



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS HIDALGO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”**

***“OSTEOSARCOMA,
EXPERIENCIA Y ELABORACIÓN DE ESTRATEGIAS ACTUALES DE
MEJORÍA EN SU TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA”***

TESIS

**PARA OBTENER
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MÉDICA**

**PRESENTA
DR EDMAR MIGUEL ARROYO HINOJOSA**

**TUTOR: DRA SILVIA CHAVEZ GALLEGOS
ASESOR: JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO**

MORELIA MICHOACAN DICIEMBRE 2010



INDICE

I.	INTRODUCCION.....	2
II.	ANTECEDENTES.....	4
III.	JUSTIFICACIÓN.....	6
IV.	PROBLEMA.....	7
V.	OBJETIVOS.....	8
VI.	MARCO TEÓRICO.....	9
VII.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	23
VIII.	RESULTADOS.....	30
IX.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	32
X.	CONCLUSIONES.....	35
XI.	RECOMENDACIONES.....	36
XII.	BIBLIOGRAFIA.....	37
XIII.	ANEXOS.....	39

I. Introducción

Los tumores óseos malignos primarios son pocos comunes en la infancia. Tienen una incidencia anual de 5.6/ millón en niños de raza blanca y de 4.8/ millón en niños de raza negra.

El osteosarcoma es un tumor maligno primario del hueso que representa alrededor del 1% de las neoplasias malignas en Estados Unidos. En México se presenta entre 0.06% y el 0.8% en varones entre el 0.3% y el 0.4% en mujeres.

En el ámbito pediátrico constituye alrededor del 4% de las neoplasias infantiles. Ocurre en los grupos etéreos y representa la neoplasia maligna más frecuente de hueso en los adolescentes.

El osteosarcoma, es el tumor ósea maligno más frecuente, es extremadamente raro antes de los 5 años de edad y se estiman 6-8 casos nuevos por año en un millón de sujetos menores de 15 años, siendo el sexo masculino el más afectado (1).

Constituye el 5% de todos los tumores sólidos en la edad pediátrica y representa el 60% de los tumores óseos, siendo más frecuente en la segunda década de la vida, y adultos jóvenes (13).

El osteosarcoma se define como un tumor maligno primario del hueso, cuyas células producen osteoide. Se distinguen los siguientes tipos histológicos: El Sarcoma Osteogénico, Sarcoma Osteogénico-Osteoblástico (forma mixta),

Sarcoma Condrolástico, Osteosarcoma Anaplásico (Telangiectásico, el de Células Polimorfas, Células Gigantes y Células Fusiformes) (14)

En el Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos” se cuenta con el servicio de Hemato-Oncología, lo que ha permitido un mejor abordaje de los niños afectados con esta entidad clínica. Además se dispone del personal médico especializado, enfermeras (os) y auxiliares, psicóloga, trabajadora social, los que enfrentan a diario la tarea de brindar una atención integral para mejorar la calidad de vida de los pacientes y el apoyo necesario a los familiares.

El protocolo que se utiliza actualmente para el tratamiento del osteosarcoma se divide en dos fases: Quimioterapia Pre y Post-operatoria, tomando en cuenta que casi todos los pacientes pueden tener metástasis microscópicas a nivel pulmonar al momento del diagnóstico.

La quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en una parte fundamental del tratamiento, ya que aporta al cirujano información muy valiosa sobre respuesta tumoral, pronóstico y sobrevida. De la experiencia acumulada en los últimos años, el trato combinado de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, se ha convertido en el tratamiento estándar, ya que impacta el incremento en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.

El propósito del presente estudio, fue examinar desde el pasado, la experiencia de la institución en el tratamiento de este tipo de neoplasias. En el presente estudio se evaluará la efectividad del protocolo tratamiento en los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma en el periodo comprendido de Enero 1997 a noviembre 2008.

II. ANTECEDENTES

A principios de los años 70 la probabilidad de curación del osteosarcoma no era superior al 20%, siendo la cirugía radical la única arma terapéutica.

La causa habitual de muerte son las metástasis pulmonares, que aparecen en los dos primeros años en los pacientes que no tenían metástasis evidente al momento del diagnóstico, lo que se explica a la existencia de micro metástasis presentes hasta en el 85-90% de los casos.

En nuestra institución la causa más frecuente de muerte por esta neoplasia son las de origen infeccioso y el progreso de la enfermedad sobre todo en los pacientes captados en etapas avanzadas, lo que ocasiona una pobre respuesta a la quimioterapia utilizada.

En un estudio aleatorio con casos controles efectuado por el Pediatric Oncology Group se comparó la respuesta a la administración de quimioterapia múltiple (metotrexate en dosis altas, cisplatino, doxorrubicina, bleomicina, citoxan y dactinomicina) con la cirugía exclusiva. Los resultados indicaron que el tratamiento post-operatorio de elección para el osteosarcoma es una quimioterapia combinada intensiva, que logra una supervivencia sin signos de enfermedad del 80% frente a un 20% con solo la cirugía sobre todo por que esta neoplasia es muy resistente a la radioterapia.

El progreso que se ha visto en los últimos años en relación al abordaje y tratamiento (poliquimioterapia) de esta neoplasia no sólo ha incrementado la

sobrevida de los pacientes a 5 años en más del 70%, si no que el preservar la extremidad afectada es ya una realidad en más del 50% de los casos.

En Estados Unidos de Norte América, estudios recientes indican que la sobrevida a los 2 años puede llegar al 40 – 50%. El efecto de la quimioterapia adyuvante en esta mejoría es controversial. El grupo Sudoeste reporta que la sobrevida a 2 años ha mejorado de un 23 a 40% entre 1948 – 1974. La Clínica de Mayo reporta una sobrevida a los 2 años en el 50% de los pacientes tratados con cirugía.

Se han utilizado una gran cantidad de esquemas de quimioterapia (metotrexate a dosis altas, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, cisplatino) con resultados semejantes en cuanto a la sobrevida. Reportes recientes del Hospital Memorial y del M.D. Anderson indican que la quimioterapia preoperatoria mejora la sobrevida libre de enfermedad. En un estudio hecho en América del Sur se administró quimioterapia post-operatoria con Adriamicina y Cisplatino (CCDP) con una sobrevida de 2 años del 46%. En Costa Rica se trataron 7 niños con Adriamicina intra-arterial pre-operatoria y salvamento del miembro, sobreviviendo 5 de estos pacientes de 48 a 60 meses.

En nuestra institución no existen estudios previos relacionados a la evaluación de la efectividad del protocolo de tratamiento que se utiliza en los pacientes con osteosarcoma.

III. JUSTIFICACIÓN

Es importante conocer la eficacia que ha tenido en los niños con osteosarcoma de Michoacán incluidos en el programa de gratuidad, debido a que nos proporcionará un panorama acerca de la efectividad del diagnóstico, sobrevida, recaída, abandonos y muertes que antes no se tenía, esperando una mejoría significativa tanto de la calidad del servicio de salud y elaboración protocolizada del tratamiento integral de los niños con dicha enfermedad.

La presente investigación pretende evaluar la efectividad del protocolo de tratamiento en osteosarcoma utilizado en el Hospital Infantil de Morelia, de tal forma que los resultados que se obtengan contribuyan a fomentar el intercambio de conocimientos y tecnología que ayuden a mejorar los resultados obtenidos en el manejo de esta patología en la búsqueda de una mayor sobrevida y por consiguiente una mejor calidad de vida de los afectados por esta neoplasia.

IV. PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad del protocolo de tratamiento utilizado en osteosarcoma en el servicio de Hemato- Oncología del Hospital Infantil de Morelia, en el periodo comprendido de enero 1997 a noviembre del 2008?

V. OBJETIVOS

GENERALES:

A. Conocer la experiencia de los últimos años en el tratamiento del osteosarcoma con un esquema intensivo de quimioterapia.

B. Determinar la efectividad del protocolo de tratamiento utilizado para el osteosarcoma en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos”, en el periodo comprendido de Enero 1997 a Diciembre del 2002.

ESPECIFICOS:

1. Describir las características generales de los pacientes con osteosarcoma
2. Describir la localización primaria y presentación histológica más frecuente del osteosarcoma en los pacientes estudiados.
3. Determinar la situación actual de los pacientes con osteosarcoma
4. Conocer la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma al momento del estudio.

VI. MARCO TEÓRICO

El osteosarcoma es una neoplasia maligna primaria del hueso, que se deriva del mesénquima y que produce de forma característica tejido osteoide o hueso inmaduro.

Su frecuencia máxima de presentación es la segunda década de la vida y la afectación predominante de la metáfisis sugiere una de las teorías de génesis de este tumor a nivel de áreas de rápido crecimiento óseo (1,6,21)

Un factor causal bien comprobado en el desarrollo del osteosarcoma es la exposición a la radiación señalándose como la segunda neoplasia en pacientes tratados con radioterapia y/o agentes alquilantes. La incidencia aumenta notablemente en niños sobrevivientes afectados con retinoblastoma, y en la forma hereditaria de esta enfermedad debido a que son comunes las mutaciones de la línea germinal del gen relacionado con el retinoblastoma (Rb). También se describe al osteosarcoma asociado a otras patologías como la Osteomielitis Crónica, Displasia Fibrosa, Infarto Óseo, Enfermedad de Paget, Hemangiomas (síndrome de Mafucci), Exostosis Hereditaria, Osteogénesis Imperfecta y el Osteocondroma solitario o múltiple.

A veces, el osteosarcoma tiene presentación familiar. También aparece como un tumor secundario en el hueso tratado de los sujetos con Sarcoma de Ewing de prolongada supervivencia; el periodo de latencia oscila entre 4 y más de 20 años.

Clasificación Histopatológica

El diagnóstico histopatológico está basado en la presencia de estroma sarcomatoso francamente maligno con producción de osteoide y hueso. La producción de osteoide es variable no sólo según el subtipo histológico, sino depende del campo del mismo tumor examinado por lo que la revisión del material debe ser meticulosa (14, 21).

El osteosarcoma procede de la célula madre mesenquimatososa, por lo que puede tener diferenciación de las variantes del Sarcoma Osteogénico, del Fibrosarcoma y del Condrosarcoma, que no producen material osteoide. El osteosarcoma clásico se origina dentro del canal medular de la diáfisis y puede abrirse camino en la cortical del hueso de origen para formar una masa de tejido que puede alcanzar un tamaño considerable. El tumor también puede extenderse por la cavidad medular.

Se distinguen las siguientes variantes según la localización ósea:

1. **Osteosarcoma Paraóístico (osteosarcoma yuxtacortical)**. Es un tumor extra-medular localizado, bien diferenciado y de escaso poder metastásico. Con frecuencia, es suficiente la extirpación quirúrgica solamente.

2. Osteosarcoma Perióstico (condrosarcoma yuxtacortical). Lesión igualmente localizada pero más pleomórfica con un comportamiento clínico más agresivo.

3. **Osteosarcoma Telangiectásico.** Es una lesión quística y hemorrágica que en la radiografía no se observa formación de hueso nuevo y puede confundirse con un quiste óseo aneurismático. El pronóstico puede ser malo.

4. Osteosarcoma Esclerosante Multifocal. Tumor que aparece simultáneamente en muchos sitios con predominio de un patrón osteoblástico.

Según el tipo histológico:

1- Osteosarcoma Osteogénico.

2- Osteosarcoma osteoblástico.

3- Osteosarcoma Condrolástico.

4- Osteosarcoma Fibroblástico.

5- Osteosarcoma Osteogénico-Osteoblástico

6- Osteosarcoma Anaplásico

Además del estudio histopatológico que nos da un diagnóstico citomorfológico, es necesario determinar el cariotipo y el índice de marcaje para ADN, aunque la mayoría de los osteosarcomas cursan con aneuploidias y un ADN mayor del 12%.

Manifestaciones Clínicas.

Los signos cardinales de los tumores óseos son el dolor en el sitio de la afectación, con frecuencia después de un traumatismo leve; formación de una masa y fracturas a través de un área de destrucción ósea cortical (2,6,18,19 20)

El sitio primario más frecuente es el fémur distal, tibia proximal (casi la mitad de los osteosarcomas se encuentran alrededor de la rodilla) y húmero proximal; raramente se localiza a nivel maxilar, peroné, cadera, etc.

En etapas avanzadas de la enfermedad se puede presentar limitación funcional del miembro afectado y hasta fractura patológica. En la mayoría de las personas no se identifica enfermedad metastásica clínicamente al momento del diagnóstico, sin embargo, casi todas tienen metástasis microscópicas subclínicas. El sitio más frecuente es a nivel pulmonar hasta en un 90% de los casos y sólo cerca del 20% de los pacientes tendrán metástasis pulmonares clínicamente identificables, sobretodo si se realiza Tomografía Axial computarizada (TAC) de Tórax.

La afectación pulmonar suele ser asintomática al principio, pero cuando el proceso se extiende puede haber dificultad respiratoria, aparecer derrame pleural y neumotórax.

Otros lugares donde se producen metástasis son: Otros huesos, ganglios linfáticos y el SNC.

Diagnóstico.

Un dolor óseo persistente e inexplicable, especialmente si se acompaña de una masa palpable, obliga a efectuar un estudio radiográfico de la extremidad afectada; en la que podemos encontrar varias imágenes que en un momento

determinado nos pueden orientar hacia el diagnóstico pre-patológico, evidenciando la destrucción del patrón trabecular óseo normal, con ausencia de los márgenes que marca el periostio y sin respuesta ósea endosteal (1,6, 12, 14, 21).

Aparece hueso de neo-formación que llega a involucrar a las partes blandas con elevación de la corteza, formando el llamado Triángulo de Codman, que no es exclusivo del osteosarcoma. Con frecuencia se observa una masa de tejidos blandos además de calcificaciones en un patrón radial o en "rayos solares". A pesar de este aspecto radiográfico característico, se requiere de una muestra de tejido para confirmar el diagnóstico. La imagen radiológica del osteosarcoma de localización ósea puede ser osteo-esclerótica en un 45%, osteolítica en un 30% y mixta en el 20% de los pacientes.

Además de la determinación del sitio primario es necesario conocer la extensión del tumor; para ello son de gran utilidad la Gammagrafía ósea, la TAC de toda la extremidad, así como la resonancia magnética (RM), aunque en algunos reportes se da preferencia a esta última sobre la TAC; ya que tiene la ventaja de que además de determinar el margen de extensión y la ausencia o presencia de metástasis intra-medulares aisladas pone en evidencia la presencia de posibles lesiones en otros huesos, situación extremadamente rara ya que el sitio primario de metástasis es el pulmón, refiriéndose incluso la presencia de varias lesiones óseas como presentación de osteosarcoma multicéntrico, más que enfermedad metastásica (10,11)

La radiografía postero anterior y lateral de Tórax siempre es de gran importancia al momento del diagnóstico para descartar o confirmar la presencia de metástasis pulmonares; que pueden estar presentes hasta en un 20% de los pacientes, sin embargo, el error de falsos negativos es de hasta de un 50% comparado con la TAC simple y contrastada del tórax; ya que en un último estudio realizado se demostró que la detección de micro-metástasis es imposible, teniendo en cuenta que el 80% de los pacientes tienen metástasis pulmonares al diagnóstico y sólo se detectó en el 30 % de la población con osteosarcoma.

El diagnóstico definitivo debe confirmarse histológicamente, para lo cual es esencial realizar una biopsia de la lesión. La ubicación de la incisión para la toma de la biopsia de un tumor óseo es de gran importancia. Una incisión mal colocada impide el procedimiento para salvar la extremidad y obligar a una amputación. La biopsia se realiza mejor si la practica el cirujano que realizará el procedimiento definitivo.

Sistema de Estadificación.

Partiendo de la base de que la estadificación de cualquier tumor maligno está dirigida a determinar un pronóstico y por lo tanto plantear un tratamiento más o menos intenso, en el osteosarcoma, hasta el momento, no existe una estadificación que brinde esta utilidad (6).

Etapas del Osteosarcoma

Una vez detectado el osteosarcoma, se deberán hacer exámenes para determinar si las células cancerosas se han diseminado a otras partes del cuerpo. Este proceso se conoce como clasificación por etapas. La mayoría de los pacientes se agrupan dependiendo si el cáncer se halla en una sola parte del cuerpo (enfermedad localizada) o si se ha diseminado de una parte del cuerpo a otra (enfermedad metastásica). El médico necesita saber la localización del cáncer y que tanto se ha diseminado para planear el tratamiento adecuado (6).

Los siguientes grupos se utilizan para el osteosarcoma:

1- Localizado: Las células cancerosas no se han diseminado más allá del hueso o del área de tejido donde se originó. En pacientes jóvenes, la mayoría de los tumores ocurren alrededor de la rodilla.

2- Metastásico: Las células cancerosas se han diseminado del hueso donde se originó a otras partes del cuerpo. El cáncer se disemina a los pulmones con más frecuencia. También puede diseminarse a otras partes del cuerpo.

3- Recurrente: Significa que el cáncer apareció después de haber sido tratado. Puede aparecer en el tejido donde comenzó o en otra región del cuerpo.

Tratamiento.

Una vez que se establece el diagnóstico de osteosarcoma se inicia el tratamiento el cual es multidisciplinario. Más del 70% de los pacientes que se tratan sólo con cirugía desarrollan metástasis pulmonares en los 6 meses siguientes después de efectuado el procedimiento. Esto sugiere que existía enfermedad micro - metastásica al momento del diagnóstico no detectable por rayos X (3, 7, 8, 9, 18,19).

La quimioterapia neo-adyuvante (antes de la cirugía) y adyuvante juega un papel vital. La quimioterapia pre-quirúrgica permite un ataque temprano de la enfermedad micrometastásica y reduce el tamaño del tumor lo que facilita el procedimiento de salvar la extremidad. Este tipo de quimioterapia además permite

una valoración histológica detallada de la respuesta del tumor al

tratamiento. Si hay una mala respuesta histológica se modifica la terapia sobre una base más racional.

Las pruebas con quimioterapia post-quirúrgica (adyuvante) muestran una sobrevida libre de enfermedad de 55 a 85% después de los 3 a 10 años de seguimiento.

La quimioterapia se administra por vía intra-arterial o intravenosa. Los fármacos que tienen eficacia en el tratamiento del osteosarcoma incluyen: doxorrubicina, cisplatino, ifosfamida y metotrexate en dosis altas. En general, se emplea un régimen de varios fármacos.

El protocolo de tratamiento utilizado en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” se divide en 2 fases: (ver anexos) (13,16)

- 1- Pre quirúrgica: incluye tres ciclos: Cisplatino y Adriamicina (semana 1 y 6) Ifosfamida y Etoposide (semana 3). Ambos esquemas se alternan.
- 2- Cirugía: Semana 9. El acto quirúrgico se lleva a cabo aproximadamente a los 3 meses. La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo para el control local de tumor primario. En condiciones especiales se tratará de preservar el miembro afectado, realizando la resección en bloque del tumor y practicando una osteosíntesis con cemento óseo y un clavo de Kunczcher intramedular. Esto debe efectuarse bajo las siguientes condiciones:
 - a) En pacientes con localización en extremidades inferiores, crecimiento

pos puberal y que hayan llegado al 90% del crecimiento estimado para la edad.

- b) En pacientes con el tumor localizado en el húmero proximal.
- c) En pacientes que presenten tumores muy pequeños sin extensión a tejidos blandos
- d) Tumor primario que afecte a un hueso que puede ser resecado totalmente como el peroné.
- e) Si el arteriograma realizado al iniciar la quimioterapia muestra que el tumor no infiltra el paquete neurovascular.
- f) Las limitaciones de la cirugía en los miembros deben ser explicadas al paciente, sus padres y aceptadas por ellos.
- g) En algunos casos pueden realizarse el bloqueo del crecimiento del miembro inferior opuesto, especialmente cuando los límites de crecimiento son los mínimos aceptables
- h) La reconstrucción con injerto óseo autógeno se definirá hasta los 2 años, si no hay recidiva o metástasis.
- i) Será indicación absoluta de amputación la fractura a nivel del tumor (fractura patológica) antes o durante la quimioterapia pre-operatoria.

3- Post-quirúrgica: El tratamiento consiste en aplicar los mismo fármacos por 5 ciclos Ifosfamida y Etoposido (semana 12, 18, 24), Cisplatino y Adriamicina (semana 15 y 21)

En la semana 26 previa evaluación se considera finalizado el tratamiento.

Se deberá establecer un método objetivo para evaluar la respuesta del tumor a la quimioterapia. El método de Huvos, es el que se llevará a efecto (16).

Grados de Respuesta Histológica del tumor (Método de Huvos)

- Grado I: Poco o ningún efecto de la quimioterapia
- Grado II: Respuesta parcial representada por una necrosis al 50%
- Grado III: Necrosis de más del 90% del tumor pero con algunos grupos de células viables
- Grado IV: No se observan células

Lo importante del tratamiento es individualizar al paciente, tomando en cuenta: el sitio primario, metástasis al momento del diagnóstico, edad, función renal y cardiaca, extensión de la enfermedad y, por qué no mencionarlo, los recursos económicos.

El gran error cometido hasta hace algunos años en el osteosarcoma era el vaticinar un esquema como el ideal para todos los pacientes; la individualización de cada paciente en base a la respuesta nos confirma el principio de que el factor pronóstico de mayor importancia en el osteosarcoma es el tratamiento.

El criterio quirúrgico está determinado por:

- 1- Sitio primario
- 2- Extensión Intra-medular de la enfermedad
- 3- Respuesta a la Quimioterapia

La quimioterapia post-quirúrgica suele continuarse hasta que el paciente recibe 1 año de tratamiento. Las recaídas son inusuales después de 3 años y la respuesta histológica a la terapia neoadyuvante es un excelente factor de predicción en la evolución de esta neoplasia. Los pacientes con necrosis tumoral del 90% tienen una sobre vida a largo plazo libre de enfermedad de 70 – 90% (5,15, 17, 20).

Todo paciente según lo normado en el servicio de Hemato-Oncología de nuestro centro al ingresar debe valorarse adecuadamente y de acuerdo a su estado debe manejarse en el nivel de atención correspondiente (Oncología, Cuidados intermedios, Terapia Intensiva). A los pacientes que ameriten o ingresen para recibir quimioterapia se les debe administrar líquidos intravenosos para obtener una buena hidratación (13).

Si el paciente ingresa por fiebre y neutropenia o tiene un cuadro infeccioso deben prescribírselo antimicrobianos de amplio espectro, y si cursa con anemia importante con compromiso hemodinámico transfundirle paquete globular según las normas de transfusiones.

Criterios de Ingreso en el Servicio de Hemato-Oncología

Debe ser hospitalizado todo paciente en que se sospeche el diagnóstico para completar estudios y efectuar biopsia. Además debe ingresarse los pacientes que:

- 1- Sean referidos de otro centro con la sospecha diagnóstica de osteosarcoma.
- 2- Cuando así lo indique cualquier médico de base del hospital, del

departamento de HO el paciente se ingresará directamente al servicio de oncología.

3- Cuando se presenten algunas de las siguientes eventualidad:

- A) Sepsis
- B) Neutropenia febril
- C) Anemia severa que amerite transfusiones
- D) Insuficiencia Respiratoria por compromiso pulmonar

4- Paciente que necesita aplicación de quimioterapia intra-hospitalaria

5- Paciente que va a ser sometido a procedimiento quirúrgico.

Después de la cirugía debe hacerse una rehabilitación esmerada. Es probable que en el post-operatorio los pacientes sufran el dolor del miembro fantasma. Hay que contar con un apoyo psicológico prolongado (13, 21)

La vigilancia del paciente debe llevarse a cabo no sólo por la posibilidad de metástasis pulmonares y/o extra-pulmonares (óseas) sino que también para verificar la calidad de vida de éste.

Se citará al paciente de forma mensual para examen físico completo con los siguientes estudios mensuales durante el primer año: Radiografía de tórax, TAC de pulmón por lo menos dos veces al año, gammagrafía de función renal, hepática, cardíaca y auditiva, así como asesoría psicológica.

Durante el segundo y tercer año la vigilancia se realizará cada 3 meses con los

mismos estudios, siendo el 4to. Y 5to año cada 6 meses.

A pesar que después de los 5 años de vigilancia la posibilidad de recaídas se reduce potencialmente, es necesario continuar con exámenes por lo menos dos veces por año, con un enfoque principal a la calidad de vida.

Pronóstico.

Han sido reportados una infinidad de factores pronósticos, a pesar del valor de alguno de ellos, el principal es el tratamiento, el cual ha influido notablemente en la sobrevida.

A pesar de los avances terapéuticos, el principal impedimento continúa siendo lo avanzado de la enfermedad, no sólo para preservación de la extremidad, sino también para la vida (1, 4).

Dentro de las subvariedades histológicas, la única que mantiene una evolución y respuesta al tratamiento diferente a las demás es la yuxtacortical (paraosteal). La variedad telangiectásica es mencionada como de mal pronóstico por algunos autores, pero no por otros; incluso su marcaje para ADN y cariotipo es similar a las variedades osteoblástica, condroblástica y fibroblástica.

La localización axial del tumor primario marca un impedimento para su resección

quirúrgica completa, pero no así para su respuesta a la quimioterapia; el progreso en las técnicas de resección llevará a mejorar la sobrevida en estos casos (6, 21).

La edad, sexo, talla y valores de fosfatasa alcalina en sangre no son factores pronósticos independientes, a diferencia de la LDH, que si se ha manifestado como factor independiente; valores de esta al momento del diagnóstico altos interfieren en la sobrevida a 4 años en el 36% de los casos, comparado con el 76% de sobrevida de aquellos pacientes que se presentan con cifras normales.

Tras la resección de las metástasis pulmonares se han visto algunos casos con supervivencia prolongada, no así en los casos cuando las metástasis pulmonares son difusas o hay metástasis óseas (4,6)

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

A) Fuente de recolección de la información.

Tomando las características propias del estudio, la fuente de recolección de la información será secundaria: Expedientes clínicos para lo cual se elaboró una ficha estructurada con los datos básicos según las variables del estudio, la que consta de 6 aspectos principales:

- Datos generales
- Diagnóstico histopatológico del Osteosarcoma
- Localización Primaria
- Año del diagnóstico
- Detección de metástasis pulmonar al diagnóstico
- Situación actual del paciente
- Protocolo del tratamiento utilizado (ver anexos)

La información fue recolectada por el autor del estudio.

B) Tiempo de Ejecución del Estudio.

El estudio se llevó a cabo en un periodo de 5 meses partiendo de la planificación hasta la entrega del informe final.

El proceso de recolección de datos se efectuó en 30 días desde la elaboración de la ficha hasta el procesamiento de la información.

c) Tabulación de los Datos

El procesamiento de la información se realizó para un mejor manejo y análisis de la información recolectada, para lo cual se realizó todo un proceso que implicó:

- 1- Codificación de las fichas.
- 2- Introducción de las variables con sus respectivos valores obtenidos en las fichas.
- 3- Obtener frecuencia simple y cruce de variables con sus respectivos porcentajes

Los resultados se presentan en cuadros realizados en el programa Microsoft Excel

VARIABLES DEL ESTUDIO.

Según los objetivos específicos:

- Para el objetivo relacionado a las características generales de los pacientes: Edad, Sexo, Procedencia
- Para el objetivo sobre la localización y tipo histológico del osteosarcoma: Localización primaria, tipo histológico.
- Para el objetivo relacionado a la situación actual del paciente: ausencia de tumor, metástasis pulmonar, recaída, abandono, stop terapia, fallecido
- Para el objetivo relacionado con la sobre vida de los pacientes: Sobrevida libre de enfermedad, Sobre vida Total.

PLAN DE ANÁLISIS

Se obtendrá frecuencia simple de los pacientes con osteosarcoma según:

- 1- Edad
- 2- Sexo
- 3- Procedencia
- 4- Localización Primaria
- 5- Tipo histológico
- 6- Etapa clínica
- 7- Situación actual de los pacientes en estudio
- 8- Situación actual de los pacientes libres de enfermedad
- 9- Sitio de recaída
- 10- Sobre vida total de los pacientes con osteosarcoma
- 11- Sobre vida libre de enfermedad de los pacientes en estudio.

Se obtendrá el siguiente cruce de variables:

- 1- Localización Primaria / Tipo Histológico
- 2- Tipo Histológico / Etapa clínica
- 3- Tipo Histológico/ Remisión Clínica Completa
- 4- Etapa Clínica / Remisión Clínica Completa

Diseño

Es un estudio retrospectivo que analiza los casos de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, del periodo comprendido de enero de 1997 a agosto de 2007, registrados en el archivo clínico del Hospital Infantil de Morelia, tratados con la misma modalidad de procedimiento quimioterápico con o sin preservación de la extremidad. Se detallará la quimioterapia neoadyuvante que se emplea en este servicio.

Criterios de inclusión

1. Pacientes entre 1 a 18 años de edad.
2. Cualquier género
3. Pacientes pediátricos con el diagnóstico de osteosarcoma por el servicio de oncología, después de realizar la revisión de pieza quirúrgica (biopsia)
4. Pacientes que han recibido el esquema establecido de prequimioterapia.

Criterios de exclusión

1. Falta de información en los expedientes de las variables internas
2. Pacientes que abandonaron el tratamiento establecido.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que ingresaron al Servicio de Oncología, las variables consideradas son: edad, sexo, localización del tumor, presencia o no de metástasis, histología y sobrevida. Los pacientes, en su mayoría fueron estudiados con radiografía postero-anterior y lateral de tórax, huesos largos. La ausencia de metástasis se comprobó mediante estudio gammagráfico del esqueleto y tomografía axial computada y dentro de los exámenes de laboratorio se incluyeron deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina y estos se ajustaron a los valores normales según edad y sexo de los pacientes sin quimioterapia administrada. El esquema de la quimioterapia preoperatorio con 3 dosis fue el mismo para los 17 pacientes y consistía de adriamicina mas cisplatino (CDDP) y postoperatorio dependiendo en grado histológico I y II con altas dosis con adriamicina y cisplatino y en grados III y IV con altas dosis de metotrexato (12 gr/m²/do), y según requiriera en recaídas locales (3) no se intensifica dosis se continua el mismo manejo pero por 6 a 12 ciclos más, después de ser observada la respuesta al tratamiento y en caso de metástasis se deja cisplatino solo alternante. Así mismo se utilizará la estadística descriptiva para conocer las frecuencias de presentación por sexo, edad, sitio anatómico del primario, histología y porcentajes de preservación de la extremidad y osteosarcoma metastático al diagnóstico. Análisis de sobrevida en global (pacientes libres de enfermedad fallecidos por complicaciones al tratamiento y los que se registraron como eventos aquellos perdidos en el seguimiento); o libre de enfermedad (desde la fecha del diagnóstico a la primera recaída local o sistémica, así como el evento final y última fecha del seguimiento). Se tomará como tiempo

ceros la fecha del diagnóstico definitivo; así mismo se retoma la clasificación de Rosen para el grado de respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria.

VIII. Resultados:

Entre enero de 1997 y agosto de 2007 se diagnosticaron 22 pacientes menores de 16 años con sarcoma osteogénico, 2 de ellos con falta de información del expediente, 2 que abandonaron el tratamiento y dos que fallecieron en menos de 2 meses de diagnóstico y no completaron la quimioterapia preoperatorio.

Se revisaron los expedientes clínicos de 17 pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de Morelia con diagnóstico de osteosarcoma, desde enero de 1997 a agosto de 2007. Todos ellos presentaban un sarcoma osteogénico de alto grado histológico comprobado por biopsia. Solo 2 pacientes habían recibido tratamiento previamente a su ingreso pues ambos eran prequimioterapias las cuales se completaron y se realizó amputación, posteriormente. En cuanto al género se encontró una relación masculino: femenino de 0.88:1 con 9 mujeres y 8 hombres, la edad al diagnóstico oscilo entre 9 años 3 meses y 15 años 9 meses con una media de 12.6 años. La localización del primario fue en fémur distal, 59%; tibia proximal, 17%; humero proximal, radio distal, peroné proximal y hueso propio de la nariz, 6% respectivamente (tabla 1). La histología de la biopsia inicial mostró un predominio de la variedad convencional osteoblástica en 52%; 3 pacientes registraron histología condroblástica y otros 3 mixta osteoblástica y condroblástica, que representan 18% por grupo. Los valores de fosfatasa alcalina sérica fueron normales en 12 pacientes y elevados en 5 (30%) y los de DHL normales en 10 y elevados en 7 (41%). Al diagnóstico, 12% registro metástasis a nivel pulmonar. Las causas de defunción fueron: toxicidad a la quimioterapia (3) y postoperatorio inmediato (1) y progresión tumoral (1)

Intervención quirúrgica. En 11 pacientes la cirugía fue radical y en 6 fue conservadora, mediante amputación o desarticulación.

Respuesta histológica a la quimioterapia preoperatorio

En 8 pacientes, el grado de respuesta fue calificado como grado I, y en 5 como grado II (necrosis tumoral < 90%) y 4 el grado de necrosis fue superior al 90% (grado III).

Involucro a tejidos blandos

Se realizó una correlación de los tejidos blandos por clínica y patología, al concluir el procedimiento quirúrgico definitivo; se encontró que solo 6 pacientes, de 17, involucraron tejidos blandos.

Supervivencia

Doce de los 17 casos tratados (70%) permanecen vivos y libres de enfermedad, con periodos de observación entre 28 y 120 meses. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 40 meses es del 75%. Para los pacientes con respuesta histológica de grado I – II la probabilidad de SLE es del 66%, frente a un 94% para los casos de respuesta histológica de grado III – IV.

IX. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el estudio se encontró que el grupo etáreo más frecuente fue el de 11 a 15 años, lo que se corresponde con la literatura consultada, donde se menciona que el osteosarcoma es más frecuente en la segunda década de la vida representando el 60% de los tumores óseos en la edad pediátrica.

En relación al sexo se observó un predominio del sexo masculino, con una relación 2:1 lo que se correlaciona con lo encontrado en la literatura, reportándose que este tumor tiene un mayor predominio en los niños, aunque ocurre a edades más tempranas en las niñas por el hecho que estas crecen más pronto.

En cuanto a la zona de procedencia se encontró que la mayoría de los pacientes provenían de la III región, hecho que podría estar determinado por la interacción de factores tales como: mayor número de población y accesibilidad a las unidades de salud.

La localización primaria más frecuente fue a nivel del fémur (tercio distal), lo que se corresponde con la literatura revisada, donde se menciona que esta neoplasia es más frecuente en los sitios de crecimiento rápido, en la metáfisis de los huesos largos localizándose en el 40% de los casos en el tercio distal del fémur, siguiéndole en frecuencia tibia proximal, húmero proximal, fémur medio y proximal.

En relación a la clasificación histológica del osteosarcoma, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con el tipo histológico osteogénico, lo que puede relacionarse al grupo de edad más afectado en este estudio debido a que este tipo histológico es frecuente en la segunda década de la vida.

La etapa clínica en la que se presentaron la mayoría de los niños fue la localizada, situación que puede estar determinada por la captación temprana y oportuna de estos pacientes y al tipo histológico encontrado en la mayoría de ellos ya que el osteosarcoma osteogénico según la literatura consultada es uno de los menos agresivos sobre todo cuando se localiza a nivel paraosteal (extramedular), compuesto por células bien diferenciadas y de escaso poder metastático.

De los pacientes que recayeron el 90% lo hizo a nivel pulmonar, correspondiéndose a lo encontrado en la literatura, donde se hace referencia que el 95% de los pacientes que fallecieron por esta enfermedad tenían al momento de realizar la autopsia afectación pulmonar.

Al analizar la situación actual de los pacientes diagnosticados con osteosarcoma y tratados con el protocolo centroamericano con la particularidad que en nuestro centro se incrementó la dosis proporcionada de CDDP a 150 mg/ASC/(día el 31% se encuentra en stop terapia y el 11% en RCC. Al 18% se le brindó tratamiento paliativo por progreso de la enfermedad y el 13 % había fallecido al momento del estudio, en ambas situaciones puede influir el hecho de que algunos de estos pacientes abandonaron la terapia en una de sus etapas. El rechazo a la amputación y/o lo avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico.

La sobre vida libre de enfermedad fue del 42% y la mayoría de los niños alcanzó esta condición a los 12 meses del diagnóstico. Actualmente 14 se encuentran en stop terapia y 5 en RCC. Aunque algunos autores mencionan que no se conoce todavía la tasa de sobrevida lograda después de una quimioterapia intensiva, en un estudio realizado en América del Sur, se administró quimioterapia post-operatorio con Adriamicina y CDDP con una sobrevida a los 2 años del 46% y en

Costa Rica se trataron 7 niños con adriamicina intraarterial preoperatorio y salvamento del miembro, sobreviviendo 5 de ellos de 48 a 60 meses.

En relación a la etapa clínica según tipo histológico se observó que la mayoría de los pacientes con enfermedad localizada correspondían al osteosarcoma osteogénico, lo que concuerda con la literatura que este tipo histológico es uno de los menos agresivos.

En cuanto a la relación de la etapa clínica según RCC, se encontró que el 73% de los niños se encontraron en etapa temprana y el 25% con enfermedad metastásica, lo que confirma una vez más que la captación oportuna de los pacientes afectados por una enfermedad neoplásica es factor determinante en su evolución y respuesta a la terapia utilizada.

De los pacientes que alcanzaron la RCC (25) según tipo histológico, los 4 pacientes con el tipo fibroblástico tuvieron remisión seguidos de 13 de un total de 22 a los que se diagnóstico con el tipo osteogénico, lo que se corresponde con la literatura revisada, donde se menciona a estos tipos histológicos con menos grado de malignidad e relación a los otros

X. CONCLUSIONES

1. El grupo etario más afectado fue el de 11 a 15 años, siendo el sexo masculino el que predominó con una relación 2:1.
2. El tipo histológicos que predominó fue el osteogénico. Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes tenían enfermedad localizada.
3. La localización primaria a nivel del fémur fue la más frecuente. No se encontró relación entre esta localización con el tipo histológico y/o etapa clínica de la enfermedad. El sitio más frecuente de recaída fue el pulmón.
4. El protocolo de tratamiento utilizado en estos pacientes es eficaz en relación a la supervivencia libre de enfermedad obtenida 42%. A todos los pacientes del estudio se les realizó la amputación de la extremidad afectada y en 5 de ellos se practicó para la resección de las metástasis, la cirugía pulmonar efectuándose en 2 la neumonectomía. Ambos pacientes fallecieron.
5. En la muestra se demostró que la presencia de metástasis y de respuesta histopatológica son los factores pronósticos más importantes.
6. La gran mayoría de los pacientes se encuentra en estadios avanzados; por ello la supervivencia no es alentadora.

XI. RECOMENDACIONES

1. Tener siempre en cuenta el diagnóstico de Osteosarcoma para la captación temprana de pacientes y de esta forma disminuir el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento.
2. Educar a los padres de familia en relación a las características de las enfermedades malignas
3. Diseñar nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con enfermedad avanzada
4. Capacitación constante del personal médico en general en el abordaje y tratamiento de las enfermedades oncológicas para una terapia más oportuna.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Behrman Richard E. Nelson. Tratado de Pediatría. 14va. Edición. Vol I Año 1993. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Cap 17 pag. 1590-1592
- 2) Chanter SK: The dilemma of adjuvant chemotherapy for osteosarcoma, Cancer Clin Trials 3: 29 -36, 1980
- 3) Cortes EP, Holland JF, and Glidewell O.: Amputation and Adriamycin in primary osteosarcoma. Cancer treata rep. 62: 271 – 277, 1978
- 4) Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ: Pronostic Factors in Osteosarcoma: A critical review. J Clin Oncology 12: 423 – 431, 1994
- 5) Dr. Chantal Califa, OS 94_ Essai Randomise Portant Sur la Chimiotherapie Pre-Operatoire des Sarcomes Osteogenes, comparant la reponse histologique aores Methotrexate ahaute dose (HDMTX) associe, sois a la Doxorubicine (ADM), sois a L'Etoposide-Ifosfamide (VP16-IFO)
- 6) Dr. Rivera Luna Roberto. Diagnóstico del Niño Con cáncer. Editorial Mosby /Doyma Libros. Año 1994. Cap. 28 Pag. 257 – 263
- 7) Edmonton JM, Green SJ, Ivins JC, et al: Methotrexate as adjuvant treatment for primary Osteosarcoma. N England J Med 303: 642 – 643, 1980

- 8) Goorin AL, Link M, Jaffe N, Riseborough TR, Watts H, and Abelson HT:
Adjuvant chemotherapy in limb-salvage procedures of osteosarcoma 7-years
experience. Proc. AACR 8 ASCO 21: 472, 1980

- 9) Meyers PA; Hekker G, Healey JH, Huros A, Lane J Marcote R, Applewhite A
Vlami V, Rosen G: Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The
Memorial Sloan Kettering Experience. J Clin Oncology 10: 5, 1992

- 10) Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huros A, Applewhite A, Sum M La Quaglia M:
Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. J
Clin Oncology 11: 449, 1993

- 11) Meyers WH, Malaver MM: Osteosarcoma clinical features and evolving
surgical and Chemotherapeutic strategies. Pediatric Clinical North Am 38: 317, 1991

- 12) National Cancer Institute. Osteosarcoma/ Histiocitoma Fibroso maligno Óseo.

- 13) Normas para el abordaje de las enfermedades hemato-oncológicas
pediátricas. Año 2001. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera Cap. 9, pag 107-
115

- 14) Pizzo PA, Polack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology, J.B
Lippincott Company Philadelphia, First edition 1989

- 15) Pratt CB, Rivera G, Shanks E, et al: Combination chemotherapy for osteosarcoma. *Cancer Treat Rep.* 62: 251 – 257, 1978
- 16) Protocolo Centroamericano de Osteosarcoma en niños menores de 18 años. Departamento de Hemato-Oncología. AHOPCA
- 17) Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JBm et al: Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the children's cancer group. *J Clin Oncology* 15: 76 – 84, 1997
- 18) Sutow WW, Sullivan MP, Fernbac DJ, et al: Adjuvant chemotherapy in primary treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 36: 1598 – 1612, 1975
- 19) Sutow WW, et al: Adjuvant chemotherapy in primary treatment of osteogenic sarcoma. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 36: 1598 – 1602, 1975
- 20) Rosen G, Caparros B, Huvos ACm et al: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of post operative adjuvant chemotherapy based upon the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49: 1221 – 1230, 1982
- 21) William W. Hay, Jr. MD. Diagnóstico y tratamiento pediátricos Décima edición. Editorial el manual moderno. 1999. Cap. 27 pág. 808-809)

XIII. ANEXOS

Tabla 1. Localización del Primario

Sitio anatómico	N	(%)
Fémur distal derecho	8	48
Fémur distal izquierdo	2	11
Tibia proximal izquierda	2	11
Tibia proximal derecha	1	6
Humero proximal izquierdo	1	6
Radio distal derecho	1	6
Humero proximal izquierdo	1	6
Ala nasal izquierda	1	6

Tabla 2. Variedad Histológica

Dx. histopatológico	N	(%)
Osteoblástico	9	52
Condroblástico	3	18
Osteo y condroblástico	3	18
Fibro y condroblástico	1	6
Fibroblástico	1	6

Tabla 3. Estado de la enfermedad al diagnóstico

Enfermedad al diagnóstico	N	(%)
No metastático	15	88%
Metastático	2	12%
Multicéntrico	0	0

**SUPERVIVENCIA EN LOS 17 PACIENTES
INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO**

