Hubbard AK, Diessner BJ, Ribeiro KB, Spector LG. International trends in incidence of osteosarcoma (1988-2012). Int J Cancer [Internet]. 2021;149(5):1044–53.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33673>.
- 41)Cole S, Gianferante DM, Zhu B, Mirabello L. Osteosarcoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results program-based analysis from 1975 to 2017. Cancer [Internet]. 2022;128(11):2107–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.34163>
- 42)DelaGarza-Montano P, Estrada-Villasenor E, Dominguez Rubio R, Martinez-Lopez V, Avila-Luna A, Alfaro-Rodriguez A, et al. Epidemiological aspects of osteosarcoma, giant cell tumor and chondrosarcoma musculoskeletal tumors--experience of the National Rehabilitation Institute, Mexico city. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2015;16(15):6451–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.15.6451>
- 43)Fritz C, Basta A, Gill J, Lewis V, Bird J, Austin M. The role of sociodemographics in pediatric, adolescent and young adult osteosarcoma: A population based study. J Pediatr Surg [Internet]. 2025;60(4):162202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2025.162202>.
- 44)Zhang C, Hansen HM, Semmes EC, Gonzalez-Maya J, Morimoto L, Wei Q, et al. Common genetic variation and risk of osteosarcoma in a multi-ethnic pediatric and adolescent population. Bone [Internet]. 2020;130(115070):115070. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.115070>
- 45)Abdelgawad MA, Parambi DGT, Ghoneim MM, Alotaibi NH, Alzarea AI, Hassan AH, et al. A meta-analysis comparing efficiency of limb-salvage surgery vs amputation on patients

- with osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Int Wound J* [Internet]. 2022;19(7):1616–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.13758>
- 46) Yanagisawa N, Matsuoka M, Onodera T, Iwasaki K, Hamasaki M, Ebata T, et al. Amputation surgery associated with shortened survival in patients with localized extremity bone sarcoma. *J Orthop* [Internet]. 2024;54:124–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jor.2024.03.017>
- 47) Xu M, Tu J, Huang Y, Wang B, Zhao Z, Lin T, et al. Comparison of oncological and functional outcomes in Lower-limb osteosarcoma pediatric patients: a large single-center retrospective cohort study. *Int J Surg* [Internet]. 2024;110(7):4208–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JS9.0000000000001340>
- 48) Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 1982;49(6):1221–30. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19820315\)49:6<1221::aid-cnrc2820490625>3.0.co;2-e](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19820315)49:6<1221::aid-cnrc2820490625>3.0.co;2-e)
- 49) Richardson SM, Wurtz LD, Collier CD. Ninety percent or greater tumor necrosis is associated with survival and social determinants of health in patients with osteosarcoma in the National Cancer Database. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2023;481(3):512–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CORR.0000000000002380>
- 50) Patel N, Werenski JO, Gonzalez MR, Clunk MJ, McCadden MR, Richard A, et al. Tumor necrosis drives prognosis in osteosarcoma: No difference in chemotherapy response and survival between chondroblastic and osteoblastic osteosarcoma. *Surg Oncol* [Internet]. 2024;57(102155):102155. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2024.102155>

- 51)Liu J, Lian T, Chen H, Wang X, Quan X, Deng Y, et al. Pretreatment prediction of relapse risk in patients with osteosarcoma using radiomics nomogram based on CT: A retrospective multicenter study. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021;2021:6674471. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6674471>
- 52)Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Manfrini M, et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* [Internet]. 1998;69(3):230–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/17453679809000921>
- 53)Huang Q, Chen C, Lou J, Huang Y, Ren T, Guo W. Development of a nomogram for predicting the efficacy of preoperative chemotherapy in osteosarcoma. *Int J Gen Med* [Internet]. 2021;14:4819–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S328991>
- 54)Luo Z, Liu R, Li J, Li Y, Shen X. Machine-learning-based on multimodality radiomics analysis for the Preoperative Prediction for local relapse in osteosarcoma [Internet]. *Research Square*. 2024. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-3851721/v1>
- 55)Karalexi MA, Markozannes G, Tagkas CF, Katsimpris A, Tseretopoulou X, Tsilidis KK, et al. Nutritional status at diagnosis as predictor of survival from childhood cancer: A review of the literature. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 6 de marzo de 2025];12(10):2357. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/10/2357>
- 56)Guzmán-León AE, Gallegos-Castorena S, Romo-Rubio H, Casillas-Toral E, Lopez-Teros V, Stein K. Nutritional status at diagnosis and its relationship with survival and relapse in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *BMC Cancer* [Internet]. 2025;25(1):325. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-025-13729-5>
- 57)Panigrahi G, Ambis S. How comorbidities shape cancer biology and survival. *Trends Cancer* [Internet]. 2021;7(6):488–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trecan.2020.12.010>

- 58)Shan H-J, Gu W-X, Duan G, Chen H-L. Fat mass and obesity associated (FTO)-mediated N6-methyladenosine modification of Krüppel-like factor 3 (KLF3) promotes osteosarcoma progression. Bioengineered [Internet]. 2022;13(4):8038–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21655979.2022.2051785>
- 59)Ma C, Yu R, Li J, Guo J, Xu J, Wang X, et al. Preoperative prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index predict survival outcomes in osteosarcoma: A comparison between young and elderly patients. J Surg Oncol [Internet]. 2022;125(4):754–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jso.26757>