

RESULTADOS A LARGO PLAZO EN EL TRATAMIENTO DEL OSTEOSARCOMA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Miguel Corbellas Aparicio

- **Director:** *Joan Carles Galcerán.*
Professor del Departament de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona
- **Co-director:** *Jorge Aparicio Urtasun.*
Jefe de Sección - Hospital Universitari La Fe de València

Convocatoria Septiembre 2010

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4
Material y Métodos	5
Resultados	7
Discusión	10
Conclusiones	13
Bibliografía	14
Tablas	16
Certificados	

RESUMEN

Analizamos de manera retrospectiva una serie de 58 pacientes diagnosticados de un osteosarcoma no metastásico en el Hospital Universitari La Fe de Valencia entre los años 1985 y 2005. La supervivencia global obtenida a los 5 y 10 años fue del 57 % y 50 % respectivamente. Hemos identificado como factores pronóstico independientes el tamaño tumoral y la localización axial. Un 50 % de los pacientes fallecieron como consecuencia de una recidiva sistémica a pesar de haber sido tratados, en su mayoría, con cirugía con conservación de miembro y quimioterapia tanto pre como postoperatoria. El rescate quirúrgico de la recidiva proporciona mayores supervivencias de una manera significativa.

- **Palabras Clave:** *Osteosarcoma. Quimioterapia. Factores Pronóstico.*

RESUM

Hem analitzat de manera retrospectiva una sèrie de 58 pacients diagnosticats d'un osteosarcoma no metastàtic a l'Hospital Universitari La Fe de València entre els anys 1985 i 2005. La supervivència global obtinguda als 5 i 10 anys va ser del 57 i del 50 % respectivament. Hem identificat com a factors pronòstic independents la grandària tumoral i la localització axial. Un 50% dels pacients van morir com a conseqüència d'una recidiva sistèmica malgrat haver estat tractats, la majoria, amb cirurgia amb conservació de membre i quimioteràpia tant pre com postoperatòria. El rescat quirúrgic de la recidiva proporciona supervivències prolongades d'una manera significativa.

- **Paraules Clau:** *Osteosarcoma. Quimioteràpia. Factors Pronòstic.*

INTRODUCCIÓN:

El osteosarcoma es un tumor mesenquimal maligno primario que se caracteriza por la producción de osteoide o de hueso inmaduro. A pesar de ser poco frecuente (incidencia de 4-5 casos por millón de habitantes¹), es el tumor maligno óseo más común en la niñez y en la adolescencia y el segundo tumor primario maligno óseo en frecuencia en la población general². Muestra una ligera predilección por el sexo masculino³ y el pico de incidencia se sitúa en la segunda década de la vida. Aunque hasta un 30 % puede ocurrir en pacientes mayores de 40 años, debe considerarse en estos casos la existencia de un factor predisponente previo⁴ (Enfermedad de Paget, Radioterapia).

Aproximadamente el 80 % de los osteosarcomas ocurren en los huesos largos de las extremidades. El fémur distal y la tibia y húmero proximales son las localizaciones más comunes.

Alrededor del 80 % de los casos se presentan de forma localizada siendo los pulmones el lugar más común de diseminación metastásica. La afectación metastásica ósea es la segunda en frecuencia pero habitualmente aparece en fases más avanzadas.

Varios factores pronóstico han sido descritos en las últimas décadas aunque debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los distintos estudios su aplicación individual debe ser realizada de manera cautelosa⁵.

Antes de 1970, la supervivencia global en las formas localizadas tratadas con técnicas quirúrgicas agresivas oscilaba entre el 10 y el 20%. En los últimos 30-40 años, tras la introducción de esquemas de quimioterapia tanto pre como postoperatoria, la supervivencia ha experimentado un aumento dramático hasta colocarse entre el 60 y el 70 %⁶ según las series lo que refuerza la teoría de la existencia de micro-metástasis subclínicas ya en el momento del diagnóstico en las formas localizadas⁷.

En este trabajo analizaremos las características clínicas, los distintos tratamientos realizados y su relación con la supervivencia y con el patrón de recaída de los pacientes diagnosticados y tratados en nuestro centro durante un periodo de 20 años.

Material y Métodos:

1. Pacientes:

Se analizaron, de forma retrospectiva, todos los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitari La Fe de Valencia de un osteosarcoma no metastásico desde el 1 de Enero de 1985 al 31 de Diciembre de 2005 independientemente de la edad, localización, subtipo histológico u otras características. No se incluyeron aquellos casos con metástasis al diagnóstico ni los que consultaron por primera vez tras la recidiva o tras la progresión en curso de tratamiento habiendo sido tratados en primera instancia en otro centro. El seguimiento se inició en el momento de la primera visita tras el diagnóstico.

Tras aplicar los criterios expuestos, se obtuvo una población a estudio de 58 pacientes.

2. Objetivo del estudio:

Describimos las características clínicas, biológicas, el tratamiento administrado y la evolución de los pacientes con el diagnóstico de osteosarcoma entre las fechas ya expuestas. Analizamos la supervivencia global, la frecuencia de recaídas locales y de metástasis a distancia y el impacto de las variables clásicas descritas y recogidas en el pronóstico.

3. Variables estudiadas:

Se analizaron variables clínicas de la población a estudio (sexo, edad al diagnóstico, tamaño, localización, localización en huesos largos, variedad clínica, subtipo histológico, tratamiento inicial, tipo de cirugía, estrategia de quimioterapia y respuesta histológica al tratamiento quimioterápico) y se determinó la fecha de la recidiva local, de la recidiva sistémica y la fecha de muerte o del último seguimiento evolutivo.

En cuanto a la variante clínica se diferenció entre la variedad convencional o intramedular y aquellos de crecimiento yuxtacortical (paraostal y periostal).

Se clasificó el tratamiento inicial en varios subgrupos en función de la combinación de las distintas armas terapéuticas disponibles (cirugía, quimioterapia, radioterapia).

Se entiende como estrategia de quimioterapia el momento de su administración en relación a la cirugía (pre, post o pre y post-cirugía).

Definimos dos variedades quirúrgicas: la cirugía conservadora con márgenes amplios y preservación de miembro y la amputación de miembro.

Se definieron tres grupos de acuerdo al tipo de quimioterapia administrado: un primer grupo de quimioterapia basado en el esquema T-10 de Rosen⁸ (Metotrexate, Cisplatino, Adriamicina, Vincristina, Bleomicina, Ciclofosfamida y Actinomicina-D), un segundo grupo con quimioterapia basada en la combinación de Metotrexate, Ifosfamida, Epirrubicina y Cisplatino, y un tercero con otros esquemas de quimioterapia sin metotrexate (cisplatino-ifosfamida-epirrubicina-actinomicina D).

La respuesta histológica a la quimioterapia viene definida en función del porcentaje de necrosis (≥ 0 o < 90 %).

4. Análisis estadístico:

Las variables discretas se expresaron como porcentajes y las continuas como la mediana con su rango correspondiente. La supervivencia global (SG) se definió como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la muerte ó el último control. El método de Kaplan-Meier fue utilizado para definir esta medida de tiempo. Para el análisis univariante, se utilizó el test log-rank para la comparación de la SG entre distintos grupos. En el análisis multivariante, se incluyeron las variables que resultaron significativas en el univariante y se utilizó la regresión de Cox. En todos los test estadísticos, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS.17.0. El análisis estadístico se realizó en Agosto del 2010.

RESULTADOS

a) Descripción de la población:

Reclutamos 58 pacientes (*tabla 1*) con un predominio del sexo masculino (34 hombres y 24 mujeres). La mayoría de ellos eran adolescentes con una mediana de edad de 19 años (extremos 12 y 75 años). El tumor se localizaba en la mayor parte de los casos en huesos largos, siendo el fémur la localización más frecuente (47%) seguido de la tibia (14%), la pelvis (12%) y el húmero (7%). La mediana del diámetro máximo tumoral fue de 85 mm (extremos 35 y 230). Cuando el tumor afectaba a huesos largos, la localización distal era la predominante (61%) aunque la proximal también era común (29%), principalmente a expensas de aquellos localizados en la tibia. Las variedades clínicas no convencionales (paraostal y periostal) fueron poco comunes (9%). En cuanto a los subtipos histológicos, el osteoblástico (40%) y el condroblástico (35%) resultaron los más frecuentes.

En la mayor parte de la muestra, el tratamiento (*tabla 2*) combinó cirugía y quimioterapia (79%) mientras que el 12% fue tratado con cirugía exclusiva; en el 9% restante no fue factible la cirugía por la presencia de una tumoración irresecable, habitualmente pélvica. En los pacientes tratados quirúrgicamente, sólo un 12% requirió una amputación, practicándose en el resto una cirugía amplia con preservación de miembros. El tratamiento quimioterápico fue pre y post-operatorio en el 82 % y post-operatorio exclusivo en el 18% restante.

De los 42 pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria tenemos datos acerca de la respuesta histológica en 37 de ellos y sólo 5 (14%) alcanzaron un grado de necrosis superior o igual al 90%.

b) Análisis de supervivencia:

Con una mediana de seguimiento de 42 meses (rango de 5-246 meses), la mediana de SG es de 78 meses. La probabilidad de SG a 5 y 10 años es del 57% y 50% (*figura 1*). Un 47% de pacientes han muerto por progresión de enfermedad.

El porcentaje global de recidiva fue del 58% (9% de recidivas locales óseas exclusivas, 25% de recidivas sistémicas y 24% de recidivas tanto a nivel local como sistémico) (*tabla 3*). La mediana de SG tras la recidiva fue de 18 meses (rango de 5-79 meses). La localización más frecuente de la recidiva sistémica fue pulmonar (*tabla 3*). La inmensa mayoría de las recidivas fueron en los cinco primeros años de seguimiento, fundamentalmente en los dos primeros años (86%) (*figura 2*). Fue posible la metastasectomía pulmonar de rescate en 6 pacientes de los 29 pacientes con recidiva sistémica (21%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre aquellos pacientes con recidiva local, sistémica o en ambas localizaciones (*figura 3*). Sin embargo, en el grupo de pacientes con recidiva sistémica, la realización de una metastasectomía pulmonar frente a la no realización estaba ligada a una mejoría estadísticamente significativa de la SG (70 meses frente a 18 meses, res, p 0.027).

c) Factores Pronóstico de Supervivencia Global. Análisis univariante y multivariante:

La localización del tumor primario en las extremidades, el tamaño tumoral menor de 85 mm y los subtipos histológicos condroblástico y fibroblástico fueron factores pronóstico favorables con significación estadística en el análisis univariante (*tabla 4*). La localización pélvica fue un factor pronóstico particularmente pobre, con una mediana de SG de 18 meses (3-32 meses). No hubo significación estadística para el sexo, la edad ó la variedad clínica. En los 37 pacientes donde se pudo realizar el análisis de la necrosis tras la quimioterapia de inducción, había una tendencia a una mejor SG con la necrosis mayor del 90% (SG a 5 años de 83% frente a 63%) aunque ésta no alcanzó la significación estadística.

En el análisis multivariante, resultaron significativos la localización en extremidades y el tamaño tumoral menor de 85 mm (*figuras 4 y 5*). El subtipo histológico como factor pronóstico perdió la significación estadística.

d) Influencia del tratamiento primario del osteosarcoma:

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la administración preoperatoria y postoperatoria de la quimioterapia primaria (SG a 5 años de 57% frente a 67%) (*tabla 4*). Hubo 7 pacientes (12%) que no recibieron quimioterapia junto al tratamiento local; su mediana de SG fue de 30 meses (3-67 meses) con un 38% de supervivientes a 5 años.

En 5 pacientes (9%) no fue factible la resección quirúrgica de la tumoración primaria. La imposibilidad de dicha cirugía fue un factor pronóstico claramente desfavorable frente a la cirugía conservadora y en menor medida la amputación (*figura 6*), con una mediana de supervivencia de 6 meses (3-8 meses), sin supervivientes a 5 años.

DISCUSIÓN:

Tras haber analizado esta serie de pacientes tratados en un mismo centro a lo largo de dos décadas, hemos podido obtener datos interesantes en relación a la mortalidad y al patrón de recidiva en función de las distintas variables clínicas y biológicas recogidas y de las opciones terapéuticas empleadas en nuestro medio.

Las características clínicas de los pacientes reclutados resultan representativas de los datos existentes en la literatura ya expuestos: mayor incidencia en el sexo masculino, edad media alrededor de los 20 años y predominio claro de la variedad clásica y de los subtipos histológicos osteoblástico, condroblástico y fibroblástico. Es mencionable el considerable porcentaje de osteosarcomas de localización axial con su consiguiente implicación pronóstica como a continuación veremos.

Dadas las características del estudio resulta obvio que no pretendemos identificar nuevos factores pronóstico y sí analizar el impacto de los ya descritos en nuestro entorno. A pesar de que en las últimas décadas han sido reportados varios factores, su aplicación individual sigue siendo compleja⁵ en parte debido a cierta inconsistencia de las series: el osteosarcoma es una enfermedad rara, precisa de análisis de resultados a largo plazo y la mayoría de los datos se han recogido a partir de cohortes históricas con disparidad en las definiciones y en las variables. En la actualidad, el tratamiento se lleva a cabo en centros especializados con cooperaciones multicéntricas por lo que las inferencias obtenidas pueden tener un mayor peso. Aún así, sigue resultando complicada la realización de meta-análisis debido a la heterogeneidad existente.

La edad avanzada o menor de 14 años, el sexo masculino, el tamaño, la localización (esqueleto axial), el estadio y diversos parámetros analíticos (Fosfatasa Alcalina) han sido utilizados clásicamente como factores pronóstico⁹⁻¹⁰. Otros marcadores como la expresión de glicoproteína-p¹¹, HER-2¹², VEGF¹³ y la pérdida de heterogenicidad del gen Rb¹⁴ han sido descritos aunque no son el objeto de este trabajo.

El grado de respuesta al tratamiento quimioterápico preoperatorio ha sido postulado como el factor más sensible de predicción de supervivencia¹⁵. En nuestra serie, resultaron significativos como marcadores de buen pronóstico tras el análisis

multivariante el tamaño menor de 85 mm y la localización en las extremidades. La localización en esqueleto axial resultó de especial mal pronóstico. Llama la atención el bajo porcentaje de necrosis superiores al 90% en nuestra población si lo comparamos con otras series publicadas¹⁶ sugiriendo que hay un margen para la mejora y que se debe optimizar el esquema de quimioterapia utilizado.

El tratamiento del osteosarcoma requiere siempre de un manejo multidisciplinar. El paciente con un tumor localizado precisará de un tratamiento quirúrgico radical y de quimioterapia sistémica de cara a controlar la enfermedad micrometastásica. La evaluación quirúrgica ha de ser realizada por un cirujano experto. Si las condiciones físicas del paciente y la localización y extensión del tumor lo permiten se debe tratar siempre de realizar una cirugía amplia con conservación de miembro. Varios estudios no detectan diferencias en cuanto a la tasa de recidivas locales¹⁷ y existen beneficios evidentes en calidad de vida y coste. Incluso existen publicaciones¹⁶ de series en que el requerimiento de una amputación se asocia con un peor pronóstico, posiblemente por presentar una extensión tumoral mayor. En nuestra serie se ha logrado realizar una cirugía con preservación de miembro en la mayor parte de los casos. Se suele optar por la radioterapia en aquellos tumores irresecables de localizaciones específicas como la pelvis de cara a buscar un mejor control local aunque los resultados a largo plazo son claramente inferiores, como se aprecia en nuestro trabajo, donde observamos una SG mediana pobre de 6 meses en los pacientes no tratados quirúrgicamente.

Como ya hemos indicado, la quimioterapia es la principal responsable del claro aumento de supervivencia experimentado en las últimas décadas en relación con la cirugía exclusiva. Aunque en la actualidad se están diseñando ensayos clínicos multicéntricos randomizados, muchas de las decisiones terapéuticas han tenido como base observaciones empíricas. Es ampliamente aceptado actualmente que las drogas más activas son el metotrexate a altas dosis, la adriamicina, el cisplatino y la ifosfamida aunque su combinación óptima sigue siendo controvertida. Entre los nuevos agentes, el beneficio en cuanto a la supervivencia de la adición de muramil tripéptido (MTP) es controvertido¹⁸. Existe una tendencia a la administración de quimioterapia tanto pre como postoperatoria. Aunque a nivel teórico puede parecer lógico que la administración de quimioterapia preoperatoria puede suponer un beneficio de

supervivencia debido al tratamiento precoz de las micrometástasis y a facilitar la cirugía de preservación de miembro, el Pediatric Oncology Group realizó un estudio que no mostró diferencias de supervivencia en comparación con la quimioterapia adyuvante¹⁹, al igual que en nuestro trabajo, donde no vimos diferencias a largo plazo entre las dos estrategias de administración de la quimioterapia.

En nuestra serie la mayor parte de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico tanto neoadyuvante como adyuvante. Aunque los hemos agrupado en tres grupos según la quimioterapia administrada, dada la gran variedad de esquemas aplicados es difícil extraer conclusiones en cuanto a efectividad. Como ya hemos comentado, en los casos valorables, el porcentaje de necrosis fue un decepcionante 14%. De la misma forma, nuestros resultados en cuanto a supervivencia (57 %) se encuentran en el límite inferior si los comparamos con algunos de los últimos trabajos descritos²⁰ (60-75%). Esto puede explicarse debido a que muchos de los pacientes recogidos se diagnosticaron en la década de los 80 y se aplicaron esquemas de tratamiento en desuso en la actualidad. Aunque también creemos que es indicativo de que puede obtenerse un margen de mejora adaptando el tratamiento quimioterápico.

El patrón más habitual de recidiva es en forma de afectación pulmonar metastásica seguido de la recidiva local (normalmente acompañada también de diseminación metastásica pulmonar). La gran mayoría tienen lugar antes de los dos años y son extremadamente raras las de más allá de los 5 años. El pronóstico es pobre y la supervivencia a los 5 años se sitúa alrededor de 20%²¹. La resección quirúrgica completa de la recidiva es el procedimiento que permite obtener mayores supervivencias como bien queda reflejado en los pacientes de nuestro estudio en que se pudo realizar una metastasectomía pulmonar tras la recidiva. No hay esquema de quimioterapia estándar en segunda línea y se tiende a utilizar poliquimioterapia combinando agentes activos que no utilizamos en primera.

CONCLUSIONES

En resumen, tras analizar de manera retrospectiva una serie de 58 pacientes diagnosticados de un osteosarcoma estadio localizado entre 1985 y 2005 en nuestro centro, se ha determinado una supervivencia del 57 % a los 5 años. El tamaño tumoral y la localización axial han sido definidos como factores pronóstico independiente. A pesar de que la mayoría han completado una cirugía de bordes amplios con preservación de miembro y recibido quimioterapia pre y postoperatoria, ha fallecido el 50 % debido a una recidiva metastásica diagnosticada, en la mayor parte de los casos, 2 años después del diagnóstico inicial. El rescate quirúrgico de la recidiva ha asegurado supervivencias mayores de una manera significativa.

Todos estos datos sugieren que existe un margen de mejora en los esquemas de quimioterapia utilizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher, CDM, Unni, KK, Mertens, F, Eds. Pathology and Genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France, IARC Press 2002.
2. Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004;9:422–41.
3. Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. *J Bone Joint Surg Am* 1967;49:101–10.
4. Huvos, AG. Bone Tumours: Diagnosis, Treatment and Prognosis. 2nd ed. W.B. Saunders Company. 1999
5. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Oct;35(10):1030-6
6. Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA:Osteosarcoma. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Edited by Pizzo A, Poplack G 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002:1051–1089.
7. Bruland, OS, Hoifodt, H, Saeter, G, et al. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4666
8. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106 (Suppl):55
9. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 20:776–790, 2002
10. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ (1994) Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 12(2):423–431
11. Baldini N, Scotlandi K, Barbanti-Brodano G, et al. Expression of p-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *New England Journal of Medicine* 1995;333(21):1380–5.
12. Akatsuka T, Wada T, Kokai Y, et al. ErbB2 expression is correlated with increased survival of patients with osteosarcoma. *Cancer* 2002; 94(5):1397–404.
13. Charity RM, Foukas AF, Deshmukh NS, Grimer RJ. Vascular endothelial growth factor expression in osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2006;448:193–8.
14. Feugeas O, Guriec N, Babin-Boilletot A, et al. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(2):467–72.
15. Björnsson J, Inwards CY, Wold LE, et al. Prognostic significance of spontaneous tumour necrosis in osteosarcoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;423:195–9.
16. Pakos, EE, Nearchou AD, Grimer RJ, Aparicio J, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *European Journal of Cancer* Volume 45, Issue 13 , Pages 2367-2375, September 2009

17. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76—A(5) :649—56.
18. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al.: Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 26 (4): 633-8, 2008.
19. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. Goorin AM - *J Clin Oncol* - 15-APR-2003; 21(8): 1574-80
20. Federman, N, Bernthal N, Eilber FC, Tap WD. The Multidisciplinary Management of Osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2009 Feb 24.
21. DeVita, Hellman, Rosenberg. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 8th Edition. 2008. Pages 1807-1811

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes del estudio (n= 58)	
Mediana de edad (años)	19 (12-75)
Sexo masculino, N (%)	34 (59)
Mediana del diámetro máximo (mm)	85 (70-120)
Localización, N (%)	
<i>Femur</i>	27 (46)
<i>Tibia</i>	8 (14)
<i>Pelvis</i>	7 (12)
<i>Húmero</i>	4 (7)
<i>Otro</i>	12 (21)
Localización, N (%)	
<i>Extremidad Inferior</i>	37 (64)
<i>Extremidad Superior</i>	5 (9)
<i>Pelvis y Raquis</i>	9 (15)
<i>Otras</i>	7 (12)
Localización en huesos largos, N (%)	
<i>Distal</i>	19 (61)
<i>Proximal</i>	9 (29)
<i>Diáfisis</i>	1 (3)
<i>Hueso Entero</i>	2 (7)
Variedad clínica, N (%)	
<i>Convencional</i>	53 (91)
<i>Paraostal</i>	1 (2)
<i>Periostal</i>	4 (7)
Subtipo histológico, N (%)	
<i>Osteoblástico</i>	23 (40)
<i>Condroblástico</i>	20 (35)
<i>Fibroblástico</i>	9 (15)
<i>Telangiectásico</i>	3 (5)
<i>De Células Pequeñas</i>	1 (2)
<i>Otro</i>	2 (3)

Tabla 2. Características del tratamiento administrado (n= 58)	
Tratamiento Inicial, N (%)	
<i>Cirugía + Quimioterapia</i>	46 (79)
<i>Cirugía</i>	7 (12)
<i>No Cirugía (Quimioterapia + Radioterapia)</i>	5 (9)
Tipo de cirugía, N (%)	
<i>Escisión Amplia + Conservación Miembro</i>	46 (79)
<i>Amputación</i>	7 (12)
<i>No cirugía</i>	5 (9)
Estrategia de quimioterapia, N (%)	
<i>Pre & Postoperatoria</i>	42 (73)
<i>Postoperatoria</i>	9 (15)
<i>No Quimioterapia</i>	7 (12)
Esquema de quimioterapia N (%)	
<i>T-10 de Rosen</i>	38 (65)
<i>CDDP-MTX-IFO-EPI</i>	11 (19)
<i>Esquemas sin MTX</i>	2 (4)
<i>No Quimioterapia</i>	7 (12)
Mediana de porcentaje de necrosis	40% (10-100)
Respuesta histológica a la quimioterapia, N (%)	
<i>≥ 90</i>	5 (9)
<i>< 90</i>	32 (55)
<i>No valorado</i>	21 (36)

CDDP = Cisplatino; MTX = Metotrexate
IFO = Ifosfamida; EPI = Epirrubicina

Tabla 3. Datos de Recidiva Local y Sistémica tras Tratamiento Primario (n= 58)	
Recidiva global, N (%)	34 (58)
<i>Recidiva local exclusiva, N (%)</i>	5 (9)
<i>Recidiva sistémica exclusiva, N (%)</i>	15 (25)
<i>Recidiva local y sistémica, N (%)</i>	14 (24)
Localización de recidiva Sistémica, N (%)	29 (50)
<i>Pulmón</i>	24 (41)
<i>Pulmón y Hueso</i>	4 (7)
<i>Hueso</i>	1 (2)
Mediana de tiempo hasta la recidiva local exclusiva	13 meses (3-58)
Mediana de tiempo hasta la recidiva sistémica	9 meses (3-70)
Metastasectomía pulmonar, N (%)	6 (10)
Cirugía de recidiva local, N (%)	5 (9)
Muerte por enfermedad, N (%)	27 (47)

Tabla 4. Análisis univariante de factores pronóstico de la supervivencia global (SG)				
<i>Factor</i>	<i>N (%)</i>	<i>Mediana SG en meses (rango)</i>	<i>SG a 5 años (%)</i>	<i>p</i>
Sexo masculino	34 (59)	78 m (10-152)	57	0.453
Sexo femenino	24 (41)	NA	57	
Edad menor/igual de 20 años	34 (59)	NA	61	0.418
Edad mayor de 20 años	24 (41)	40 m (3-118)	49	
Extremidades	41 (71)	NA	64	0.027
Otras localizaciones	17 (39)	20 m (3-54)	39	
Tamaño menor/igual 85 mm	31 (53)	NA	68	0.042
Tamaño mayor de 85 mm	27 (47)	31 m (3-63)	43	
Variedad Clínica				0.744
<i>Convencional</i>	53 (91)	NA	57	
<i>Paraostal</i>	1 (2)	NA	100	
<i>Periostal</i>	4 (7)	NA	51	
Tipos histológicos				0.041
<i>Osteoblástico</i>	25 (43)	31 m (10-110)	47	
<i>Condroblástico</i>	20 (35)	NA	53	
<i>Fibroblástico</i>	9 (15)	NA	73	
<i>Telangectásico</i>	3 (5)	78 m	33	
<i>Células pequeñas</i>	1 (2)	8 m	0	
Estrategia de Quimioterapia,				0.233
<i>Pre & Postoperatoria</i>	42 (73)	NA	57	
<i>Postoperatoria</i>	9 (15)	NA	67	
<i>No Quimioterapia</i>	7 (12)	30 m (3-67)	38	
Necrosis menor del 90%	32 (84)	NA	63	0.635
Necrosis igual/mayor del 90%	5 (16)	NA	83	

NA = no alcanzada

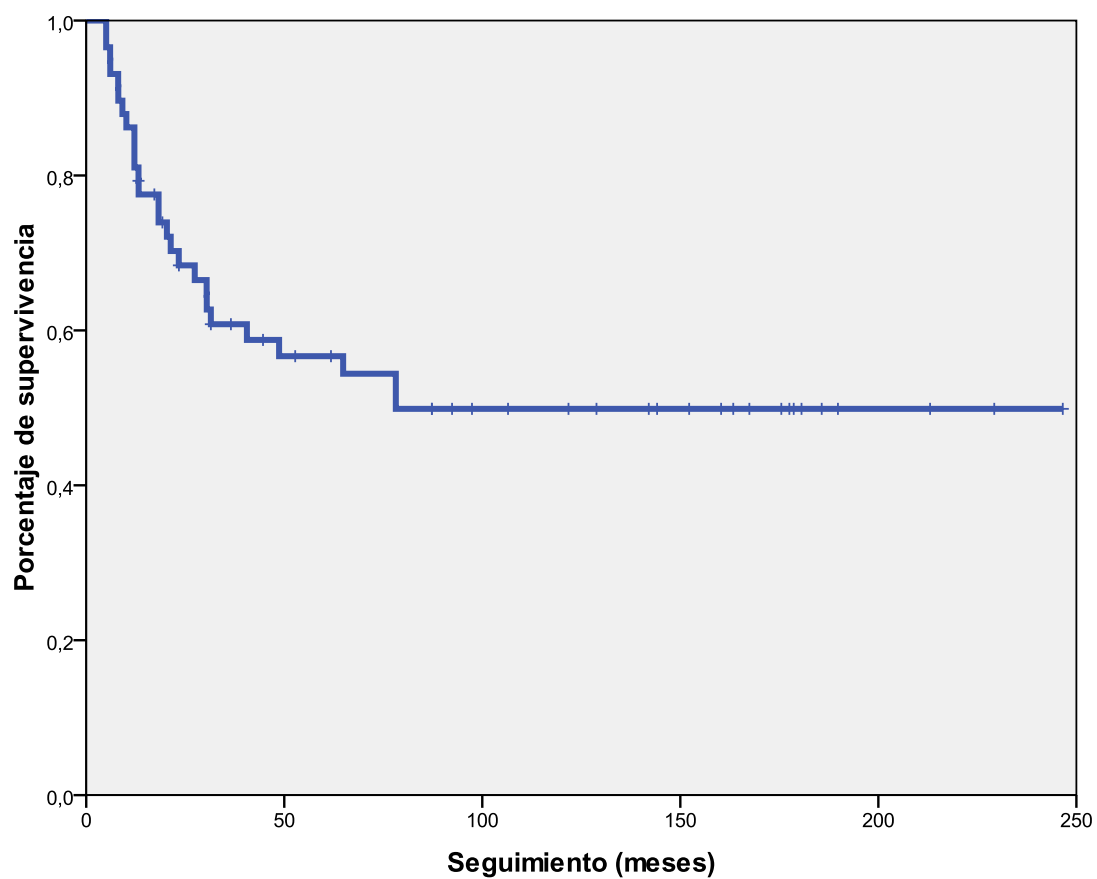
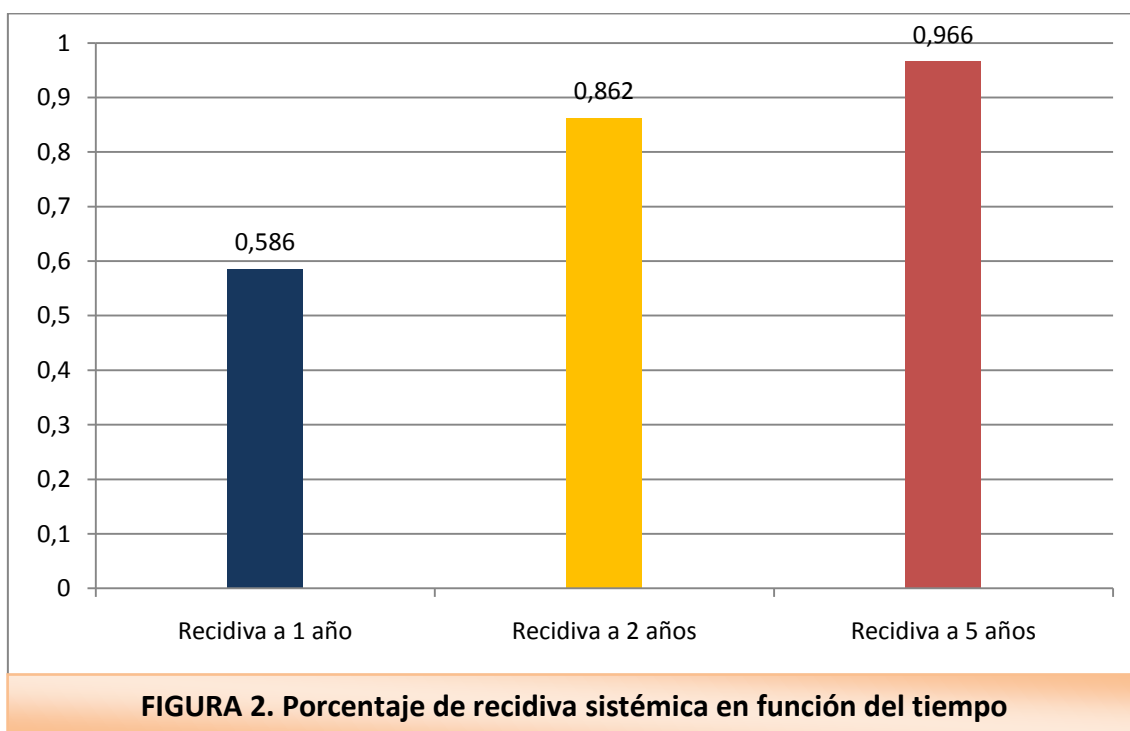


FIGURA 1: Curva de supervivencia global (SG) de la serie completa. La mediana de SG es de 78 meses y hay un 57% de supervivientes a 5 años



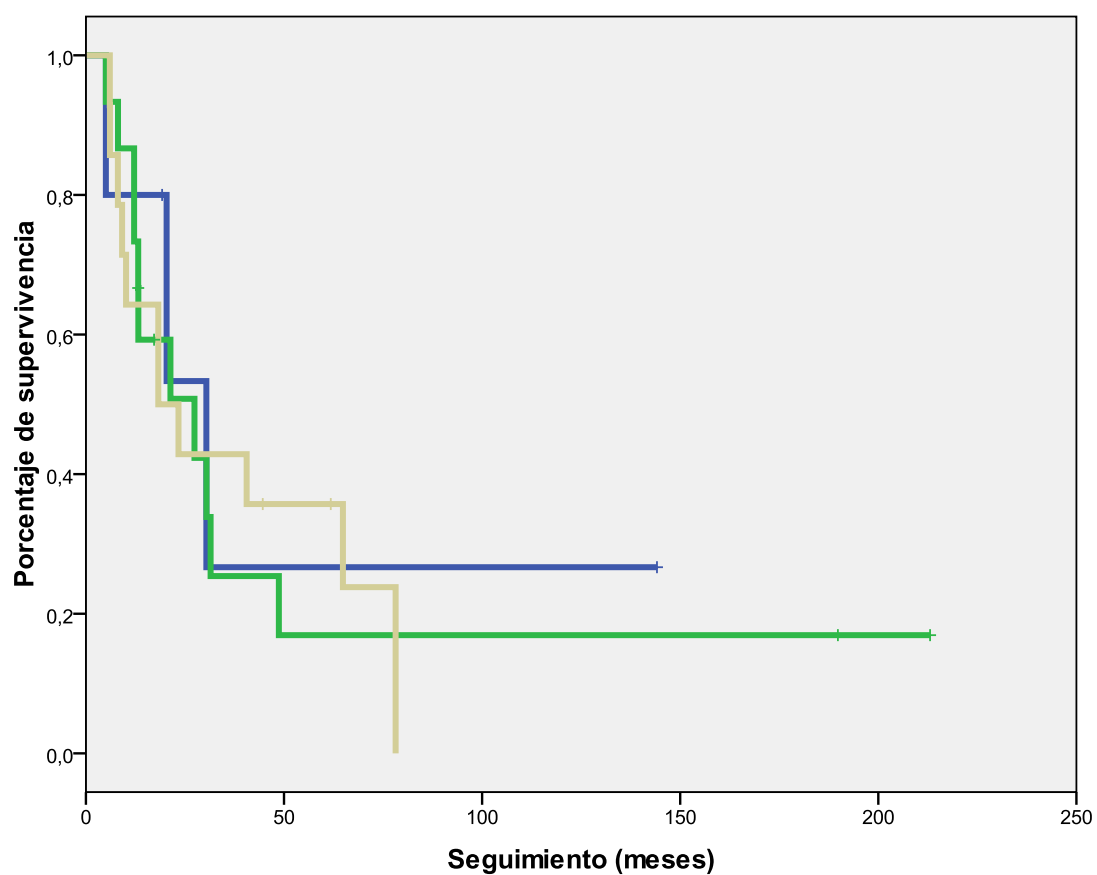


FIGURA 3: Curvas de supervivencia global (SG) de acuerdo al tipo de recidiva (local, sistémica ó en ambas localizaciones)

Recidiva	Mediana SG	SG a 5 años (%)	p
<i>Local</i>	30 m (9-51)	26	0.880
<i>Sistémica</i>	27 m (4-49)	17	
<i>Ambas</i>	18 m (2-34)	23	

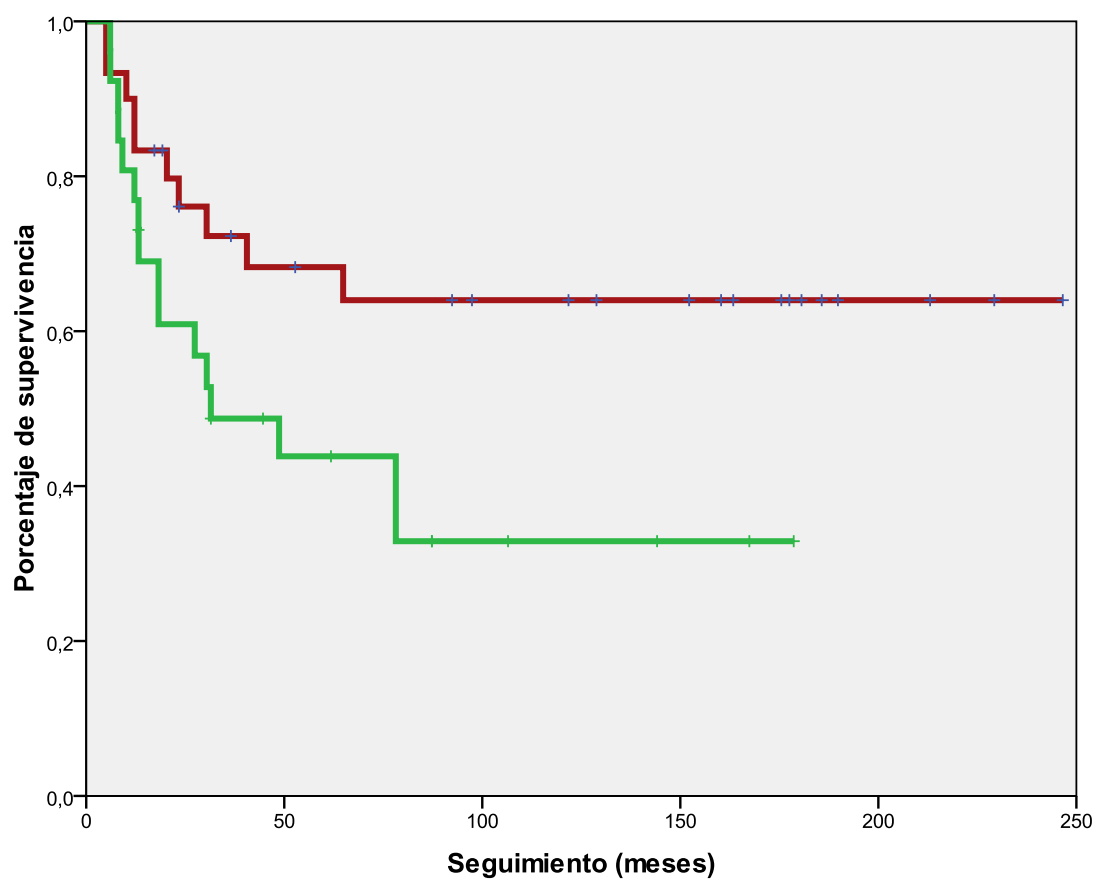


FIGURA 4: Curvas de supervivencia global (SG) de acuerdo al tamaño del tumor primario.

Tamaño	Mediana SG	SG a 5 años (%)	p
Menor o igual 85 mm	NA	68	0.042
Mayor de 85 mm	31 m (3-63)	43	

NA= no alcanzada

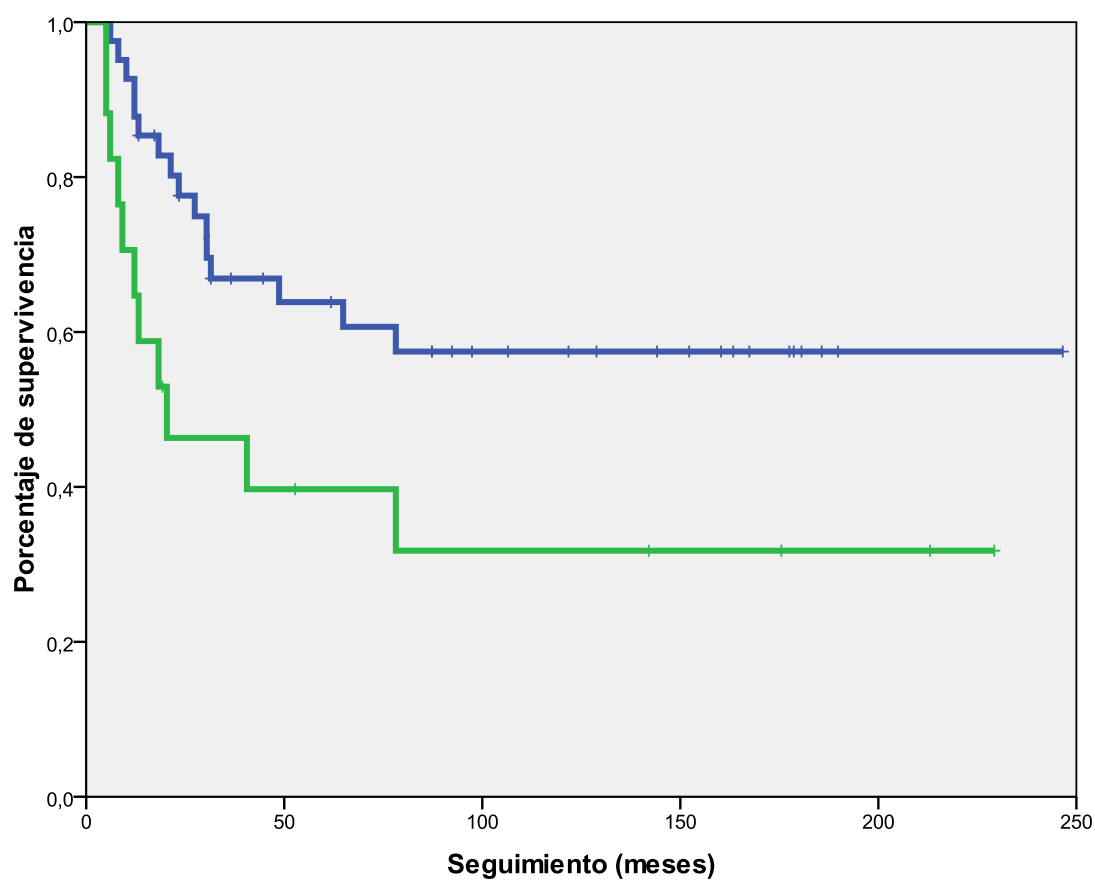


FIGURA 5: Curvas de supervivencia global (SG) de acuerdo a la localización del tumor primario

Localización	Mediana SG	SG a 5 años (%)	p
<i>Extremidades</i>	NA	64	0.027
<i>No extremidades</i>	20 m (3-54)	39	

NA= no alcanzada

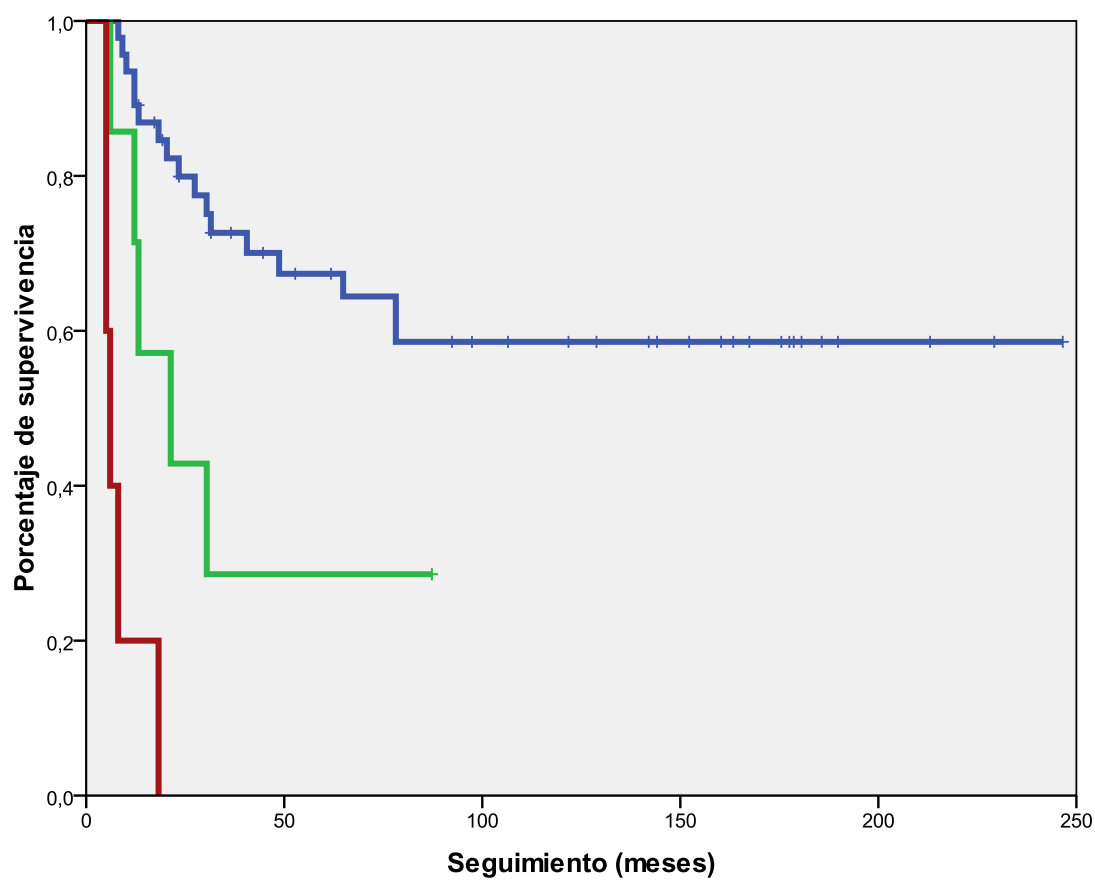


FIGURA 6: Curvas de supervivencia global (SG) de acuerdo al tratamiento local quirúrgico realizado

Tipo de cirugía	Mediana SG	SG a 5 años (%)	p
<i>Cirugía conservadora</i>	NA	67	0.001
<i>Amputación</i>	22 m (2-42)	28	
<i>No cirugía</i>	6 m (4-8)	0	

NA= no alcanzada