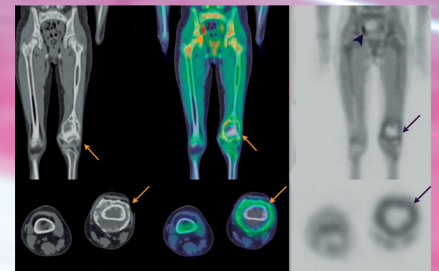
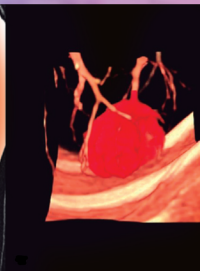
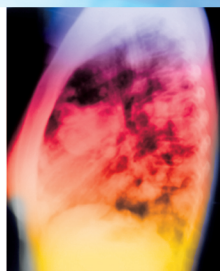
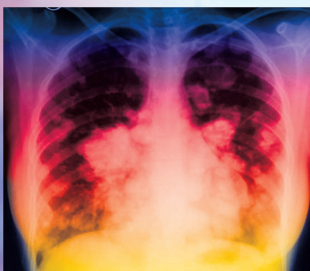
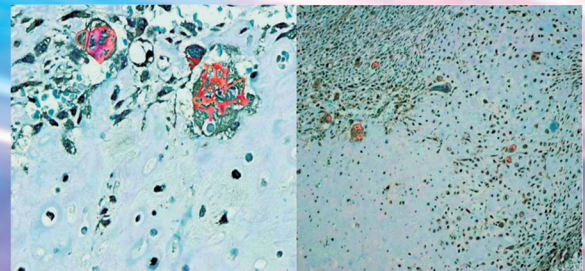
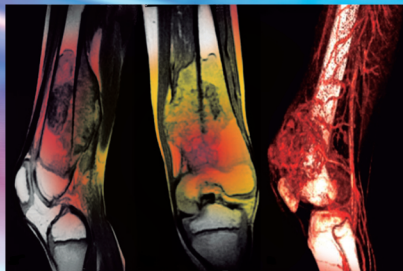
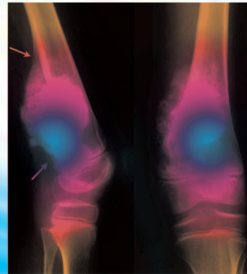
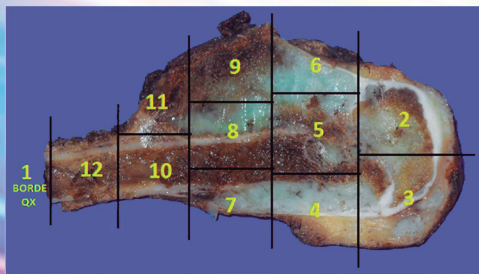
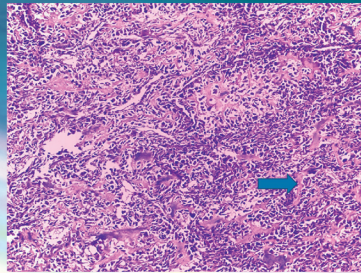


Osteosarcoma

Araceli Castellanos Toledo



Editorial Alfíl

OSTEOSARCOMA

Osteosarcoma

Araceli Castellanos Toledo

Oncóloga Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica,
Instituto Nacional de Pediatría.
Fundadora y Coordinadora General del Grupo Mexicano de Osteosarcoma.
Coordinadora Asociada del Protocolo Técnico Nacional para el
Tratamiento del Osteosarcoma del Seguro Popular.
Coordinadora Institucional del Protocolo de Tratamiento
del Osteosarcoma del Instituto Nacional de Pediatría.

Coautores:

Armando B. Martínez Ávalos

Oncólogo Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica
del Instituto Nacional de Pediatría.
Coordinador del Protocolo Técnico Nacional para el Tratamiento
del Osteosarcoma del Seguro Popular.

Rodolfo R. Rodríguez Jurado

Patólogo Pediatra. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
del Instituto Nacional de Pediatría.
Investigador Asociado en Ciencias Médicas “C”,
Institutos Nacionales de Salud, SS.



**Editorial
Alfil**

Osteosarcoma

Todos los derechos reservados por:

© 2014 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN: 978–607–741–115–4

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Editor:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Revisión técnica:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Dibujos:

Alejandro Rentería

Impreso por:

Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.

Calle 31 de Julio Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma

09310 México, D. F.

Mayo de 2014

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

Dr. Daniel Carrasco Daza†

Patólogo Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría. Jefe del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 8

Dra. Araceli Castellanos Toledo

Oncóloga Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría. Fundadora y Coordinadora General del Grupo Mexicano de Osteosarcoma. Coordinadora Asociada del Protocolo Técnico Nacional para el Tratamiento del Osteosarcoma del Seguro Popular. Coordinadora Institucional del Protocolo de Tratamiento del Osteosarcoma del Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulos 6, 11, 17

Alexander J. Chou, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Weill Cornell Medical College, M9 Unit Physician Leader, Memorial Sloan–Kettering Cancer Center. Training Program Director, Fellowship in Pediatric Hematology/Oncology. Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, Department of Pediatrics. New York, NY, EUA.

Capítulo 14

Dr. Armando De Uña Flores

Radiólogo Pediatra. Adscrito al Departamento de Radiología, Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 4

Dra. Susana Leticia Elizalde Velázquez

Radióloga Pediatra. Subdirectora de Radiodiagnóstico, Hospital Infantil Teletón de Oncología.

Capítulo 4

Ricardo J. Flores, MD

Pediatric Hematology–Oncology. Texas Children’s Cancer and Hematology Centers. Houston, TX, EUA. Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Hematology–Oncology, Baylor College of Medicine.

Capítulo 15

Dr. Ricardo Gómez Martínez

Oncólogo Pediatra, Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.

Capítulo 16

Dr. Daniel Hernández Arrazola

Cirujano Oncólogo Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 9

Dr. Norman Jaffe

Pediatric Oncology Department. MD Anderson Cancer Center/Children’s Cancer Hospital, Houston, TX, EUA.

Prólogo

Dr. Carlos Alberto Leal Cavazos

Oncólogo Pediatra. Jefe de la Clínica de Osteosarcoma, Hospital Infantil Teletón de Oncología.

Capítulo 11

Dr. Pablo Lezama del Valle

Cirujano Pediatra Oncólogo. Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica, Departamento de Cirugía General, Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”, Instituto Nacional de Salud. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Cirugía Oncológica Pediátrica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Capítulo 10

Dr. Aramis López Durán

Cirujano Ortopedista Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Ortopedia, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 9

Dr. Armando Martínez Ávalos

Oncólogo Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica del Instituto Nacional de Pediatría. Coordinador del Protocolo Técnico Nacional para el Tratamiento del Osteosarcoma del Seguro Popular.
Capítulos 5, 7

Dr. José Méndez Venegas

Psicooncólogo Pediatra. Coordinador de Psicooncología, Hospital Infantil Teletón de Oncología. Presidente de la Sociedad Mexicana de Psicooncología.
Capítulo 17

Paul A. Meyers, MD

Professor of Pediatrics, Weill Cornell Medical College. Vice Chair, Department of Pediatrics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, EUA.
Capítulo 14

Héctor L. Monforte Muñoz, MD

Pathologist, Anatomic Pathology Department, Pathology and Laboratory Medicine. All Children's Hospital, Johns Hopkins Medicine. St. Petersburg, FL, EUA.
Capítulo 2

Dr. Daniel Ortiz Morales

Oncólogo Pediatra. Exresidente de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 7

Dr. José Martín Palacios Acosta

Cirujano Oncólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Pediatría. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Cirugía Oncológica Pediátrica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.
Capítulo 9

Dra. Jimena Quinzaños Fresnedo

Especialista en Rehabilitación Neurológica. Maestra en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Rehabilitación.
Capítulo 17

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Patóloga Pediatra. Jefe del Servicio de Patología Post-mortem, Departamento de Patología. Vocal Suplente

del Comité de Mortalidad, Instituto Nacional de Pediatría. Investigador del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II. Profesora de la Asignatura de Patología Pediátrica de la UNAM. Profesora de medio tiempo en la Maestría en Rehabilitación Neurológica de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, D. F.
Capítulo 8

Carlos Rodríguez Galindo, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School. Pediatric Hematologist/Oncologist, Solid Tumor Center, Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Boston, Children's Hospital Cancer Care. Boston, MA, EUA. Director, Solid Tumor Program. Medical Director, Clinical Translational Investigative Program. Program Leader, Experimental Therapeutic Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School.
Capítulo 13

Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado

Patólogo Pediatra. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Pediatría. Investigador Asociado en Ciencias Médicas "C", Institutos Nacionales de Salud, SS.
Capítulo 3

Dra. Lourdes Vega Vega

Oncóloga Pediatra. Directora Médica, Hospital Infantil Teletón de Oncología.
Capítulo 12

Lisa L. Wang, MD

Pediatric Hematology-Oncology. Texas Children's Cancer and Hematology Centers, Houston, TX, EUA. Director, Bone Tumor Program and Clinical Leader, Musculoskeletal Tumor Clinic, Texas Children's Cancer Center. Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Hematology-Oncology, Baylor College of Medicine. Member of the Children's Oncology Group, Bone Tumor Committee. Principal Investigator for EURAMOS Protocol.
Capítulo 15

Dra. Marta Zapata Tarrés

Oncóloga Pediatra. Doctora en Ciencias Médicas. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 1

Contenido

	Prólogo	IX
	<i>Norman Jaffe</i>	
Capítulo 1.	Epidemiología y biología	1
	<i>Marta Zapata Tarrés</i>	
Capítulo 2.	Patología molecular en el osteosarcoma	11
	<i>Héctor L. Monforte Muñoz</i>	
Capítulo 3.	Diagnóstico morfológico y clasificación del osteosarcoma	25
	<i>Rodolfo Rodríguez Jurado</i>	
Capítulo 4.	Diagnóstico por imagen del osteosarcoma	35
	<i>Susana Leticia Elizalde Velázquez, Armando De Uña Flores</i>	
Capítulo 5.	Osteosarcoma en el preadolescente	57
	<i>Armando Martínez Ávalos</i>	
Capítulo 6.	Osteosarcoma en el adolescente y en el adulto joven	65
	<i>Araceli Castellanos Toledo</i>	
Capítulo 7.	Evaluación clínica y por imagen de la respuesta del osteosarcoma al tratamiento neoadyuvante	91
	<i>Armando Martínez Ávalos, Daniel Ortiz Morales</i>	
Capítulo 8.	Evaluación anatomopatológica de los osteosarcomas tratados con quimioterapia	101
	<i>Cecilia Ridaura Sanz, Daniel Carrasco Daza</i>	
Capítulo 9.	Aspectos generales y estrategias específicas en el tratamiento quirúrgico del tumor primario en osteosarcoma	111
	<i>José Martín Palacios Acosta, Aramis López Durán, Daniel Hernández Arrazola</i>	
Capítulo 10.	Aspectos quirúrgicos generales y estrategias para mejorar el pronóstico en el tratamiento de las metástasis pulmonares en osteosarcoma	133
	<i>Pablo Lezama del Valle</i>	
Capítulo 11.	Tratamiento del osteosarcoma no metastásico	141
	<i>Carlos Alberto Leal Cavazos, Araceli Castellanos Toledo</i>	
Capítulo 12.	Tratamiento del osteosarcoma metastásico	147
	<i>Lourdes Vega Vega</i>	
Capítulo 13.	Tratamiento del osteosarcoma en recaída	153
	<i>Carlos Rodríguez Galindo</i>	

Capítulo 14. Nuevos fármacos y estado actual de la investigación en el tratamiento del osteosarcoma: nuevas ideas para una vieja enfermedad	161
<i>Alexander J. Chou, Paul A. Meyers</i>	
Capítulo 15. Osteosarcoma secundario	171
<i>Ricardo J. Flores, Lisa L. Wang</i>	
Capítulo 16. Efectos tardíos en supervivientes de osteosarcoma	183
<i>Ricardo Gómez Martínez</i>	
Capítulo 17. Rehabilitación integral del paciente con osteosarcoma	189
<i>José Méndez Venegas, Jimena Quinzaños Fresnedo, Araceli Castellanos Toledo</i>	
Índice alfabético	201

Prólogo

Norman Jaffe

En el último siglo se han logrado avances muy importantes en el tratamiento del osteosarcoma. Estos avances se debieron a la convergencia de descubrimientos en diversas disciplinas encaminados al tratamiento de esta enfermedad. Estas disciplinas fueron muy efectivas al integrarse como estrategias multidisciplinarias. En este prólogo se relatan algunos de los descubrimientos en cirugía, radioterapia y quimioterapia. Se reconocen también otros servicios relacionados, así como las estrategias auxiliares de apoyo.

CIRUGÍA PARA LA ABLACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

En 1879, en Filadelfia, Samuel Gross publicó un artículo titulado “Sarcoma de huesos largos basado en un estudio de ciento sesenta y cinco casos”.¹ Es probable que la mayoría de los casos, si no es que todos, hayan sido de osteosarcoma. Proponía la amputación temprana pese a una mortalidad perioperatoria de 30%. En su experiencia el salvamento de la extremidad daba lugar, irremediablemente, a la recurrencia local, a metástasis a distancia y a la muerte. Pese a este enfoque tan agresivo, no mejoraron las tasas de supervivencia. La amputación se mantuvo como la forma “estándar y aceptada” de tratamiento por los siguientes 60 a 70 años.

Esto dio lugar a percatarse de que ya había micrometástasis pulmonares silenciosas en la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico. Estas metástasis no lograban verse con estudios radiológicos convenciona-

les, sino que aparecían entre seis y nueve meses después de la amputación y eran las responsables del fallecimiento de los enfermos. Así, pese a una presentación local del osteosarcoma, tenía que ser considerado como un padecimiento sistémico que requería un tratamiento también sistémico para ser curado.

En 1895 ocurrió un descubrimiento fundamental, que fue el de los rayos X hecho por Roentgen.² Se usaron para el diagnóstico y tratamiento de los tumores de hueso. Esto dio lugar a perennes discusiones acerca de los sitios óptimos para la ablación del tumor primario, métodos para prevenir la recurrencia local y para mejorar la supervivencia. Las discusiones se centraron sobre todo en los tumores originados en el fémur distal y en la tibia proximal (que son los sitios más comunes de presentación del osteosarcoma).^{3,4}

La incidencia de la recurrencia local se documentó, en general, entre 14 y 16%, y tal vez haya sido mayor debido a las metástasis “no detectadas” y a la diseminación intramedular del tumor no diagnosticada.⁵⁻⁷ Como resultado, la desarticulación o la amputación a través de la articulación proximal al hueso afectado fueron consideradas como el mejor método para el control local. Esto fue desafortunado, ya que la amputación transmedular con un muñón residual extendido mejoraba la restauración funcional, pero al parecer hacía que aumentara el riesgo de falla local.

La revisión de los datos publicados concernientes a la desarticulación y la amputación transmedular en esa etapa reveló tasas de curación similares.⁸ Esta observación, junto con el descubrimiento de quimioterapia efectiva para tratar el osteosarcoma (véase más adelante), llevó al hecho de adoptar a la amputación transmedular como el procedimiento estándar siempre que fuese

posible.^{8,9} La estrategia fue defendida por los descubrimientos emergentes y los avances en la centelleografía ósea y en la tomografía axial computarizada como medios diagnósticos.¹⁰⁻¹² Se aconsejaba que el corte transversal del hueso con tumor se hiciera a 7 cm de la lesión visualizada en la centelleografía o en otros estudios de imagen confiables, y que los bordes libres de tumor se confirmaran en cortes congelados y con legrados. La práctica se mantuvo con el descubrimiento y el uso extendido de la resonancia magnética nuclear.

La administración de quimioterapia fue otro impulso para considerar la resección en bloque y la extirpación local extensa para salvar la extremidad. El salvamento de la extremidad no era un procedimiento nuevo. Ya había sido investigado e intentado antes por cirujanos ortopedistas estadounidenses, sobre todo por Parrish y Pheister.^{3,13} Sin embargo, la recurrencia local era una complicación frecuente que tendía a desalentar su aceptación general. Esta complicación disminuyó de manera espectacular con el uso efectivo de quimioterapia (neoadyuvante) preoperatoria. La implementación de este procedimiento se basaba en el entendimiento de que se lograrían bordes libres de tumor sin sacrificar los principios de la cirugía para el cáncer. La mala cirugía oncológica no podía excusarse en el hecho de que la quimioterapia sería un buen sustituto de una resección quirúrgica incompleta o inadecuada del tumor. A esto le siguieron las mejoras en las prótesis para salvar la extremidad. Se estima que en la actualidad a alrededor de 80% de los pacientes recién diagnosticados se les hace un procedimiento para salvar la extremidad. Así se establecieron los criterios de elegibilidad.

RADIOTERAPIA PARA EL TUMOR PRIMARIO

La aparición constante de metástasis pulmonares tras la resección del tumor primario y los inevitables desenlaces funestos llevaron a los investigadores a mediados del siglo pasado a utilizar la radioterapia para el control local del tumor.¹⁴⁻¹⁶ La intención era evitar que los pacientes con posibilidades de presentar metástasis pulmonares sufriesen mutilaciones innecesarias. Se utilizó una dosis de 7 000 a 8 000 rads con equipo de supervoltaje, y la cirugía ablativa se realizaba de cuatro a seis meses después si no había metástasis. En raros casos se evitaba la cirugía si no surgían metástasis, y el control local era excepcionalmente bueno. Sin embargo, no

siempre se lograba ese control local, y a menudo se requería la amputación como medida paliativa. Invariablemente terminaban por aparecer las metástasis pulmonares sin que se notaran cambios en la tasa de supervivencia.

RADIOTERAPIA PARA METÁSTASIS PULMONARES

En 1962 Francis informó de la desaparición de las metástasis pulmonares en un paciente sometido a radioterapia.¹⁷ Sin embargo, se vio como un caso aislado. D'Angio notó que la radioterapia pulmonar bilateral profiláctica con dosis de 400 a 1 000 rads no era útil para prevenir el desarrollo de metástasis pulmonares.¹⁸ En la Clínica Mayo también se recurrió a la radioterapia pulmonar para destruir las micrometástasis pulmonares, sin que tampoco hubiese cambios en la supervivencia en el largo plazo.¹⁹

INMUNOTERAPIA

Esta estrategia se reconoce como un componente integral del arsenal para destruir tumores microscópicos. Se publicaron varios estudios preliminares que utilizaron esta estrategia en el osteosarcoma; sin embargo, la mayor parte carecieron de información sobre el seguimiento. A la fecha su papel en el tratamiento del osteosarcoma espera más estudio. Morton inició un estudio de inmunización específica con BCG (citado por Friedman y Carter).²⁰ Marsch logró una mejoría temprana en la supervivencia libre de enfermedad y en la mediana del tiempo hasta las metástasis con la inmunoterapia.²¹ Marcove investigó una vacuna de células lisadas para destruir pequeños focos de tumor luego de la extirpación de la mayor parte del tumor. Resultados preliminares indicaron que un número alentador de pacientes seguían sin la enfermedad, comparados con una serie de control y con los pacientes tratados con vacuna de sangre entera.²² Southam investigó tres vacunas obtenidas de un tumor autógeno: homogenado de tumor tratado con luz ultravioleta (vacuna UV), suspensión de células tumorales radiadas con rayos gamma (vacuna gamma) y una suspensión de células radiadas de un cultivo de tejidos (vacuna TC). Los resultados preliminares registraron mejoría en la supervivencia con las vacunas UV

y TC.²³ Fudenberg describió mejoría o estabilización de la enfermedad con factor de transferencia obtenido de linfocitos de donadores cuya sangre mostrara una potente inmunidad mediada por células contra el tumor.²⁴ Strander investigó interferón para la prevención de metástasis pulmonares.²⁵ Sus estudios estimularon que resurgiera el interés ante un posible papel de la inmunoterapia, y en un reciente protocolo de EURAMOS se ha incorporado al interferón (véase más adelante).

QUIMIOTERAPIA

El descubrimiento de agentes quimioterapéuticos efectivos para el osteosarcoma fue un parteaguas en la búsqueda de una cura para esta enfermedad. Antes de la década de 1960 se consideraba que el osteosarcoma era un tumor quimiorresistente. Los agentes utilizados mostraron resultados inconsistentes, mediocres o no confirmados. Fueron la mostaza de L-fenilalanina,^{26,27} mitomicina C,^{28,29} ciclofosfamida³⁰⁻³² y 5-fluorouracilo.³³ Sin embargo, a principios de la década de 1970 se anunció que dos agentes tenían actividad promisorias: doxorubicina y metotrexato en dosis elevadas con rescate con leucovorín.^{34,35} Esto fue seguido del descubrimiento de otros agentes activos. Actualmente se utilizan cuatro tipos de agentes: doxorubicina, metotrexato en dosis elevadas con leucovorín, cis-diaminodicloroplatino II y las oxafosfarinas (ifosfamida o ciclofosfamida).

La doxorubicina se administra como agente único o en esquemas combinados. Los primeros informes de su actividad con dimetiltriaceno imidazol carboxamida (DTIC) produjeron respuestas en 35% a 40% de los pacientes con metástasis pulmonares. Fue un componente fundamental de los esquemas Compadri diseñados por Sutow. Estos esquemas fueron el primer intento racional en utilizar quimioterapia combinada en el osteosarcoma,³⁶ con 41% de supervivencia libre de enfermedad al usarse como tratamiento adjunto después de extirpación del tumor primario.³⁷ La doxorubicina puede potenciar el efecto de la radioterapia.³⁸ También se ha administrado por la vía intraarterial.³⁹ Esta técnica se ve complicada por úlceras en piel, subcutáneas y musculares, por lo que se ha abandonado. Pese a su potencial para causar insuficiencia cardíaca, es un componente integral de la mayor parte de los esquemas quimioterapéuticos para el tratamiento del osteosarcoma.

El metotrexato en dosis elevadas es efectivo para erradicar las metástasis pulmonares y tratar el tumor

primario. Las respuestas de la enfermedad manifiesta varían entre 25 y 30%. Como tratamiento adyuvante solo y combinado con otros agentes ha producido supervivencia libre de enfermedad de 40 a 65%.⁴⁰ Lo óptimo es administrarlo en cursos de cuatro dosis a intervalos de 10 a 14 días. Puede potenciar la acción de la radioterapia sirviendo como adjunto útil como medida paliativa. A diferencia de los demás agentes, es el único fármaco que ha sido objeto de un estudio de asignación aleatoria para comprobar su eficacia contra un agente efectivo (cis-diaminodicloroplatino II).⁴¹

A diferencia de la doxorubicina, la introducción de metotrexato en dosis elevadas para el tratamiento del osteosarcoma se vio envuelta en controversia. Se usaron controles históricos (supervivencia < 10%) para comparar y demostrar su eficacia.⁴² Se señaló que los testigos concurrentes hubiesen sido más precisos.⁴³ El argumento fue defendido con un estudio de la Clínica Mayo que utilizó controles concurrentes para comparar amputación y metotrexato frente a amputación sola. No hubo mejoría con la administración de metotrexato (supervivencia ~ 40% en los dos brazos).⁴⁴ El reporte atrajo la atención con publicaciones que refutaron el papel del tratamiento adyuvante en el osteosarcoma, en especial con metotrexato.^{45,46} La resolución de la controversia llegó finalmente con la publicación de dos estudios en los cuales se confirmó la eficacia del tratamiento adyuvante con controles concurrentes. La supervivencia en los dos estudios que utilizaron quimioterapia adyuvante posoperatoria (metotrexato incluido) fue de ~ 65%; por el contrario, las curvas de los controles concurrentes se superpusieron con las de los controles históricos (supervivencia < 10%).⁴⁷⁻⁴⁹

Los estudios con cis-diaminodicloroplatino II (CDP) se publicaron por primera vez a finales de la década de 1970.^{50,51} Fue efectivo para tratar el tumor primario y las metástasis pulmonares. La tasa de respuesta con la vía intravenosa se aproximó a 30%. Cuando se administró por la vía intraarterial como tratamiento para el tumor primario se obtuvo una tasa de respuesta de 60%.⁵² En combinación con doxorubicina, la tasa de respuesta llegó a 80%.⁴⁸ El CDP por vía intraarterial es un proceso complejo. El procedimiento se efectúa bajo anestesia general o sedación superficial en una sala de radiología. Se pueden obtener resultados similares a los logrados con la vía intraarterial luego de un periodo más prolongado (semanas) a partir de la administración de varios cursos de quimioterapia combinada por la vía intravenosa. En los últimos años se ha desvanecido el entusiasmo inicial por utilizar CDP intraarterial, aunque la estrategia es sobre todo útil para obtener una rápida respuesta en tumores complicados por fracturas patoló-

gicas, o que infiltran o están directamente adyacentes a un haz neurovascular.

A principios de la década de 1960 la ciclofosfamida fue investigada por Pinkel, quien informó de respuesta en un paciente con metástasis pulmonares.³⁰ Sin embargo, la radiografía que mostraba la respuesta señalaba que había lesión pulmonar en un portal de la radiación. Así, es posible que la respuesta haya sido inducida por la administración concurrente o subsiguiente de radioterapia. La ifosfamida se introdujo unos 20 años después. Es un análogo de ciclofosfamida que puede usarse en vez de ésta. Los dos fármacos son metabolizados por acroleína, que puede producir cistitis hemorrágica. Para impedir esta complicación, se administra en forma concurrente mesna, que se une a acroleína. Mesna permite administrar los medicamentos en dosis en extremo elevadas. Como consecuencia, se lograron tasas de respuesta más altas (aproximadas a 40%).^{53,54} La ifosfamida y la ciclofosfamida no tienen resistencia cruzada y pueden ser sustituidas entre sí si falla alguna de las dos. A menudo estos agentes se usan en combinación con etopósido. Cantidades importantes de líquidos intravenosos deben acompañar la administración de estos dos medicamentos como medida adicional para evitar la cistitis hemorrágica. Los agentes son efectivos para tratar las metástasis pulmonares y el tumor primario, y suelen incorporarse en esquemas combinados antes y después de la cirugía.

METÁSTASIS PULMONARES

Ocurre recurrencia pulmonar en 25 a 30% de los pacientes. No se ha establecido una quimioterapia de segunda línea estándar para las metástasis pulmonares. Los pacientes en recaída suelen tratarse con gemcitabina (a menudo combinada con docetaxel). Se ha investigado un número limitado de agentes nuevos en estudios de fases I o II, como cediranib, pero aún queda por determinar su eficacia y su papel en cuanto a la posibilidad de lograr la curación.⁵⁵

La metastasectomía pulmonar sigue siendo la mejor opción terapéutica para la recaída. La estrategia no es nueva. Se implementó hace más de 40 años y tuvo una aceptación creciente.⁵⁶ De 15 a 20% de los pacientes quedan libres de enfermedad, logrando una tasa de curación total de 75 a 85%.⁵⁷ Ante la falta de nuevos agentes quimioterápicos efectivos no ha habido cambios en las cifras de supervivencia en los últimos 35 años.

Una opción para prevenir la aparición de metástasis comenzó con una investigación hace 10 años: el liposoma de muramil tripéptido de fosfatidil etanolamina (L-MTP-PE). Es un compuesto inmunitario capaz de estimular a los macrófagos pulmonares para destruir las metástasis.⁵⁸ Se investigó en un estudio de asignación aleatoria con diseño factorial 2 x 2 en el cual los pacientes fueron asignados, en un inicio, para recibir ifosfamida o ifosfamida más L-MTP-PE como tratamiento preoperatorio.⁵⁷ Los pacientes recibieron también doxorubicina, metotrexato y CDP.⁴⁸ Los que recibieron ifosfamida y L-MTP-PE tuvieron una supervivencia libre de eventos de 72% a los cinco años, en tanto que los que no recibieron L-MTP-PE tuvieron una supervivencia de 64%.⁵⁷ El fármaco está autorizado en Europa y México. Se puede conseguir en forma compasiva como medicamento nuevo en investigación (IND) en EUA.

Se ha investigado al 9NC liposomal como tratamiento inhalado para las metástasis pulmonares en un paciente. La estrategia no logró ninguna respuesta. El *Pediatric Oncology Group* investigó el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF); no logró ningún efecto inmunoestimulante sobre las metástasis pulmonares, lo que pudo haber resultado en un mejor desenlace después de la recaída.^{59,60}

Con el uso de agentes efectivos combinados con diversas estrategias y combinaciones, de 60 a 75% de los pacientes logran supervivencia libre de enfermedad a los cinco años.^{61,62} No ha cambiado este resultado en los últimos 30 años. Para resolver este problema un grupo de estudio multidisciplinario europeo y estadounidense para osteosarcoma se organizó en un proyecto en colaboración: EURAMOS (INT-0133).⁶² Al principio todos los pacientes reciben la misma quimioterapia adyuvante. El estudio está diseñado para determinar si se puede mejorar el pronóstico en los que responden mal al modificar el esquema posoperatorio. Todos los pacientes reciben metotrexato, doxorubicina y cisplatino neoadyuvante. Los que responden mal son asignados en forma aleatoria para recibir el mismo tratamiento previo a la cirugía en el posoperatorio, con o sin ifosfamida y etopósido. Los que responden bien reciben el mismo tratamiento previo a la cirugía en el posoperatorio, pero son asignados para recibir (o no) interferón de mantenimiento o tan sólo "observación."

Por desgracia, los beneficios de la quimioterapia no han sido del todo satisfactorios. Aunque la quimioterapia ha erradicado las metástasis pulmonares o modificado el patrón de aparición en un número importante de pacientes, ha permitido el surgimiento de clonas resistentes en sitios pulmonares y extrapulmonares. Muchos de estos enfermos han tenido complicaciones que re-

quieren medidas paliativas intensivas. La radioterapia, a menudo con metotrexato o CDP, o el uso de samario, han sido útiles como medidas paliativas. Junto con los descubrimientos del último siglo está la introducción de los nuevos antibióticos, nuevos estudios de imagen y mejoras en las prótesis.⁶³ Las muy importantes medidas de sostén han acompañado al descubrimiento de quimioterapias que han mejorado la seguridad de su administración. Estos desarrollos contribuyeron a la esperanza y a nuevas expectativas de los desenlaces.

CONCLUSIÓN

En el último siglo el tratamiento y el desenlace del

osteosarcoma se han modificado de manera espectacular. En tanto en el pasado más de 90% sucumbían a la enfermedad, en la actualidad sobreviven de 75 a 85% de los pacientes. Muchos son tratados con procedimientos para salvar la extremidad.

Estos eventos saludables evolucionaron, en primer lugar, a partir del descubrimiento de agentes quimioterápicos efectivos auxiliados con mejoras paralelas en las disciplinas encargadas de la atención de los pacientes.

Los avances importantes en el osteosarcoma han llegado a un *impasse*. Han sido pocos los avances en cuanto a curación, por lo que se necesitan con urgencia nuevos agentes y estrategias. No obstante, a menudo el desaliento ha acompañado al progreso, y la jornada del siglo pasado ofrece confianza y perspectiva para futuros descubrimientos.

REFERENCIAS

1. **Gross SW:** Sarcomas of the long bones: based on a study of one hundred and sixty five cases. *Am J Med Sci* 1879;8:338–377.
2. **Mould RF:** The early history X-ray diagnosis with emphasis on the contribution of physics. *Phys Med Biol* 1995;40:11741–1787.
3. **Parrish FF:** Treatment of bone tumor by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts of bone. *J Bone Joint Surg* 1879;68A:968–990.
4. **Sweetham RJ, Knowlenden J, Sneddon H:** Bone sarcoma treated by irradiation, amputation, or a combination of the two. *Br Med J* 1997;12:263–267.
5. **Dahlin DC, Coventry MB:** Osteogenic sarcoma: a study of six hundred cases, 1968. *J Bone Joint Surg* 1968;49A:101–110.
6. **Enneking WF, Kagan A:** “Skip” metastases in osteosarcoma. *Cancer* 1968;36:2192–2205.
7. **Lewis RJ, Lotz MP:** Modularly extension of osteosarcoma: implications for rational therapy. *Cancer* 1974;33:371–375.
8. **Watts HG:** Surgical management of malignant bone tumors in children. En: Jaffe N (ed.): *Bone tumors in children*. Littleton, PSG, 1974:131–142.
9. **Rosen G, Jaffe N:** Chemotherapy in malignant spindle tumors of bone. En: Jaffe N (ed.): *Bone tumors in children*. Littleton, PSG, 1974:107–130.
10. **McNeil BJ, Cassady JR, Geiser CF et al.:** Fluorine-18 bone scintigraphy in children with osteosarcoma or Ewing’s sarcoma. *Radiology* 1966;109:627–631.
11. **Heyman S, Trever S:** Scintigraphy in pediatric bone tumors. En: Jaffe N (ed.): *Bone tumors in children*. Littleton, PSG, 1979:107–130.
12. **De Santos LA, Bernadino ME, Murray JA:** Computed tomography on the evaluation of osteosarcoma. Experience with 25 cases. *Am J Roentgenol* 1979;132:535–560.
13. **Phemister DB:** Conservative surgery in the treatment of bone tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1940;70:355–364.
14. **Ferguson AB:** Treatment of osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1940;22:92–96.
15. **Cade S:** Osteogenic sarcoma. A study based on 113 patients. *J R Coll Surg Edinb* 1955;1:79–111.
16. **Lee ES, MacKenzie DH:** Osteosarcoma: a study of the value of preoperative megavoltage radiotherapy. *Br J Surg* 1964;51:252–274.
17. **Francis KC, Hutter RVP, Phillips RK et al.:** *N Engl J Med* 1962;266:694.
18. **De Angio GJ.** Quoted by Kinney RJ in *Semin Oncol* 1:47.
19. **Rab GT, Ivins JC, Childs DS et al.:** Elective whole lung irradiation in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976;38:939–942.
20. **Morton.** Quoted in Friedman M, Carter SK: The therapy of osteosarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;45:482–510.
21. **Marsh B, Flynn L, Enneking W:** Immunologic aspects of osteosarcoma and their application to therapy. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 1972;54(7):1367–1397.
22. **Marcove RC, Mike V, Huvos A et al.:** Vaccine trials in osteogenic sarcoma. A preliminary report. *Cancer* 1973;23:74–80.
23. **Southam CM:** *Front Radiat Ther Oncol* 1972;7:199.
24. **Fudenberg HH:** Dialyzable transfer factoring the treatment of human osteosarcoma: an analytical review. *Ann NY Acad Sci* 1976;255:545–556.
25. **Strander H, Bauer HC, Brosjon R et al.:** Long-term adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma. A pilot study. *Acta Oncol* 1995;34(6):877–880.
26. **Sullivan MP, Sutow WW, Taylor G:** L-phenylalanine mustard as treatment for metastatic osteogenic sarcoma in children. *J Pediatr* 1963;63:227–237.
27. **Sutow WW, Sullivan MP, Wilbur JR et al.:** The study of adjuvant chemotherapy in osteogenic sarcoma. *J Clin Pharmacol* 1975;15:530–533.
28. **Evans AE:** Mitomycin C. *Cancer Chemother Rep* 1961;161–9.

29. **Jaffe N, Traggis D, Enríquez C:** Evaluation of mitomycin C (NSC-26980), phenylalanine mustard (NSC-16210) and vincristine (NSC-6757) in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Rep* 1971;55:181-191.
30. **Pinkel D:** Cyclophosphamide in children with cancer. *Cancer* 1962;15:42-49.
31. **Finkelstein JZ, Hittle RE, Hammond CD:** Evaluation of a high-dose cyclophosphamide regimen in childhood tumors. *Cancer* 1969;23:1239.
32. **Haggard M:** Cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of children with malignant neoplasms. *Cancer Chemother Rep* 1967;51:403-405.
33. **Groesbeck H, Budmore J:** Evaluation of 5-fluorouracil (5-FU) in surgical practice. *Am Surg* 1963;29:683-691.
34. **Bonnadonna G, Moonfardi S, De Lena M et al.:** Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC/123127). *Cancer Res* 1970;30:2527-2582.
35. **Jaffe N:** Recent advances in the chemotherapy of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972;30:1627-1631.
36. **Sutow WW:** Combination chemotherapy with adriamycin (NSC-123127) in primary treatment of osteogenic sarcoma. Part III. *Cancer Chemotherapy Reports* 1975;6:315-331.
37. **Herson J, Sutow WW, Elder K et al.:** Adjuvant chemotherapy in non metastatic osteosarcoma: a Southwest Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 1980;8(4):343-352.
38. **Cassady JR, Richter NP, Piro AJ et al.:** Radiation adriamycin interaction—preliminary clinical observations. *Cancer* 1975;36:946-949.
39. **Eilber FR, Grant T, Morton C:** Adjuvant chemotherapy of osteosarcoma: preoperative treatment. *Cancer Treat Rep* 1978;62:213-216.
40. **Goorin AM, Delorey M, Gelber RD et al.:** The Dana Farber Cancer Institute/The Children's Hospital Adjuvant Chemotherapy Trials for Osteosarcoma: three sequential studies. *Cancer Treatment Symposium* 1985;3:155-159.
41. **Van Dalen EC, van As JW, de Camargo B:** Methotrexate for high-grade osteosarcoma in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006325.
42. **Jaffe N, Frei E III, Traggis D, Bishop Y:** Adjuvant methotrexate and citrovorin factor in osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974;291:994-997.
43. **Lang EB, Levin AS:** Is it ethical not to conduct a prospectively controlled trial of adjuvant chemotherapy in osteosarcoma? *Cancer Chemo Treat Rep* 1982;66:1699-1704.
44. **Edmonson JH, Green SJ, Ivins JC et al.:** A controlled pilot study of high-dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1984;2:152-156.
45. **Carter SK:** Adjuvant chemotherapy in osteogenic sarcoma. The triumph that isn't? *J Clin Oncol* 1984;2:147-148.
46. **Link MP, Vieti JJ:** Reply: Role of chemotherapy in the treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1983;67:744-745.
47. **Link MP, Goorin AM, Miser A et al.:** The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-1606.
48. **Eilber FR, Douglass HI Jr, Mendel ER et al.:** Adjuvant adriamycin and cisplatin in newly-diagnosed nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 1986;4:353-362.
49. **Baum E, Greenberg L, Gaynon P et al.:** Use of cis-diamminedichloroplatinum-II (CDDP) in osteogenic sarcoma in children (Abstract C-315). *Proc AACR-ASCO* 1978;19:385.
50. **Nitschke R, Starling KA, Vats T et al.:** Cis-diamminedichloroplatinum II (NSC119875). En: Childhood malignancies. A Southwest Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 1978;4:127-132.
51. **Jaffe N, Raymond AK, Ayala A et al.:** Effect of cumulative courses of intra arterial cis-diamminedichloroplatinun II on the primary tumor in osteosarcoma. *Cancer* 1989;63:63-67.
52. **Antman KH, Montella D, Rosenbaum C et al.:** Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:499-504.
53. **Harris MB, Cantor AB, Goorin AM:** Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 2002;20:426-433.
54. **Fox E, Aplenc R, Bagatell R, Chum MK, Dombi E et al.:** A phase I trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:5174-5181.
55. **Beattie EJ Jr, Martini N, Rosen G:** The management of pulmonary metastases in children with osteogenic sarcoma with surgical resection combined with chemotherapy. *Cancer* 1975;35(3):618-621.
56. **Harting MT, Blakely ML, Jaffe N et al.:** Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41(10):194-199.
57. **Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M et al.:** Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005;26(18):2004-2011.
58. **Kleinerman E, Jaffe N:** 2007. Unpublished data.
59. **Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY, Hawkins DS, Krailo MD et al.:** *Inhaled GM-CSF for first pulmonary recurrence of osteosarcoma; immunologic and surgical findings.* CTOS, Nov 2010, Abstr 54-830406.
60. **Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N:** Pediatr osteosarcoma: therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990;8(12):1988-1997.
61. **Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M et al.:** Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
62. The European and American Osteosarcoma Study Group: *The EURAMOS I Trial, 2006.* <http://www.euramos.org>.
63. **McCarten KM, Jaffe N, Kirkpatrick JA:** The changing radiographic appearance of osteogenic sarcoma. *Ann Radiol* 1980;23:203-208.

Epidemiología y biología

Marta Zapata Tarrés

Los tumores óseos malignos representan entre 2 y 4% de los tumores malignos en las personas menores de 14 años de edad. En los adolescentes entre 15 y 19 años de edad se refiere una proporción de 6.7%. En EUA la incidencia anual es de 8.7 casos por millón en personas menores de 20 años de edad.

Los dos tipos más frecuentes son el osteosarcoma (56%) y el sarcoma de Ewing (34%). El osteosarcoma (OS) se deriva de las células mesenquimales primitivas formadoras de hueso, siendo la neoplasia más frecuente.¹ En EUA el OS se encuentra en octavo lugar de las neoplasias malignas en pediatría. Hasta 60% de los casos de OS se presentarán antes de los 25 años de edad.

En una cita del Dr. Stanford Cade, en 1955, acerca del cuidado de los niños con OS, la frustración de ese tiempo se resume de esta manera: “Señores: si los operamos mueren, si no los operamos mueren. Esta reunión debería terminar rezando”. Desde 1955 el conocimiento de esta enfermedad ha aumentado y ha permitido conocer qué individuos tienen más riesgo de desarrollarla. Algunos marcadores han ayudado a clasificar a los pacientes e incluso a establecer terapias dirigidas.

EPIDEMIOLOGÍA

El OS es el tumor óseo maligno más frecuente durante la infancia. En EUA se refiere que ocupa 55% de todos los tumores malignos de hueso.² El OS tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia en la adolescencia y otro después de los 60 años de edad. El primer

pico parece estar relacionado con el periodo de crecimiento de la adolescencia y el segundo con la presencia de neoplasias secundarias, sobre todo enfermedad de Paget.

Incidencia

Existen diferencias en cuanto a la incidencia reportada en el mundo. En promedio se refiere una incidencia de entre 0.2 y 0.6 casos por cada 100 000 personas. La incidencia para todas las razas y ambos sexos en el grupo de 0 a 14 años de edad es de 4 (3.5 a 4.6), mientras que en el grupo de 0 a 19 años es de 5 (4.6 a 5.6) por cada millón de personas al año.³ Se ha observado que existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica.⁴ En los países asiáticos se han reportado tasas más bajas que en los países occidentales; asimismo, se ha observado que los japoneses que viven en Hawaii tienen tasas de OS de hasta 1.1 casos por cada 100 000 personas. Esto sugiere que los migrantes japoneses pudieran tener hábitos occidentales que elevan el riesgo de presentar este tumor, en relación con factores ambientales o estilos de vida.⁵

En 2012 en Tailandia se reportaron 3.1 casos por cada millón de menores de 19 años de edad.⁶ En 1987 se publicaron las incidencias de cáncer en el mundo, en las que se describe que en España, EUA y América Latina existe una incidencia elevada. En América Latina se describe una incidencia mayor en los niños menores de 13 años de edad, en comparación con otros países. En ese estudio también se reportó que en los países asiáticos la incidencia es baja.⁷

En años recientes se ha referido que la incidencia en pacientes más jóvenes ha ido aumentando —dichas referencias son americanas y europeas.^{8,9}

En México existen pocas publicaciones relacionadas con la incidencia de OS. Se menciona que la proporción de tumores malignos en México en los pacientes del Seguro Popular entre 2006 y 2009 fue de 5.7%. Se han reportado diferencias significativas entre las regiones geográficas.

En el oeste, el noroeste y el centro del país la proporción es cercana a 5%, mientras que en el este es de 11% y en el sursureste es de 6.5%.¹⁰

Sexo

En general el OS es dos veces más frecuente en los niños que en las niñas. En los pacientes menores de 15 años de edad la proporción es similar entre los dos sexos.³

En Italia se han reportado hasta 1.4 casos por cada 100 000 mujeres, cifra que constituye una tasa elevada para lo reportado en otros sitios del mundo.

Raza

Es más frecuente en la raza negra y en las personas hispanas que en la raza blanca. La incidencia por raza reportada implica 6.8/año/millón en la raza negra, 6.5/año/millón en la raza hispana y 4.6/año/millón en la raza caucásica. El OS en la vejez es más frecuente en la raza blanca.³

Sitios anatómicos

El OS se presenta con más frecuencia en los huesos largos inferiores. Los sitios más frecuentes son el fémur (con 42%, de los cuales 75% ocurren en el tercio distal), la tibia (con 19%, de los cuales 80% se presentan en el tercio proximal) y el húmero (con 10%, de los cuales 90% ocurren en el tercio proximal). Otros sitios son la mandíbula (8%) y la pelvis (8%).

Esta distribución no varía con la raza ni con el sexo. Existen reportes que sugieren que el OS de mandíbula es más frecuente en la raza negra que en la raza blanca. Asimismo, existe información que sugiere que los OS de parrilla costal y huesos largos de las extremidades superiores son más frecuentes en pacientes del sexo femenino.

El OS de vértebras, pelvis y mandíbula se presenta con menos frecuencia en el sexo femenino. El OS de mandíbula es poco común en los niños y se asocia a buen pronóstico.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la etiología del OS; sin embargo, se han descrito algunos factores de riesgo que se correlacionan con su aparición.

Crecimiento

El desarrollo de OS se ha correlacionado con el crecimiento lineal del hueso. Esta asociación se basa en que el OS se presenta con mayor frecuencia en la adolescencia, momento en el que el hueso se encuentra en crecimiento acelerado. Incluso considerando que la pubertad o el pico de este crecimiento es anterior en las niñas, existe una correlación con la presentación del tumor, observándose que en las niñas la edad promedio de presentación es a los 12 años y en los niños es a los 16 años de edad.

Talla alta de los pacientes

Se ha observado que los pacientes con OS son más altos que la población general y que los tumores aparecen en las metáfisis de los huesos. Esta observación se publicó por primera vez en 1967, cuando se describió un estudio de 202 casos y controles, en los que la estatura resultó un factor de riesgo.¹¹ Los análisis posteriores, más estrictos en cuanto a la medición de los pacientes, demostraron en estudios de casos y controles que los controles se encontraban por arriba del percentil 90 de talla.¹² Existen estudios donde esta asociación no se confirma. El trabajo con más pacientes es el publicado por Longhi, en el que se incluyen 962 pacientes; en él se observó que la estatura resulta ser un factor de riesgo, pero únicamente en los pacientes menores de 18 años de edad. Finalmente, un metaanálisis que incluyó 1 067 pacientes de cinco estudios publicados y dos en vías de publicación describió que los individuos con talla alta (percentiles 51 al 90) tienen 1.4 veces más riesgo (IC 95% 1.13 a 1.73) de desarrollar OS que la población general y que los muy altos (arriba del percentil 90) tienen un riesgo 2.63 veces mayor (IC 95% 1.98 a 3.49). Estos estudios no han considerado la talla familiar que pudiera influir, ya que biológicamente se considera que la alteración estaría en la velocidad de crecimiento más que en la talla final.

Incluso se ha investigado si la presentación de una talla mayor en el momento del nacimiento pudiera estar relacionada con el desarrollo futuro de OS. Finalmente,

el hecho de que el OS se presente en las razas grandes de perros (gran danés y San Bernardo) se relacionó con esta teoría en algún momento.

Enfermedades óseas

El OS se ha asociado a enfermedades óseas, como displasia fibrosa, infarto óseo, osteocondroma y osteoblastoma.

Influencia hormonal

Existe asociación entre el OS y la acromegalia, enfermedad en la que existe una sobreproducción de la hormona de crecimiento. Dado que este tumor se presenta con mayor frecuencia en la adolescencia, se ha estudiado el papel de las hormonas que se elevan en esta etapa. Unas han sido las hormonas sexuales y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 y 2.¹³

Alto peso al nacer

Se ha estudiado la posible influencia del peso de los niños en el momento de nacer como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. Esta hipótesis es considerada, dado que la insulina y el factor de crecimiento parecido a la insulina son fundamentales en el crecimiento fetal, describiéndose su elevación en algunas neoplasias malignas, como leucemia linfoblástica aguda y tumor de Wilms, y en algunas neoplasias en adultos, como el cáncer de próstata y de mama. En estos estudios el riesgo de desarrollar OS no es significativo, pero existe la posibilidad de que este riesgo no se haya encontrado debido al tamaño de la muestra.¹⁴ En un estudio realizado en 2006 se analizó el papel del peso en el momento de nacer con el riesgo de desarrollar OS. Los recién nacidos con un peso mayor de 4 046 g tienen un discreto riesgo mayor (1.35, IC 95% 1.01 a 1.79) de sufrir OS.¹⁵

Enfermedad de Paget – remodelación ósea

La enfermedad de Paget es un trastorno metabólico del hueso relativamente común en las personas ancianas. Se caracteriza por alteraciones en la remodelación del hueso debidas a anomalías en la regulación funcional de los osteoclastos.¹⁶ Existe el riesgo de una transformación sarcomatosa y una mortalidad elevada. A pesar de que se sabe que en los ancianos la mitad de los casos de OS se asocian a enfermedad de Paget, se desconoce el riesgo de los pacientes con enfermedad de Paget de desarrollar OS, ya que no existen estudios de cohortes que lo sus-

tenten.¹⁷ Este fenómeno pudiera ser trasladado a la adolescencia, en la que el crecimiento tiene vías de señalización compartidas. Estas vías se han descrito en relación con el receptor RANK–NF– κ B. También las mutaciones en SQSTM1 se han relacionado con la enfermedad de Paget familiar y con un mayor riesgo de OS. Las proteínas asociadas a ubiquitinas, como p62, se encuentran en las vías de señalización de RANK–NF– κ B, lo cual promueve la osteoclastogénesis.¹⁸

Factores ambientales

Existen estudios que tienen el objetivo de investigar el papel que desempeña el ambiente en el desarrollo de OS. La mayor parte de estos estudios son de casos y controles, pero tienen la desventaja de mostrar un escaso tamaño de la muestra, considerando que en un millón de individuos únicamente cuatro o cinco desarrollarán OS.

Entre los factores se analizó el impacto que pudiera tener el contenido de flúor en el agua en la presentación de OS, encontrando que parece no influir. Esto se consideró tomando en cuenta que los huesos absorben el flúor, dado que se había observado *in vitro* que era un mitógeno en los osteoblastos. Incluso se ha publicado la asociación entre el consumo de flúor y el OS en el sexo masculino, pero no en el femenino. Toda esta información debe ser considerada con mucha cautela.^{19–21}

Un factor ambiental implicado en el desarrollo del OS es la radiación que se utiliza como tratamiento. Inicialmente se observó en los supervivientes de linfoma de Hodgkin que habían recibido radioterapia.²² Asimismo, se ha descrito en pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron radioterapia.²³ Las dosis de radiación con fines diagnósticos no se han asociado al OS.²⁴

BIOLOGÍA

El OS es un tumor complejo en el que se han descrito diferentes tipos morfológicos; asimismo, se ha observado que existen alteraciones moleculares del ciclo celular, como la regulación, la diferenciación, la transformación oncogénica, la señalización y la transducción. La descripción de la biología del OS ha ido evolucionando de acuerdo con la evolución de la tecnología. Gracias a ello, en el microscopio de luz se describió inicialmente que este tumor, derivado del osteoide, produce hueso, por lo que se observa material cálcico. Se han descrito diferentes patrones histológicos, entre los cuales están el OS convencional y el superficial. El OS con-

vencional se ha dividido en tres grupos: el osteoblástico, que abarca aproximadamente 50%, el condroblástico (25%) y el fibroblástico (25%). La presencia de tejido osteoide en los últimos dos los diferencia del condrosarcoma y del fibrosarcoma. El OS telangiectásico es un subtipo raro de OS de alto grado. El OS superficial se divide en dos: periosteal y parosteal. El periosteal se caracteriza por contener cartílago. El OS de superficie se caracteriza por tener un crecimiento lento, permitiendo que sea tratado de manera conservadora.²⁵ Cuando surgió la inmunohistoquímica fue posible describir de manera más detallada las características de este tumor.

La búsqueda de marcadores y vías de señalización es de interés en la actualidad, ya que tiene fines de diagnóstico, de pronóstico y de terapéutica. Hay moléculas relacionadas con la inmunología, la genética, la proteómica, el estudio de células madre tumorales y la investigación traslacional con la biología del OS en perros o líneas celulares. Existen algunos estudios descriptivos y otros con fines de pronóstico.

La molécula CADM1 es una molécula de adhesión, miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que permite identificar células de OS. Se comparó la positividad de esta molécula en tumores de tejidos blandos, tejido óseo sano y OS, encontrando positividad en más de 98% de los OS, a diferencia de 13 y 0%, respectivamente.²⁶

En estudios clínicos se ha observado que el uso de interferón (INF) α -2b después de la quimioterapia tiene un efecto positivo en el pronóstico. El INF- α ha mostrado efectividad en varios tumores, por lo que se ha postulado un posible efecto antiproliferativo en modelos murinos, así como un efecto inmunoestimulador para eliminación de células malignas.

El INF se une a dos subunidades del receptor de IFN tipo I, aunque el mecanismo específico se desconoce en el OS. Existe algún fenómeno inmunitario natural o fomentado por fármacos que seguramente está implicado en la fisiopatología de este tumor y también pudiera ser un blanco terapéutico.²⁷

Desde el punto de vista genómico, el OS es aneuploide —con cariotipos caóticos— y carece de rearrreglos genéticos característicos, como la mayoría de los sarcomas. Desde el punto de vista genético, el perfil molecular del OS ha ayudado a esclarecer algunas disrupciones moleculares, como el gen supresor de tumor RB1 en el retinoblastoma y el P53 en el síndrome de Li-Fraumeni. Recientemente se comenzó a estudiar el perfil del OS a través de la comparación de rearrreglos por hibridización genómica.²⁸⁻³⁰

La descripción de los perfiles moleculares del OS tiene el objetivo de caracterizar estos tumores para identi-

ficar marcadores predictivos de respuesta a la quimioterapia y de quimiorresistencia, así como para encontrar blancos moleculares que en un futuro constituyan herramientas terapéuticas. A finales de 2012 el *Children's Oncology Group* diseñó varios ensayos clínicos, en los cuales se incluyeron los blancos terapéuticos, como IGF-1R, mTOR, RANKL y GD2.³¹

Se han realizado varios estudios de proteómica con el objetivo de diferenciar los OS en diferentes grados de malignidad de acuerdo con su comportamiento clínico y su quimiorresistencia. El estudio de la proteómica pretende de una manera más realista predecir los cambios postranscripcionales de los genes detectados por secuenciación, inmunohistoquímica o expresión de RNAm, analizando las proteínas. Debido a la heterogeneidad del OS es necesario emplear tecnologías, como microarreglos CGH o microarreglos con DNA complementario. En el futuro se pretende realizar estudios comprensivos, en los cuales se integren la transcriptómica y la proteómica. En 2012 Suehara publicó la revisión de 30 artículos en los que se describen biomarcadores en OS a partir de un abordaje proteómico. La mayoría de esos trabajos comparan los biomarcadores de acuerdo con el concepto de “buen respondedor” vs. “mal respondedor” a la quimioterapia. Gracias a ello algunas proteínas, como la proteína SA, la proteína de choque térmico cognate 71, la reticulocalbina 3, la vimentina y la familia de las PRDX, han resultado significativas.³²

Otro abordaje para el estudio del OS ha consistido en probar la teoría de las células progenitoras en los tumores malignos. Existen pruebas científicas de que existe una subpoblación de células, llamada células madre, que se autorregeneran y son capaces de iniciarse, proliferar y generar metástasis, resistencia terapéutica y recaídas. Dichas células requieren un microambiente especial, por lo que al identificar los vínculos entre las células y su microambiente pueden ser blancos terapéuticos.³³

El *National Cancer Institute* fundó un centro de estudios con modelos animales relevantes para enfermedades humanas, encontrando que la investigación del OS en perros podía ser trasladada a los humanos. La presentación clínica, la biología, el tratamiento, las complicaciones y la evolución son similares entre los perros y los adultos. La investigación traslacional toma en cuenta algunos aspectos para sus comparaciones: incidencia de OS 20 veces mayor en los perros que en los seres humanos, mayor incidencia en los perros a los ocho años (adultez), los perros que no tienen problemas para la marcha —cuando hay discrepancia entre la longitud de las extremidades— tienen un relativo peor pronóstico. Un ejemplo de resultados en investigación de la biolo-

gía del OS en perros, que se ha utilizado en humanos, incluye la radiosensibilidad del OS en perros, pues se observó que la radioterapia externa fraccionada producía un efecto de necrosis en el tumor.^{34,35}

El comportamiento biológico del OS es consistente, con la premisa de que entre 80 y 90% de los pacientes presentan micrometástasis pulmonares en el momento del diagnóstico.

PATOGÉNESIS

La patogénesis del OS, al igual que la de la mayor parte de las neoplasias malignas, es un fenómeno complejo descrito parcialmente. Gracias a la asociación de este tumor con algunos síndromes genéticos se ha logrado establecer que existe un factor genético definido, aunque comprendido parcialmente. Se han analizado los cromosomas, encontrando que las células de OS tienen aneuploidía, mutaciones en las helicasas del DNA, polimorfismos de nucleótido único, genes supresores de tumor y alteraciones en las vías de señalización. Se ha buscado también una asociación con agentes externos, como la radioterapia y los contaminantes ambientales, que pudieran ayudar a explicar la generación de este tumor. Es importante mencionar que el OS, a diferencia de otras neoplasias malignas, es de los tumores en los que el desarrollo de la tecnología —desde el punto de vista de biología molecular, de diagnóstico y de tratamiento— no ha permitido explicar su génesis.

Síndrome genético de predisposición familiar

El OS se asocia a varios síndromes genéticos, en los que existen alteraciones que podrían ayudar a descubrir alguna alteración causal. En los síndromes genéticos heredables el OS se presenta con mayor frecuencia, como el síndrome de Li–Fraumeni y el retinoblastoma. Aunque esta asociación es poco frecuente, es muy importante, ya que es un punto de partida para el estudio de genes relacionados con el OS.

Aneuploidía cromosómica

La aneuploidía cromosómica es común en las células de OS, sugiriendo que podría haber cierta inestabilidad en

los cromosomas somáticos y germinales, lo que eventualmente podría predisponer al individuo al desarrollo de OS.

Mutaciones en las helicasas del DNA

Se han registrado tasas elevadas de OS en pacientes con mutaciones germinales en los genes de las helicasas del DNA, como en el síndrome de Rothmund–Thomson, el síndrome de Werner y el síndrome de Bloom. Las helicasas del DNA, así como su función, son fundamentales en la estructura normal del DNA. Las alteraciones en estas helicasas pueden contribuir al daño del material genético y a la presencia de aberraciones cromosómicas en las células del OS.

Las mutaciones en *RCQL4* provocan fenotipos clínicos que se pueden sobreponer. El *RECQL4* pertenece a la familia de genes de las DNA helicasas de *RecQ*. Estas mutaciones están presentes en el síndrome de Rothmund–Thomson, el síndrome rapadilino (RA: aplasia o hipoplasia radial; PA: aplasia o hipoplasia de patela y paladar hendido o con arco alto; LI: *little size*, o tamaño pequeño; DI: diarrea o articulaciones dislocadas) y el síndrome de Baller–Gerold. Estos síndromes se caracterizan por retraso en el desarrollo y defectos en el radio, aunque en el síndrome rapadilino no existe la alteración dermatológica característica de los otros dos, que es la poiquilodermia. En estos pacientes dicha mutación se asocia a osteosarcoma. En el síndrome de Rothmund–Thomson se asocia cuatro veces más que en la población normal; en los otros síndromes está aumentada, aunque no se refiere un valor específico. Siitonen publicó un trabajo en el que reportó 15 pacientes con síndrome rapadilino con la mutación (p.Ala420_ Ala463del) en los que seis desarrollaron OS.³⁶

Polimorfismos de nucleótido único

En fechas recientes se han publicado varios estudios en los que se asocian polimorfismos de un nucleótido único y OS. Estos trabajos son descriptivos y en este momento no tienen un carácter causal, pero es importante mencionarlos.³⁷

Alteraciones de señalización

Existen alteraciones descritas en el OS en las vías de señalización, como son IGF–1R, mTOR, RANKL y GD2, las cuales se han considerado blancos terapéuticos.

Tratamiento con radioterapia

La radioterapia daña la estructura del DNA y se ha asociado a varias neoplasias malignas, sobre todo cuando se utiliza en dosis elevadas, como ocurre en el tratamiento del cáncer.

Es por esta razón que para poder presentar una neoplasia maligna secundaria a radioterapia se debe haber sobrevivido a una neoplasia previa. La presentación de OS en los pacientes supervivientes de retinoblastoma que además hayan sido tratados con radioterapia representa una evidencia que permita explicar la fisiopatología particular de este tumor, en especial porque el pronóstico de los pacientes con OS como segunda neoplasia es el mismo que en los pacientes que lo presentan *de novo*, por lo que parecería que el tipo celular alterado es el mismo.

Se estima que el intervalo entre la radiación y la aparición del OS varía entre 4 y 40 años, aunque en general ocurre entre 10 y 20 años, lo cual sugiere que en los niños no es un factor determinante.

Medio ambiente

Como se mencionó, se ha asociado el consumo de flúor y el desarrollo de OS. Por esta razón se han realizado estudios en líneas celulares y se ha descrito que el flúor *in vitro* es un mitógeno en los osteoblastos.^{19–21}

Agentes virales

En 1982 se describieron anticuerpos contra células de OS en pacientes y en personas cercanas. Esto sugirió que pudiera existir alguna etiología infecciosa.^{38,39}

Hiperparatiroidismo

Existen reportes en los que se postula que el hiperparatiroidismo se podía relacionar con OS; sin embargo, se realizó un estudio que revisó la literatura y descartó que existiera relación con la fisiopatología del tumor.⁴⁰

CONDICIONES GENÉTICAS ASOCIADAS

Existen varios síndromes genéticos heredables que han mostrado que elevan el riesgo de desarrollar sarcomas. Entre los más comunes están la neurofibromatosis, el síndrome de Li–Fraumeni y el retinoblastoma (cuadro 1–1).

La neurofibromatosis tipo 1, o enfermedad de von Recklinghausen, tiene una herencia autosómica dominante que muestra en los pacientes una función alterada del gen NF1, responsable de producir la neurofibrina. La pérdida de la función del gen NF1 promueve el aumento de la actividad Ras, lo que favorece el desarrollo de tumores. Se han descrito asociaciones con OS.⁴¹ Se refiere que el riesgo de presentar OS es ocho veces mayor que en la población general;⁴² sin embargo, se requieren más estudios.

En 1969 Li y Fraumeni Jr. llevaron a cabo una minuciosa caracterización de familias con altas tasas de cáncer de mama, sarcomas y otros tumores malignos, describiendo un síndrome clínico de cáncer familiar, llamado síndrome de Li–Fraumeni, el cual constituye el primer síndrome de cáncer genético en el que existe una alta asociación con los sarcomas. Inicialmente este síndrome se definió como “la asociación de un sarcoma diagnosticado antes de los 45 años de edad y un familiar en primer o segundo grados con cualquier cáncer mani-

Cuadro 1–1. Síndromes genéticos asociados al osteosarcoma

Enfermedad	Gen	Cromosoma	Patrón de herencia
Síndrome de Li–Fraumeni	TP53, proteína tumoral p53	17p13.1	Dominante
Retinoblastoma	RB1, retinoblastoma 1	13q14.2	Dominante
Síndrome de Rothmund–Thomson	REQL4, RecQ proteína similar 4, helicasa de DNA	8q24.3	Recesivo
Síndrome de Werner	WRN, síndrome de Werner, RecQ helicasa–like	8p12	Recesivo
Síndrome de Bloom	BLM, síndrome de Bloom, RecQ helicasa–like	15q26.1	Recesivo
Anemia de Diamond–Blackfan	Genes proteicos ribosomales, RPS19, RPL5, RPL11, RPL35A, RPS24, RPS17 y RPS7	Múltiple	Dominante

festado antes de los 45 años de edad o un sarcoma a cualquier edad".⁴³

La definición más reciente del síndrome de Li–Fraumeni establece el diagnóstico como “ la asociación de un tumor maligno (sarcoma de partes blandas, OS, tumor cerebral, cáncer de mama en edad premenopáusica, carcinoma adrenocortical, leucemia y cáncer pulmonar broncoalveolar) antes de los 46 años de edad y al menos un familiar en primero o segundo grados con un tumor antes de los 56 años o varios tumores; o múltiples tumores (excepto mama), dos de los cuales pertenezcan al grupo de tumores Li–Fraumeni y que al menos uno se haya presentado antes de los 46 años de edad; o pacientes con carcinoma adrenocortical o tumor de plexos coroides”.⁴⁴

Este síndrome resulta de mutaciones germinales (constitucionales) en el gen supresor de tumor TP53. Este gen es fundamental para el crecimiento celular y es responsable de inhibir el crecimiento celular y favorecer la apoptosis, así como la reparación del DNA. Este gen está mutado en la mayoría de los tumores de tejidos somáticos, lo cual se refleja en la función como gen supresor de tumor. Por lo tanto, esta mutación puede ocasionar el desarrollo temprano de sarcomas y otros tumores por inestabilidad cromosómica.⁴⁵

De hecho, en los especímenes de OS se han descrito alteraciones en las vías del p53. Sin embargo, solamente en 3% de los casos de OS esporádico se encuentran alteraciones germinales del p53 si se buscan intencionadamente.

El retinoblastoma hereditario o no hereditario es un tumor maligno relativamente raro que se desarrolla en las células de la retina. Ocurre prácticamente en todos los casos antes de los cinco años de edad. Este tumor es ocasionado por una mutación del gen supresor de tumor *RBI*. Este gen codifica para una proteína que es fundamental en el ciclo celular normal, así como en procesos de diferenciación. La alteración en la función de este gen se ha descrito en algunos tumores humanos, incluido el OS.

Los supervivientes al retinoblastoma hereditario tienen un riesgo elevado de desarrollar segundas neoplasias, específicamente OS. De hecho, el OS es el tumor más frecuente que ocurre como segunda neoplasia en pacientes con retinoblastoma. Se ha observado que el hecho de haber recibido radioterapia aumenta aún más este riesgo, por lo que en la actualidad se evita la radioterapia en estos pacientes. A pesar de eliminar la radioterapia persiste el riesgo de desarrollar OS, sarcomas de partes blandas, tumores cerebrales, melanoma y cáncer de fosa nasal, pulmonar, gastrointestinal y de vejiga. Se estima que los supervivientes de retinoblastoma tienen

un riesgo 500 veces mayor que la población general de desarrollar OS.⁴⁶ En un estudio se evaluó el impacto que tiene la radioterapia en este grupo de pacientes y se describió que en los pacientes con retinoblastoma que recibieron radioterapia el riesgo de desarrollar OS es 406 veces mayor que en la población general, mientras que este riesgo en los pacientes que no recibieron radioterapia es de 69 veces.⁴⁷ Se estima que 40% de los pacientes que tuvieron un retinoblastoma desarrollarán una segunda neoplasia en un periodo de 40 años. En los especímenes de OS se han descrito deleciones, rearrreglos del gen *Rb*, alteraciones en el transcrito y alteraciones en la proteína *Rb*.

Se han registrado tasas elevadas de OS en pacientes con mutaciones germinales en los genes de las helicasas del DNA, como en el síndrome de Rothmund–Thomson, el síndrome de Werner y el síndrome de Bloom. Las helicasas del DNA son fundamentales en la estructura normal del DNA, así como en su función. Las alteraciones en dichas helicasas pueden contribuir al daño del material genético y a la presencia de aberraciones cromosómicas en las células del OS.

El síndrome de Rothmund–Thomson es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por la mutación en la helicasa *REQL4*. Se caracteriza por la presencia de eritema relacionado con la exposición al sol que se presenta desde la infancia y que en la adultez se manifiesta de manera crónica como poiquilodermia. Estos individuos pueden ser de talla baja y tener displasias óseas, cataratas y cabello ralo. El OS es el tumor maligno más frecuente, dado que se han reportado porcentajes de hasta 32%. No se sabe exactamente de qué manera la mutación en *REQL4* se asocia con el OS.¹⁸

El síndrome de Bloom, causado por la mutación de la helicasa *BLM* heredada de manera autosómica recesiva, se caracteriza por el mismo eritema referido, pero no se desarrolla poiquilodermia en la adultez. Se manifiesta también por retraso en el crecimiento prenatal y posnatal, problemas de aprendizaje y tasas elevadas de cáncer, específicamente neoplasias epiteliales, hematopoyéticas, linfoides, de tejido conectivo, de células germinales, del sistema nervioso central y del sistema renal. El OS no es un tumor característico del síndrome de Bloom, pero sí se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes que en la población general.¹⁸

El síndrome de Werner es un síndrome de envejecimiento precoz que se manifiesta después de la primera década de la vida. También se conoce como *progeria adultorum*. Es ocasionado por mutaciones en la helicasa del DNA *WRN* y se hereda de manera autosómica recesiva. Se asocia a consanguinidad entre los padres. Clínicamente se manifiesta como cara de pajarito, talla baja,

cataratas bilaterales, piel atrófica, escleroderma-like con pérdida de tejido graso subcutáneo y signos de envejecimiento prematuro, como aterosclerosis, encanecimiento, pérdida del cabello, hipogonadismo y menopausia prematura.

La anemia de Diamond-Blackfan es otro trastorno hereditario que se asocia a OS. Se caracteriza por aplasia de la serie roja, con un espectro clínico amplio. Los pacientes presentan diferentes grados de anemia con niveles normales de leucocitos y plaquetas. Ocasionalmente se presentan malformaciones físicas y un riesgo elevado de leucemias mieloides agudas, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos. Hasta 40% de estos pacientes tienen mutaciones en los genes relacionados con la función ribosomal (*RPS19*, *RPL5*, *RPL11*,

RPL35A, *RPS24*, *RPS17* o *RPS7*). En el registro de anemia de Diamond-Blackfan de 354 pacientes se reportaron tres casos de OS. Es probable que la función ribosomal desempeñe un papel en la fisiopatología del OS.

El síndrome rapadilino se ha asociado al desarrollo de cáncer, como el OS aparentemente secundario a mutaciones en el gen *RCQL4*.^{48,49}

Se han creado modelos murinos con OS con alteración de las vías de p53, las vías del Rb, MYC y FOS, así como exposición crónica a hormona paratiroidea.

El OS es una enfermedad en la que aún falta mucho por investigar. La realización de estudios descriptivos para determinar los factores de riesgo y las características celulares y moleculares es fundamental para poder contar con más herramientas terapéuticas en el futuro.

REFERENCIAS

1. **Ottaviani G, Jaffe N:** The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3–13.
2. **Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA:** Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Cancer* 2009; 115(7):1531–1543.
3. **Ottaviani G, Jaffe N:** The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3–13.
4. **Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD:** The epidemiology of sarcomas. *Clin Sarcomas Res* 2012;2(14):1–16.
5. **Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J et al. (eds.):** *Cancer incidence in five continents*. Vol IX. Lyon, IARC Scientific Publications, 2007.
6. **Wiromrat P, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Sirichativapee W, Kamsa Ard S et al.:** Incidence and survival rates among pediatric osteogenic sarcoma cases in Khon Kaen, Thailand, 1985–2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(9):4281–4284.
7. **Muir C, Waterhouse J, Mack T:** *Cancer incidence in five continents*. Vol V. Lyon, IARC Scientific Publication, International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, 1987.
8. **Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova Foucher E:** Bone tumors in European children and adolescents 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2124–2135.
9. **Eyre R, Feltbower RG, James PW et al.:** The epidemiology of bone cancer in 0–39 years old in Northern England, 1981–2002. *BMC Cancer* 2010;10(357).
10. **Pérez CR, Doubova SV, Zapata TM, Flores HS, Frazier L et al.:** Scaling-up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):196–203.
11. **Fraumeni JF Jr:** Stature and malignant tumors of bone in childhood and adolescence. *Cancer* 1967;20(6):967–973.
12. **Pui CH, Dodge RK, George SL, Green AA:** Height at diagnosis of malignancies. *Arch Dis Child* 1987;62(5):495–499.
13. **Pollak M:** Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Rev Cancer* 2008;8(12):915–928.
14. **Shuz MR, Forman.** Birth weight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 2007;18(6):655–663.
15. **Troisi R, Masters MN, Joshipura K:** Perinatal factors, growth and development and osteosarcoma risk. *Br J Cancer* 2006;95(11):1603–1607.
16. **Goode A, Layfield R:** Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 2010; 63(3):199–203.
17. **Hansen MF, Seton M, Merchant A:** Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *JBMR* 2006;21:58–63.
18. **Savage SA, Mirabello L:** Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma* 2011: 548–551.
19. **Levy M, Leclerc BS:** Fluoride in drinking water and osteosarcoma incidence rates in the continental United States among children and adolescents. *Cancer Epidemiol* 2012;36(2):e83–e88.
20. **Bassin EB, Wypij D, Davis MA, Mittleman:** Age-specific fluoride exposure in drinking water and osteosarcoma. *Cancer Causes Control* 2006;17(4):421–428.
21. **Douglass CW, Joshipura K:** Caution needed in fluoride and osteosarcoma study. *Cancer Causes Control* 2006;17(4): 481–482.
22. **Dores GM, Metayer C, Curtis RE:** Second malignancies neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3484–3494.
23. **Ron E:** Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003;85(1):47–59.
24. **Linnet MS, Kim KP, Rajaraman P:** Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol* 2002;39(1): S4–S26.
25. **Jaffe N, Pearson MG:** Osteosarcoma. En: Ka Wah Chan,

- Beverly RR Jr: *Pediatric oncology*. Springer, 2005:110–120.
26. **Inoue T, Hagiya M, Enoki E, Sakurai MA, Tan A et al.:** Cell adhesion molecule 1 is a new osteoblastic cell adhesion molecule and a diagnostic marker for osteosarcoma. *Life Sci* 2013;92(1):91–99.
 27. **Buddingh EP, Eriaty S, Ruslan N, Beghuis D, Gelderblom H et al.:** Intact interferon signaling in peripheral blood leukocytes of high-grade osteosarcoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(6):941–947.
 28. **Sadikovic B, Park PC, Selvarajah S, Zielenska M:** Array comparative genomic hybridization in osteosarcoma. *Methods Mol Biol* 2013;973:227–247.
 29. **Kruger ML, Hogendoorn PC, Cleton Jansen AM:** Genome-wide analyses on high-grade osteosarcoma; making sense of a genomically most unstable tumor. *Int J Cancer* 2013. Epub.
 30. **Liang W, Gao B, Fu P, Xu S, Qian Y et al.:** The miRNAs in the pathogenesis of osteosarcoma. *Front Biosci* 2013;18:788–794.
 31. **Gorlick R, Janeway K, Lessnick S, Randall RL, Marina N,** on behalf of the COG Bone Tumor Committee: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012.
 32. **Suehara Y, Kubota D, Kikuta K, Kaneko K, Kawai A et al.:** Discovery of biomarkers for osteosarcoma by proteomics approaches. *Sarcoma* 2012. Epub.
 33. **Liu B, Ma W, Jha RK, Gurung K:** Cancer stem cells in osteosarcoma: recent progress and perspective. *Acta Oncol* 2011;50(8):1142–1150.
 34. **Withrow SJ, Khanna C:** Bridging the gap between experimental animals and humans in osteosarcoma. En: Jaffe N, Bruland OS, Bielack S (eds.): *Pediatric and adolescent osteosarcoma*. 2009:439–446.
 35. **Morello E, Martano A, Buracco P:** Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet J* 2011;189(3):268–277.
 36. **Sitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, Benmansour A, Capri Y et al.:** The mutation spectrum in RECQL4 diseases. *Eur J Hum Genet* 2009;17(2):151–158.
 37. **Mirabello L, Yu K, Berndt SI, Burdett L, Wang Z et al.:** A comprehensive candidate gene approach identifies genetic variation associated with osteosarcoma. *BMC Cancer* 2011;11: 209.
 38. **Susumu H, Nakamura T, Higashi S, Yamamuro T, Toyama S:** Detection of human osteosarcoma-associated antigen by monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1982;42:654–659.
 39. **Morton DL, Malmgren A:** Human osteosarcomas: immunologic evidence suggesting an associated infectious agent. *Science* 1968;162(3859):1279–1281.
 40. **Cinamon U, Turcotte RE:** Primary hyperparathyroidism and malignancies: “studies by nature”. *Bone* 2006;39(2): 420–423.
 41. **Cheuk DK, Chiang AK, Ha DY, Chan GC:** Malignancies in Chinese patients with neurofibromatosis type 1. *Hong Kong Med J* 2013;19(1):42–49.
 42. **Chowdhry M, Hughes C, Grimer RJ, Sumathi V, Wilson S et al.:** Bone sarcomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(9):1223–1226.
 43. **Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ:** A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358–5362.
 44. **Tinat J, Bougeard G, Baert Desurmont S:** 2009 version of the Chrompet criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:e108–e109.
 45. **Lahat G, Lazar A, Lev D:** Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin N Am* 2008;88(3):451–481.
 46. **Hansen MF, Koufos A, Gallie BL:** Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82: 6216– 6220.
 47. **Yu CL, Tucker MA, Abramson DH:** Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J Nat Cancer Inst* 2009;101(8):581–591.
 48. **Siitonen HA, Kopra O, Kaarlainen H, Haravuori H, Winter RM et al.:** Molecular defect of rapadilino syndrome expands the phenotype spectrum of RECQL diseases. *Hum Mol Genet* 2003;12(21):2837–2844.
 49. **Sandoval C, Dunbar J, Ozkaynak M, Jayabose S:** Osteosarcoma following growth hormone therapy in recurrent acute lymphoblastic leukemia and rapadilino syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(3):270–271.

