

ORIGINAL

Resultados del tratamiento de osteosarcoma convencional de alto grado en niños y adolescentes: análisis de supervivencia de una cohorte tratada sin metotrexato



Amaranto Suárez^{a,*}, Camilo Soto^b, Luis Gómez^b, Óscar Gamboa^c, Diego Soto^b, Santiago Escandón^b y Greti Terselich^a

^a Clínica de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Clínica de Ortopedia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^c Subdirección de investigación, vigilancia epidemiológica, promoción y prevención, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 22 de febrero de 2016; aceptado el 5 de abril de 2017

Disponible en Internet el 16 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Osteosarcoma;
Quimioterapia;
Supervivencia;
Colombia

Resumen

Objetivo: Reportar la supervivencia global, libre de evento, la respuesta histológica a quimioterapia neoadyuvante y los resultados de la cirugía de preservación de la extremidad en pacientes con osteosarcoma convencional tratados sin altas dosis de metotrexato en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

Pacientes y métodos: una cohorte de pacientes menores de 21 años de edad con diagnóstico de osteosarcoma convencional, con o sin metástasis, fueron tratados con quimioterapia preoperatoria por doce semanas; seguidos de cirugía de control local en la semana 15 y tres ciclos de quimioterapia posoperatoria. En el tratamiento se administraron cuatro medicamentos (ifosfamida, doxorubicina, cisplatino y etopósido) y no se incluyó el uso de metotrexato.

La supervivencia global y libre de evento fue calculada por el método de Kaplan-Meier. Se realizó análisis multivariable para predictores de supervivencia mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los análisis estadísticos se realizaron para α 0,05.

Resultados: Entre enero de 1997 y diciembre de 2007 ingresaron 122 pacientes con osteosarcoma convencional, para una mediana de seguimiento de 25,4 meses (rango 1,13 a 169). La edad promedio fue 13,7 años (DE: 2,9) y de los procedimientos quirúrgicos la cirugía de salvamento correspondió al 52% y la cirugía ablativa al 38%. La supervivencia global y libre de evento fue mayor en los buenos respondedores a quimioterapia que en malos respondedores (HR = 4,33; IC 95% 1,77–10,58) y (HR = 2,90; IC 95% 1,60–5,27). La supervivencia global y libre de evento fue diferente entre los pacientes con y sin metástasis al diagnóstico (HR = 2,13; IC 95% 0,97–4,72) y (HR = 2,07; IC 95% 1,10–3,90).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asuarez@cancer.gov.co (A. Suárez).

Conclusión: El osteosarcoma puede ser tratado con quimioterapia sin altas dosis de metotrexato logrando supervivencia moderadamente efectiva y comparable con la de países desarrollados.
© 2017 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Osteosarcoma;
Chemotherapy;
Survival;
Colombia

Treatment outcomes in conventional high-grade osteosarcoma in children and adolescents: An analysis of survival of a cohort treated without methotrexate

Abstract

Objective: To report event-free overall survival rates and histological response results for neo-adjuvant chemotherapy and limb-salvage surgery in conventional osteosarcoma patients treated without high methotrexate doses in the National Cancer Institute of Colombia.

Patients and Methods: A cohort of under 21-year old patients diagnosed with conventional osteosarcoma, with or without metastasis, underwent preoperative chemotherapy for twelve weeks, followed by local control surgery in week 15, and three postoperative chemotherapy cycles. Treatment did not include methotrexate. Four drugs were administered: ifosfamide, doxorubicin, cisplatin, and etoposide. The Kaplan-Meier method was used to calculate overall survival and event-free rates. A multivariate analysis of survival predictors was carried out with the Cox proportional hazards method. Statistical analysis was based on an α of 0.05.

Results: From January 1997 to December 2007, a total of 122 conventional osteosarcoma patients received treatment, with a median follow-up of 24.4 months (range 1.13 to 169). The mean patient age was 13.7 years ($SD \pm 2.9$ yrs). Limb-salvage surgery was performed in 52% and ablative surgery in 38%. Overall survival and event-free rates were higher in the good responders to chemotherapy than in the poor responders: (HR = 4.33; 95% CI; 1.77-10.58) and (HR = 2.90; 95% CI; 1.60-5.27). The overall survival and event-free rates were different between patients with and without metastasis at diagnosis: (HR = 2.13; 95% CI; 0.97-4.72) and (HR = 2.07; 95% CI; 1.10-3.90).

Conclusion: Osteosarcoma can be treated with chemotherapy without high methotrexate doses to achieve moderately effective survival rates comparable with those in developed countries
© 2017 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más común en niños y adolescentes. Representa aproximadamente el 2,5% de todos los cánceres en menores de 15 años y el 4,2% en jóvenes de entre 15 a 19 años de edad^{1,2}. La tasa de incidencia anual varía entre 3,5 y 8,8 casos/millón en menores de 15 y entre 15 a 19 años respectivamente. El registro poblacional de Cali (Colombia) reporta una incidencia ajustada por edad y sexo de 4,2 casos por millón en menores de 15 años de edad³.

Desde 1970 la supervivencia a cinco años de los pacientes con osteosarcoma mostró una gran mejoría cuando se introdujo la quimioterapia adyuvante y se pasó del 20%, cuando los pacientes fueron tratados exclusivamente con cirugía, hasta llegar al 60% y 70% para los pacientes con enfermedad localizada tratados con poliquimioterapia^{4,5}.

El tratamiento estándar del osteosarcoma incluía un control local quirúrgico del tumor primario, con cirugía radical o con preservación de la extremidad y la administración de poliquimioterapia⁶. El uso de quimioterapia multiagente incluyó, desde los estudios de Jaffe *et al.* y Rosen^{7,8}, la aplicación de metotrexato endovenoso a dosis altas, y se le llegó

a atribuir parte de la mejoría en la supervivencia a la inclusión del medicamento en los protocolos⁹. Sin embargo, el potencial beneficio de las dosis altas de metotrexato podía verse limitado, en primer lugar, por una significativa toxicidad que implicaba nefrotoxicidad, toxicidad gastrointestinal (mucositis y hepatotoxicidad) y neurotoxicidad, y en segundo lugar, por el requerimiento de una infraestructura técnica para la dosificación de niveles séricos de metotrexato no disponible en todos los sitios donde se trata a los niños con osteosarcoma. Con el propósito de evitar la toxicidad de metotrexato sin reducción de la supervivencia surgen estrategias de tratamientos que no incluyen metotrexato en el protocolo de quimioterapia^{10,11}.

El Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) no contaba con la posibilidad de monitorizar los niveles séricos de metotrexato hasta 2009, por lo que fue necesario tratar los pacientes con una estrategia que no incluyera las dosis altas (12 gramos/m²sc) de metotrexato.

Son pocos los estudios que reportan resultados de esquemas no basados en metotrexato; este estudio tiene por objetivo presentar los resultados de la evaluación de respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, la cirugía de preservación de la extremidad y la

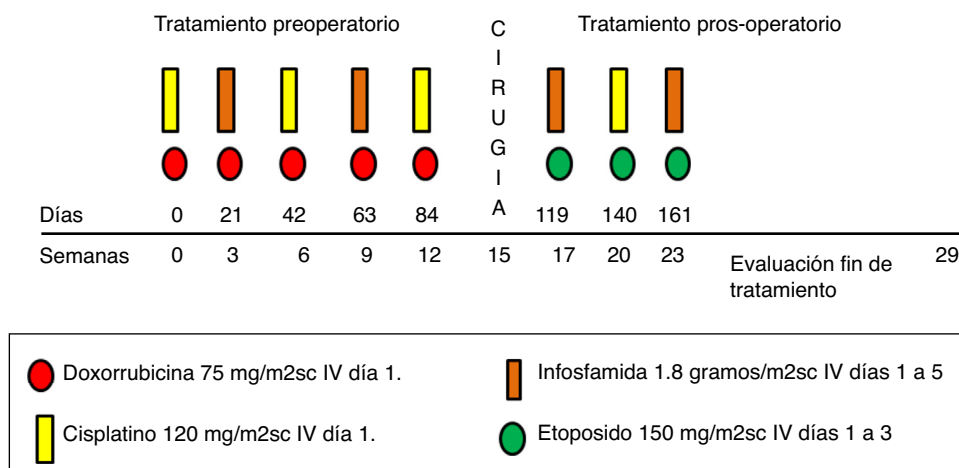


Figura 1 Esquema de tratamiento osteosarcoma II-INC: Medicamentos y dosis de quimioterapia administrados con intervalos de 21 días C, D.

supervivencia de la cohorte de niños y adolescentes con osteosarcoma convencional tratados sin altas dosis de metotrexato en el INC entre 1997 y 2007.

Materiales y métodos

Población

Se realizó un estudio observacional tipo cohorte retrospectiva, que incluyó a todos los pacientes menores de 21 años de edad de ambos sexos con diagnóstico confirmado por histología de osteosarcoma convencional de alto grado con o sin metástasis al diagnóstico que no hubieran recibido tratamiento previo y tratados con el protocolo OS II-INC entre enero de 1997 y diciembre de 2007.

Tratamiento OS II-INC

Se administraron cinco ciclos de quimioterapia preoperatoria, seguidos de cirugía de control local con salvamento de extremidad o amputación en la semana 15 y posteriormente tres ciclos de quimioterapia posoperatoria.

La dosis total acumulada de la quimioterapia fue: doxorrubicina 375 mg/m²sc; ifosfamida 36 gramos/m²sc; cisplatino 480 mg/m²sc, y etopósido 1350 mg/m²sc. En la [figura 1](#) se presenta el esquema de tratamiento y las dosis de los medicamentos.

Evaluación pretratamiento

Se realizó biopsia abierta o percutánea del hueso comprometido. En los pacientes que a su ingreso ya estaban biopsiados se solicitaron los bloques de parafina y las láminas para revisión por el grupo de patología del INC para confirmar el diagnóstico.

Los pacientes fueron sometidos a una evaluación diagnóstica basal que incluyó la historia clínica y el examen físico, además de: cuadro hemático y química sanguínea para evaluación de función renal y hepática; fosfatasa alcalina;

radiografía simple y TAC o resonancia magnética nuclear del hueso comprometido; radiografía y TAC simple del tórax; gammagrafía ósea; gammagrafía de filtración glomerular, y fracción de eyección ventricular por gammagrafía (FEVI).

Previo a cada ciclo de quimioterapia con cisplatino se realizó gammagrafía de filtración glomerular y antes de la administración de doxorrubicina se midió la FEVI.

Antes de la cirugía de control local se evaluó el paciente con TAC o RMN del tumor primario, TAC simple de tórax y gammagrafía ósea. El seguimiento de los pacientes consistió en examen físico con fosfatasa alcalina y radiografía de tórax cada 3 meses y TAC simple de tórax cada 6 meses durante el primer año. Posteriormente los pacientes se monitorizaron con TAC simple de tórax cada 6 meses hasta completar 5 años desde el diagnóstico.

La evaluación histológica de la respuesta a la quimioterapia preoperatoria se practicó en la pieza quirúrgica del tumor primario después de la resección tumoral; se utilizó el sistema de grados de respuesta clasificando en buena respuesta a los pacientes que tenían necrosis tumoral $\geq$ a 90% y mala respuesta a los que se le demostró < del 90% de necrosis tumoral, lo que se corresponde con los grados I-II y III-IV respectivamente de la clasificación descrita por Rosen *et al*¹¹.

Métodos estadísticos

Se realizaron análisis descriptivos mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas para las variables nominales y ordinales. En las variables numéricas se utilizó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión.

Se estimaron funciones de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier y para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizó la prueba de rangos logarítmicos. La supervivencia libre de evento (SLE) fue definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera consulta hasta la fecha del primer evento (primera recaída o muerte, lo que ocurra primero). La supervivencia global (SG) fue definida como el tiempo transcurrido desde la primera consulta

hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Los pacientes que no presentaron evento a la fecha de la recolección de la información fueron censurados en la fecha del último control.

Se compararon funciones de supervivencia usando la prueba de suma de rangos logarítmicos, en las variables continuas, como la edad o la fosfatasa alcalina. Se compararon los promedios entre los que presentaron o no el evento (recaída o muerte) usando la prueba t-student si cumplía el supuesto de normalidad verificado con la prueba de Shapiro Wilk y en el caso contrario se usó la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon. Se realizó análisis multivariado para evaluar factores predictores de supervivencia mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, para el cual se verificó el supuesto de proporcionalidad. En el modelo multivariado se incluyeron las variables con resultados significativos en el análisis bivariado.

Los análisis estadísticos se realizaron a dos colas para un nivel de error tipo I de 0,05. Todos los cálculos fueron realizados con el programa Stata 12® y SPSS 20®.

Por tratarse de un estudio observacional analítico, este fue considerado como una investigación sin riesgos éticos para los pacientes y fue aprobado por el comité de ética en investigación del INC.

Resultados

Entre enero de 1997 y diciembre de 2007 ingresaron 122 pacientes con osteosarcoma convencional de alto grado de cualquier localización con o sin metástasis al momento del diagnóstico. La [tabla 1](#) muestra las características basales de la cohorte de pacientes.

La edad promedio fue de 13,7 años (DE: $\pm 2,9$), doce pacientes (9,8%) tenían menos de 10 años al diagnóstico y solo un paciente menor de 5 años (8%). Setenta y siete pacientes fueron del sexo masculino (63%).

La totalidad de los pacientes consultaron por dolor como síntoma inicial y 13 (10,7%) por fractura patológica. La localización más frecuente del tumor primario fue la extremidad inferior y comprometiendo principalmente el tercio distal del fémur y el tercio proximal de tibia y peroné. De los subtipos histológicos los más frecuentes fueron el osteosarcoma osteoblástico, fibroblástico, y condroblástico ([tabla 1](#)).

La presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico se observó en 41 pacientes (34%), en estos el 97% de las metástasis se localizaron en pulmón.

La quimioterapia neoadyuvante se administró en 101 pacientes (83%) y 27 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante debido a que no fueron candidatos a cirugía de preservación de extremidad desde el momento de su ingreso; solo fue posible evaluar la respuesta a la quimioterapia en 84 de ellos debido a que en 17 pacientes no había datos de la patología. Una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante fue encontrada en 36/84 pacientes (43%) y la mala respuesta estuvo presente en 48 (57%).

En la [tabla 2](#) se muestra lo relacionado a los procedimientos quirúrgicos realizados. Aproximadamente un tercio de los pacientes ingresaron a la institución con un procedimiento quirúrgico previo consistente en biopsia, tratamiento intralesional (curetaje) o colocación de osteosíntesis para inmovilización sobre sarcoma inadvertido. La

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con osteosarcoma tratados con el protocolo OS-INC II

Características basales de los 122 pacientes	
<i>Edad - media en años (DE)</i>	13,7 años ($\pm 2,9$)
<i>Sexo masculino - No. (%)</i>	77 (63)
<i>Síntomas - No. (%)</i>	
Dolor	122 (100)
Masa	77 (63,1)
Eritema	1 (0,8)
Fractura	13 (10,7)
<i>Localización - No. (%)</i>	
Fémur	80 (66)
Tibia	27 (22)
Húmero	10 (8)
Peroné	4 (3)
Pelvis	1 (1)
<i>Estadio - No. (%)</i>	
IIb	81 (66)
III	41 (34)
<i>Histología - No. (%)</i>	
Osteoblástico	80 (66)
Fibroblástico	14 (11)
Condroblástico	12 (10)
Telangiectásico	6 (5)
Mixto	2 (2)
Células pequeñas	2 (2)
Periostal	1 (1)
Otros	4 (3)
Sin dato	1 (1)
<i>Metástasis al diagnóstico - No. (%)</i>	41 (34)
Pulmonar n = 41	40 (98)
Salterina	1 (1)
<i>Tipo de quimioterapia</i>	
Neoadyuvancia	101 (83)
Adyuvancia	21 (17)
<i>Respuesta a quimioterapia-No. = 84 (%)</i>	
Buena $\geq 90\%$ necrosis tumoral	36 (43)
Mala $< 90\%$ necrosis tumoral	48 (57)

cirugía de salvamento de la extremidad fue el procedimiento más frecuentemente realizado para el control local de la enfermedad y la cirugía ablativa con amputación o desarticulación fue necesaria en 47 pacientes (38%). El procedimiento de salvamento de extremidad más realizado fue la resección tumoral con reconstrucción con aloinjerto osteocondral. Únicamente 8 de los pacientes (7%) fueron beneficiarios de la colocación de una endoprótesis.

Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes fueron las alteraciones mecánicas (falla del material de osteosíntesis, falla de la articulación, fractura y falla de la prótesis) las cuales se documentaron en 14 de los 63 pacientes (22%) sometidos a conservación de la extremidad.

La mediana de seguimiento fue 25,4 meses (rango 1,13 a 169), durante este se presentaron 60 recaídas y 44 muertes. Los sitios de recaídas más frecuentes fueron pulmón (40

Tabla 2 Tratamientos quirúrgicos realizados, el tipo de cirugía de salvamento y las complicaciones de la cirugía de reconstrucción de la extremidad

Tratamiento quirúrgico n = 122	No. (%)
<i>Tratamiento quirúrgico previo</i>	34 (27)
<i>Solo biopsia</i>	32 (26)
<i>Curetaje</i>	1 (1)
<i>Osteosíntesis</i>	2 (2)
<i>Cirugía</i>	
Amputación	47 (38)
Salvamento	63 (52)
Rehusó la cirugía	12 (10)
Tipo de cirugía de reconstrucción	n = 63
Aloinjerto intercalar	11 (9)
Aloinjerto osteocondral	42 (34)
Endoprótesis	8 (7)
Resección sin reconstrucción	1 (1)
Espaciador	1 (1)
Complicaciones de las cirugías de reconstrucción n= 63	23 (36)
Mecánica	14 (22)
Infecciosas	6 (10)
Necrosis de tejidos blandos	1 (1)
Vascular	1 (1)
Otro	1 (1)
<i>Complicaciones mecánicas. n = 14</i>	
Falla del material de osteosíntesis	5 (36)
Falla de la articulación	5 (36)
Fractura	3 (21)
Falla de la endoprótesis	1 (7)

pacientes) y la recurrencia local (20 pacientes). La mayoría de las muertes ocurrieron por enfermedad progresiva; otras causas fueron toxicidad aguda (insuficiencia renal), sepsis y una muerte por leucemia linfocítica aguda que se encontraba en remisión completa del osteosarcoma al momento de la muerte (tabla 3).

La supervivencia global y libre de evento a 5 años para todos los pacientes fue de 50% y 28% respectivamente (fig. 2). El tiempo en el que el 50% de los pacientes había muerto o presentado un evento de recaída o muerte fue de 69,87 y 21,23 meses respectivamente.

En la figura 2 también se muestra que la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes buenos respondedores a la quimioterapia neoadyuvante y en los pacientes sin metástasis al diagnóstico ($p < 0,05$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias tanto global como libre de evento para la variable sexo. La edad no fue diferente entre los que

Tabla 3 Recaídas y muertes en 122 niños tratados con protocolo OS-INC II

Recaídas y muertes en niños con osteosarcoma	n (%)
Recaídas	60 (49)
Local	12 (10)
Metástasis pulmonar	37 (30)
Metástasis a hueso	5 (4)
Metástasis ganglionar	1 (1)
Metástasis múltiples	5 (4)
Muertes	44 (36)
Enfermedad progresiva	37 (30)
Toxicidad aguda	3 (2)
Infección	2 (2)
Desconocida	1 (1)
Otras causas (LLA)	1 (1)

presentaron eventos de recaída o muerte ($p = 0,18$ y $p = 0,08$ respectivamente). Al igual que la edad la fosfatasa alcalina no fue diferente ($p = 0,26$ y $p = 0,11$ respectivamente).

En el análisis multivariado, los pacientes con mala respuesta a la quimioterapia y con la presencia de metástasis al diagnóstico mostraron diferencias en las supervivencias global comparados con los buenos respondedores y sin metástasis al diagnóstico: HR= 4,33 (IC 95%: 1,77–10,58) y HR= 2,13 (IC 95%: 0,97–4,72) respectivamente. La supervivencia libre de evento también fue diferente en presencia de enfermedad metastásica HR= 2,07 (IC 95%: 1,10–3,90) y con la mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante HR= 2,90 (IC 95%: 1,60–5,27). En la tabla 4 se muestran los resultados de supervivencia.

En nuestra cohorte se presentaron dos segundas neoplasias: una leucemia linfoblástica aguda y un carcinoma de mama.

Discusión

Los progresos en la curación de los niños y los adolescentes con osteosarcoma son el resultado de un adecuado tratamiento quirúrgico combinado con la aplicación de poliquimioterapia basada en antineoplásicos con demostrada efectividad antitumoral contra sarcomas óseos que generalmente incluye: cisplatino, doxorubicina, altas dosis de metotrexato y últimamente ifosfamida con o sin etopósido^{12,13}.

Aunque las dosis altas de metotrexato son muy efectivas, su toxicidad neurológica, renal y gastrointestinal está asociada con una disminuida capacidad para metabolizar y depurar el medicamento, lo que además puede ser agravado por la coadministración de medicamentos nefrotóxicos que reducen la función renal y retardan su eliminación.

Existen dos argumentos utilizados en algunas instituciones para evitar la aplicación de las dosis altas de metotrexato¹⁰: en primer lugar, se hace referencia a que la toxicidad del metotrexato interfiere con la intensidad de dosis administrada de otros medicamentos^{14,15} y, en segundo lugar, la necesidad de un monitoreo estricto de los niveles séricos de metotrexato que requiere de experiencia y tecnología que en muchos centros no está disponible^{16,17}.

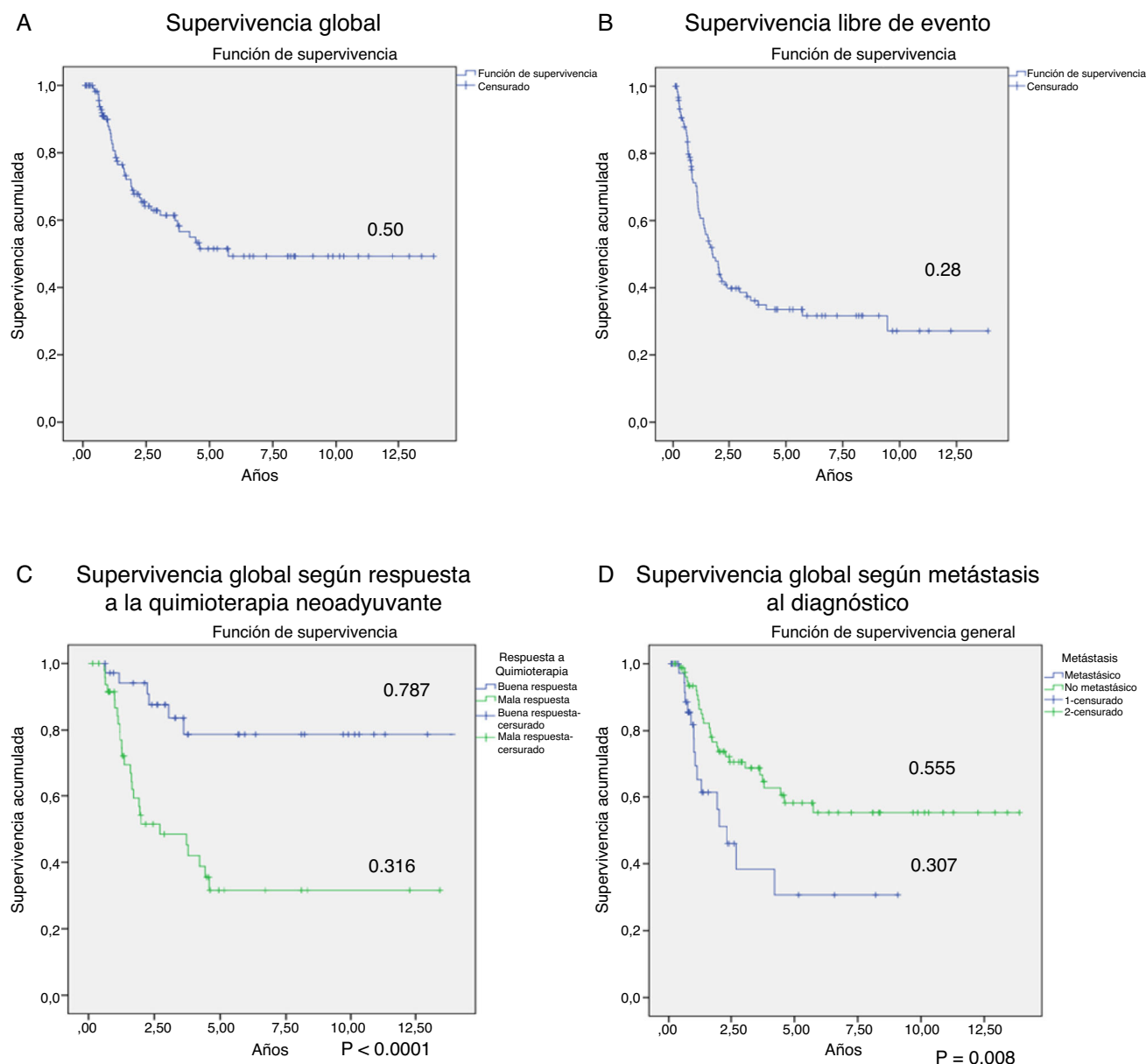


Figura 2 Supervivencia general (A) y libre de evento (B) de todos los pacientes y comparación de la supervivencia global y libre de evento en los pacientes según respuesta histológica a la quimioterapia (C) y la presencia de metástasis al diagnóstico (D).

El análisis de los datos del protocolo OS II-INC muestran que el tratamiento del osteosarcoma con cisplatino, doxorubicina, ifosfamida y etopósido sin el uso de altas dosis de metotrexato (12 gramos/m²sc) produce supervivencia global y libre de evento similares a la lograda en países con mayores recursos económicos que han utilizado regímenes de tratamiento que no incluyen metotrexato como terapia estándar de osteosarcoma de las extremidades y sin metástasis. Como fue informado por Whelan JS *et al.* en tres ensayos clínicos del Intergrupo Europeo de Osteosarcoma donde en los estudios BO02/80831, BO03/80861 y BO06/80931 compararon el tratamiento con y sin metotrexato en 1067 pacientes con osteosarcoma no metastásico encontrando que el brazo tratado con el régimen estándar de cisplatino y doxorubicina tenía una supervivencia

general del 56% contra el 52% en el grupo tratado con poliquimioterapia y dosis altas de metotrexato sin probar diferencia estadísticamente significativas^{18,19}.

Tunn PU *et al*²⁰. logran una supervivencia del 67% con un tratamiento que incluyó cisplatino, adriamicina, vincristina y ciclofosfamida. El grupo de tratamiento de osteosarcoma del Brasil (BTOG sigla en inglés) en los estudios IV y V no utilizó methotrexate como parte de sus tratamientos y lograron supervivencia a 5 años para niños menores de 12 años y con osteosarcoma no metastásico de 57,4% y para adolescentes entre 12 a 18 años de 67%^{21,22}. Finalmente, Xu M *et al*²³. publicó los resultados de 36 pacientes tratados entre 2004 y 2008 en la República Popular China con un protocolo basado en cisplatino, doxorubicina (adriamicina) e ifosfamida (DAI) donde expuso que la buena respuesta histológica

Tabla 4 Supervivencia libre de evento y global por características del paciente y la enfermedad

Variable	SLE			SG		
	Mediana tiempo en meses (RIQ)	Valor p*	HR (IC 95%)	Mediana tiempo en meses (RIQ)	Valor p*	HR (IC 95%)
Sexo						
Hombre	17,3 (7,97 - 40,03)	0,7783	-	27,3 (9,9 - 54,87)	0,2236	-
Mujer	14,47 (7,73 - 42)		-	24,2 (12,07- 56)		-
Estadio						
Localizado (IIb)	24,13 (10,17 - 55,77)	0,0072	1	37,23 (19,4 - 69,87)	0,0086	1
Metastásico (IV)	8,17 (4,33 - 13,6)		2,07 (1,10 - 3,90)	11,57 (7,9 - 23,23)		2,13 (0,97 - 4,72)
Respuesta a neoadyuvancia						
Buena > 90% necrosis tumoral	31,73 (20,75 - 74,73)	0,0001	1	43,9 (28,68 - 99,18)	0,0003	1
Mala ≤ 90% necrosis tumoral	13,12 (7,72 - 25,88)		2,9 (1,60 - 5,27)	22,95 (13,33 - 54,53)		4,33 (1,77 - 10,58)

HR ajustado, para el ajuste se usaron las variables respuesta a neoadyuvancia y estadio

RIQ: rango intercuartílico

* Valor p prueba suma de rangos logarítmicos

y la supervivencia libre de evento (54,8%) y general (61,5%) son resultados comparables con los tratamientos donde se utiliza methotrexate a dosis altas y concluye que el régimen DAI es bien tolerado y puede ser efectivo.

Los datos de este estudio demuestran que la cohorte estudiada de pacientes no metastásicos al diagnóstico y tratados sin metotrexato lograron una supervivencia con una mediana de seguimiento de 25,4 meses similar de 55,3%.

La respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante reveló en el análisis bivariado y multivariado ser un factor pronóstico de supervivencia altamente significativo. Como lo han demostrado otros estudios, la supervivencia a 5 años en buenos respondedores es de 73% contra 47% en malos respondedores²³. El estudio presentado muestra que la supervivencia global fue mayor en los buenos respondedores ($p < 0,05$). En forma similar el análisis multivariado muestra un mayor riesgo de morir en los pacientes malos respondedores a quimioterapia. (HR: 4,33; IC 95%: 1,77-10,58).

La cirugía de salvamento de la extremidad se pudo realizar en el 52% de los pacientes, aunque solo un número pequeño de los adolescentes se beneficiaron de esta mediante prótesis y la mayoría recibieron aloinjerto osteocondral. Si bien los salvamentos de extremidades en osteosarcoma se han incrementado en el mundo logrando pasar de un 20% hasta un 90% en la cohorte de pacientes reportada por Bacci G *et al.*²⁴. La tasa lograda en esta serie es un avance importante en nuestro medio y representa una alternativa a la amputación para el control local de la enfermedad que es comparable a lo informado en estudios multi-institucionales realizados por Goordin *et al.*, 50%²⁵ y por el Children Cancer Group 43%²⁶.

La frecuencia de recaídas locales de un 10% es elevada comparada con el 5% reportado por otros autores^{27,28}; a diferencia del Intergrupo Europeo de Osteosarcoma que tuvo una recurrencia local del 6%, y se observaron que las recaídas locales fueron más frecuentes en pacientes con cirugía de salvamento de extremidad que en pacientes amputados (8% contra 2% respectivamente²⁹), nosotros no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,229$) entre las recaídas locales en el grupo que recibió salvamento de la extremidad, 14% (9/63 pacientes), y los pacientes sometidos a amputación 6,4% (3/47 pacientes), lo cual puede ser explicado por el pequeño tamaño de la cohorte y el número reducido de eventos. Consideramos que en este punto tenemos un reto para mejorar en el futuro inmediato y que implica una identificación más estricta de los pacientes que cumplan con los criterios definidos de reseabilidad tumoral para preservación de la extremidad para así evitar el incluir a pacientes con indicaciones limítrofes.

El presente estudio tiene como fortaleza que todos los pacientes fueron tratados en la misma institución por un mismo equipo de oncólogos pediatras y ortopedistas oncológicos; además nosotros reportamos, como pocos estudios en la literatura, tanto los resultados de los pacientes tratados con enfermedad localizada como la supervivencia de toda la cohorte incluyendo a la enfermedad metastásica. Asimismo, reconocemos como debilidad que no es un estudio aleatorizado controlado y que tiene los riesgos propios de no tener un grupo de comparación, y cuyos resultados son de una sola institución por lo cual las inferencias tienen como limitante la extrapolación a otras instituciones.

Para finalizar, concluimos que el análisis de los datos de 10 años de experiencia de tratamiento sin altas dosis de metotrexato demuestra que esta puede ser una alternativa

para regiones donde no existe la posibilidad del manejo con este medicamento, pues con esta se logra una supervivencia en los pacientes con osteosarcoma localizado superior al 50%, por lo que es necesaria la búsqueda de estrategias terapéuticas que apunten a mejorar las tasas de supervivencia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Estudio financiado por el Instituto Nacional de Cancerología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Scheurer ME, Bondy ML, Gurney JG. Epidemiology of childhood cancer. En: Pizzo PA, Poplack DC, editores. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. Sixth edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 2-16.
- Janeway KA, Gorlick R, Bernstein ML. Osteosarcoma. En: Orkin S, Fisher D, Look AT, Lux S, Ginsburg D, Nathan DG, editores. *Oncology of infancy and childhood*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 871-910.
- Bravo LE, Collazos T, García LS, Gutiérrez A, Carrascal EJ. (eds). *Cáncer Infantil en Cali, Colombia, 1994-2003. Registro Poblacional de Cáncer de Cali*, 2009.
- Gorlick R, Bielack S, Teot L, Meyer J, Randall RL. Osteosarcoma. Biology, diagnosis, treatment and remaining challenges. En: Pizzo PA, Poplack DC, editores. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. Sixth edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 1015-44.
- Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21:365-72.
- Rosen G, Tan C, Sanmaneechai A, Beattie EJ Jr, Marcove JR, Murphy ML. The rationale for multiple drug chemotherapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1975;35 3 suppl:936-45.
- Jaffe N, Frei E 3rd, Traggis D, Watts H. Weekly high-dose methotrexate-citrovorum factor in osteogenic sarcoma: pre-surgical treatment of primary tumor and of overt pulmonary metastases. *Cancer*. 1977;39:45-50.
- Rosen G, Suwansirikui S, Kwon C, Tan C, Wu SJ, Beattie EJ Jr, et al. High-dose methotrexate and citrovorum factor rescue and Adriamycin in childhood osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1974;33:1151-63.
- Delepine N, Delepine G, Bacci G, Rosen G, Desbois J-C. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma: Analysis of the literature. *Cancer*. 1996;78:2127-35.
- Daw NC, Neel MD, Rao BN, Billups CA, Wu J, Jenkins JJ, et al. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate: Results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 Trial. *Cancer*. 2011;117:2770-8.
- Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*. 1982;49:1221-30.
- Meyer WH, Pratt CHB, Poquette CA, Rao BN, Parham DM, Marina NM, et al. Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:171-82.
- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, 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;23:2004-11.
- Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C, Tan M, Meyer WH, Panetta JC, et al. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100:1724-33.
- Epelman S, Seibel N, Melaragno R, et al. Treatment of newly diagnosed high grade osteosarcoma (OS) with ifosfamide (IFOS), adriamycin (ADR) and cisplatin (CDP) without high dose methotrexate [abstract]. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27:226. Abstract O-61.
- Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*. 1977;297:630-4.
- Estève MA, Devictor-Pierre B, Galy G, André N, Coze C, Lacaille B, et al. Severe acute toxicity associated with high-dose methotrexate (MTX) therapy: use of therapeutic drug monitoring and test-dose to guide carboxypeptidase G2 rescue and MTX continuation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:39-42.
- Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, Sydes MR, Hook JM, Trani L, et al. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Ann Oncol*. 2012;23:1607-16.
- The First Study of the European Osteosarcoma Intergroup Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, Souhami R, Van Oosterom AT, Voûte PA, et al. A Comparison of Two Short Intensive Adjuvant Chemotherapy Regimens in Operable Osteosarcoma of Limbs in Children and Young Adults. *J Clin Oncol*. 1992;10:1579-91.
- Tunn PU, Reichardt P. Chemotherapy for osteosarcoma without high-dose methotrexate: a 12 year follow-up on 53 patients. *Onkologie*. 2007;30:228-32.
- Eleutério SJ, Senerchia AA, Almeida MT, Da Costa CM, Lustosa D, Calheiros LM, et al. Osteosarcoma in patients younger than 12 years old without metastases have similar prognosis as adolescent and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1209-13.
- Petrilli AS, Brunetto AL, Cypriano Mdos S, Ferraro AA, Donato Macedo CR, Senerchia AA, et al. Fifteen Years' Experience of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group (BOTG): A Contribution from an Emerging Country. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2013;2:145-52.
- Xu M, Xu SF, Yu XC. Clinical analysis of osteosarcoma patients treated with high-dose methotrexate-free neoadjuvant chemotherapy. *Curr Oncol*. 2014;21:e678-84.
- Bacci G, Longhi A, Fagioli F, Briccoli A, Versari M, Picci P. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy. *Eur J. Cancer*. 2005;41:2836-45.

25. Goorin AM, Perez-Atayde A, Gebhardt M, Andersen JW, Wilkinson RH, Delorey MJ, et al. Weekly highdose methotrexate and doxorubicin for osteosarcoma; the Dana Farber Cancer Institute/the Childrens Hospital-study III. *J Clin Oncol.* 1987;5:1178–84.
26. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pre-operative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's. Cancer. Group. *J Clin Oncol.* 1997;15:76–84.
27. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Manfrini M, et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand.* 1998;69:230–6.
28. Smeland S, Müller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Björk O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer.* 2003;39:488–94.
29. Southwest Oncology Group study 9139Zalupski MM, Rankin C, Ryan JR, Lucas DR, Muler J, Lanier KS, et al. Adjuvant therapy of osteosarcoma—A Phase II trial. *Cancer.* 2004;100:818–25.