

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública**  
**(Historia de la Ciencia)**



**EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE  
SUPERVIVENCIA DE LOS TUMORES ÓSEOS EN  
HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Irene Méndez Mesón**

Bajo la dirección de los doctores

Vicente Domínguez Rojas  
Adelaida Domínguez Gordillo  
María Vicenta García Rosado

**Madrid, 2012**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE  
LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL:  
EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE  
SUPERVIVENCIA DE LOS TUMORES ÓSEOS EN HOSPITALES  
PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

IRENE MÉNDEZ MESÓN

MADRID 2012

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE  
LA CIENCIA



## TESIS DOCTORAL EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS TUMORES ÓSEOS EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

AUTOR:  
IRENE MÉNDEZ MESÓN

DIRECTORES:  
PROF. DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS  
DRA. D. ADELAIDA DOMÍNGUEZ GORDILLO  
DRA. D. MARÍA VICENTA GARCÍA ROSADO

Para quienes, a pesar de todo, están siempre ahí.

Elige un oficio que te guste y no  
tendrás que trabajar ni un día de tu vida.  
(Confucio)

## AGRADECIMIENTOS.

Agradecer al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas la oportunidad de realizar esta tesis, por todo el tiempo invertido y por su gran disposición.

Agradecer también al Dr. D. Andrés González Navarro su generosidad en la obtención y manejo de los datos, y por facilitar cualquier gestión relacionada con el Registro de Tumores.

A Adelaida y a Maivi por su ayuda inestimable en este trabajo.

A todo el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” por su apoyo incondicional.

A Maite por su ayuda inestimable en los aspectos burocráticos y por atenderme siempre con una sonrisa.

A mi familia por soportarme el tiempo que ha llevado la realización de esta tesis.





## ÍNDICE:

<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<b>12</b>
<b>SITUACIÓN DEL PROBLEMA:</b>	<b>12</b>
<b>FACTORES DE RIESGO:</b>	<b>18</b>
<i>RADIACIONES IONIZANTES:</i>	<i>18</i>
<i>ALTERACIONES GENÉTICAS:</i>	<i>18</i>
<i>TUMORES SOBRE PATOLOGÍAS PREVIAS:</i>	<i>19</i>
<i>ONCOGENES Y TUMORES ÓSEOS:</i>	<i>19</i>
<b>RECUERDO HISTOLÓGICO:</b>	<b>20</b>
<b>DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ÓSEOS:</b>	<b>24</b>
<i>TUMORES MALIGNOS CONDROGÉNICOS:</i>	<i>26</i>
<i>TUMORES MALIGNOS OSTEOGÉNICOS:</i>	<i>35</i>
<b>DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE:</b>	<b>42</b>
<b>TRATAMIENTO:</b>	<b>43</b>
<i>CIRUGIA:</i>	<i>43</i>
<i>RADIOTERAPIA:</i>	<i>44</i>
<i>QUIMIOTERAPIA:</i>	<i>44</i>
<i>INMUNOTERAPIA:</i>	<i>45</i>
<i>TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA:</i>	<i>45</i>
<i>NUEVAS TERAPIAS:</i>	<i>45</i>
<b>OBJETIVOS.</b>	<b>46</b>
<b>SUJETOS Y MÉTODOS.</b>	<b>47</b>
<b>DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER:</b>	<b>47</b>
<b>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:</b>	<b>49</b>
<b>VARIABLES UTILIZADAS:</b>	<b>50</b>
<i>DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC:</i>	<i>50</i>

<b>VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES:</b>	<b>64</b>
<b>TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.</b>	<b>69</b>
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:	69
ESTADÍSTICA ANALÍTICA:	69
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA:	70
SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA:	71
ANÁLISIS DE COX:	71
<b>RESULTADOS.</b>	<b>76</b>
ANÁLISIS DESCRIPTIVO:	76
<i>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:</i>	76
<i>SEXO Y EDAD:</i>	77
<i>CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR:</i>	81
<i>CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO:</i>	86
EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA:	92
<i>EDAD Y SEXO:</i>	92
<i>EDAD E HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA:</i>	93
<i>EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL:</i>	94
<i>EDAD Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:</i>	95
<i>EDAD Y ACTITUD TERAPÉUTICA:</i>	96
<i>EDAD Y DEMORA TERAPÉUTICA:</i>	97
<i>EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.</i>	98
<i>SEXO E HISTOLOGÍA AGRUPADA:</i>	99
<i>SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL:</i>	100
<i>SEXO Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:</i>	101
<i>SEXO Y ACTITUD TERAPÉUTICA:</i>	102
<i>SEXO Y DEMORA TERAPÉUTICA:</i>	103

<b>SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES</b>	<b>103</b>
<b>HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:</b>	<b>104</b>
<b>HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA Y DEMORA TERAPÉUTICA:</b>	<b>105</b>
<b>HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA Y ACTITUD TERAPÉUTICA:</b>	<b>106</b>
<b>EXTENSIÓN TUMORAL Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:</b>	<b>107</b>
<b>EXTENSIÓN TUMORAL Y ACTITUD TERAPÉUTICA:</b>	<b>108</b>
<b>LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y DEMORA TERAPÉUTICA:</b>	<b>109</b>
<b>LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y ACTITUD TERAPÉUTICA:</b>	<b>110</b>
<b>DEMORA TERAPÉUTICA Y ACTITUD TERAPÉUTICA:</b>	<b>111</b>
<b>MORTALIDAD:</b>	<b>112</b>
<b>MORTALIDAD Y QUINQUENIO DIAGNÓSTICO:</b>	<b>113</b>
<b>MORTALIDAD Y EDAD:</b>	<b>114</b>
<b>MORTALIDAD Y SEXO:</b>	<b>114</b>
<b>MORTALIDAD E HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA:</b>	<b>115</b>
<b>MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL:</b>	<b>116</b>
<b>MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:</b>	<b>117</b>
<b>MORTALIDAD Y DEMORA TERAPÉUTICA:</b>	<b>118</b>
<b>MORTALIDAD Y ACTITUD TERAPÉUTICA:</b>	<b>119</b>
<b>ESTIMACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA:</b>	<b>120</b>
<b>POR EDAD.</b>	<b>121</b>
<b>POR SEXO:</b>	<b>122</b>
<b>POR HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA:</b>	<b>123</b>
<b>POR LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:</b>	<b>124</b>
<b>POR DEMORA TERAPÉUTICA:</b>	<b>126</b>
<b>POR ACTITUD TERAPÉUTICA:</b>	<b>127</b>
<b>POR TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES:</b>	<b>128</b>
<b>RESULTADOS DEL MODELO DE COX:</b>	<b>129</b>
<b>PRIMER MODELO DE COX:</b>	<b>129</b>

<i>SEGUNDO MODELO DE COX:</i>	131
<b>DISCUSIÓN.</b>	132
<b>PRESENTACIÓN A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO:</b>	132
<b>EDAD:</b>	132
<b>SEXO:</b>	133
<b>HISTOLOGÍA:</b>	134
<b>EXTENSIÓN TUMORAL:</b>	135
<i>CONDROSARCOMAS:</i>	135
<i>OSTEOSARCOMAS:</i>	136
<b>LOCALIZACIÓN TUMORAL:</b>	137
<b>TRATAMIENTO:</b>	138
<b>DEMORA:</b>	139
<b>TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES:</b>	139
<b>MORTALIDAD:</b>	140
<i>MORTALIDAD Y SEXO:</i>	140
<i>MORTALIDAD Y EDAD:</i>	141
<i>MORTALIDAD E HISTOLOGÍA:</i>	141
<i>MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL:</i>	142
<i>MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN:</i>	142
<i>MORTALIDAD Y ACTITUD TERAPEUTICA:</i>	143
<i>MORTALIDAD Y DEMORA TERAPEUTICA:</i>	143
<i>MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES:</i>	143
<b>SUPERVIVENCIA.</b>	144
<i>GLOBAL:</i>	144
<i>POR EDADES:</i>	145
<i>POR GÉNERO:</i>	146
<i>POR HISTOLOGÍA:</i>	147

<i>POR EXTENSIÓN TUMORAL:</i>	148
<i>POR ACTITUD TERAPÉUTICA:</i>	149
<i>POR DEMORA TERAPÉUTICA:</i>	150
<i>POR TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES:</i>	151
MODELO DE COX:	153
<b>CONCLUSIONES.</b>	154
<b>BIBLIOGRAFÍA.</b>	156

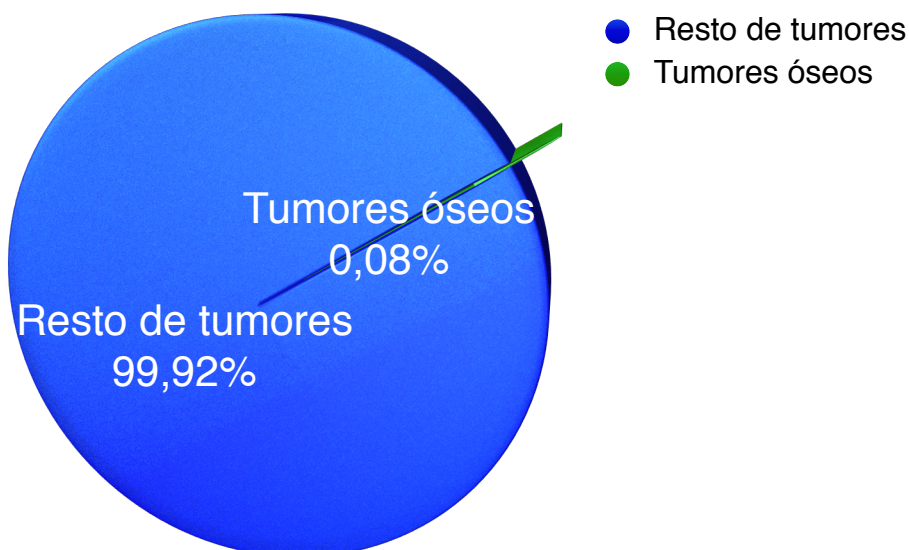
## INTRODUCCIÓN.

### SITUACIÓN DEL PROBLEMA:

Los tumores óseos, según estimaciones del National Cancer Institute de Estados Unidos afectará al 0'08% de las personas nacidas en 2010 en algún momento de sus vidas.

La incidencia anual de este tipo de tumores se estima en 0,9 diagnosticados por 100.000 habitantes, siendo la causa de muerte de 0,4 personas por 100.000 habitantes por año (Gráfica 1) (1).

*Gráfica 1: Incidencia de los tumores óseos respecto al global.*



La edad media de diagnóstico de este tipo de tumores es de 40 años. De ellos el 44,4% son diagnosticados por debajo de los 35 años de edad, convirtiendo a esta entidad en una patología propia de niños y adultos jóvenes(2).

La distribución por razas es bastante homogénea, siendo algo más frecuente en raza blanca (0,9 por 100.000 habitantes) y algo menor en asiáticos y habitantes de las Islas del Pacífico (0,55 por 100.000)(2).

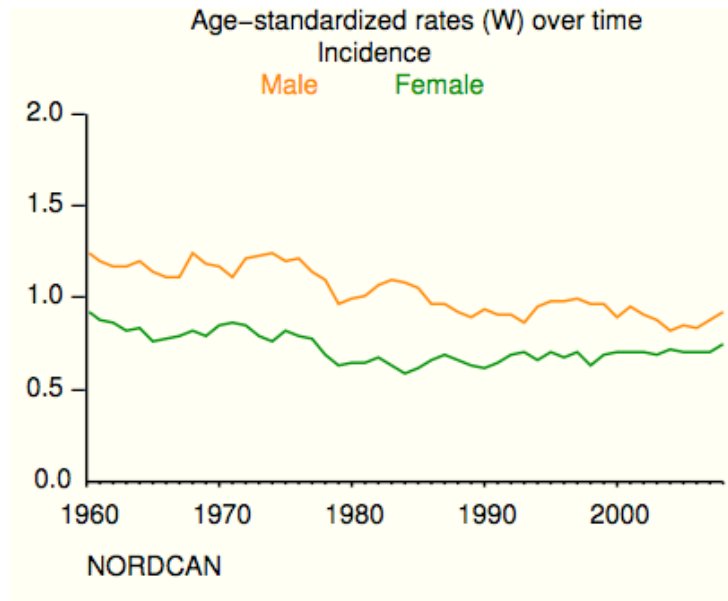
*Tabla 1: Incidencia por razas y sexos.*

<b>Raza/etnia</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
Todas las razas	1,0 por 100.000	0,8 por 100.000
Blanca	1,1 por 100.000	0,8 por 100.000
Negra	0,8 por 100.000	0,7 por 100.000
Asiática/ Islas del Pacífico	0,6 por 100.000	0,5 por 100.000
Hispana	0,8 por 100.000	0,7 por 100.000

Como se observa en la tabla 1, no existen grandes diferencias en la incidencia según sexos, aunque sí que se observa que ésta es sistemáticamente mayor en hombres que en mujeres en la población general, así como en cada uno de las razas por separado.

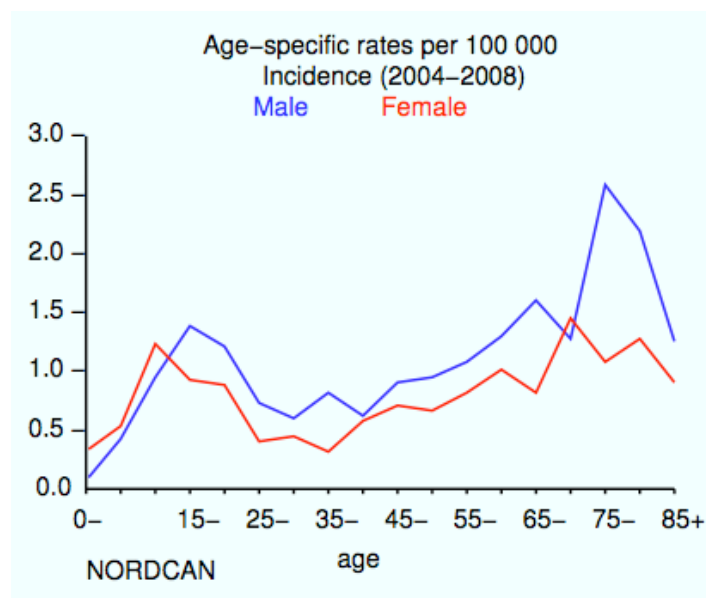
En el registro Nórdico de Cáncer NORDCAN, que recoge datos desde los años 60(3), también se observa una mayor incidencia de cáncer óseo en hombres que en mujeres, aunque al observar los datos de incidencia de este tipo de tumores a lo largo de los años, se observa una tendencia a que la proporción hombres:mujeres se iguale (Gráfica 2)(3).

Gráfica 2: Incidencia por sexos a lo largo de los años.



En este mismo registro se observa en los datos agrupados por edad, dos picos de incidencia: uno a los 10 años y otro en mayores de 75 años (Gráfica 3).

Gráfica 3: Incidencia por sexos agrupado por edades.

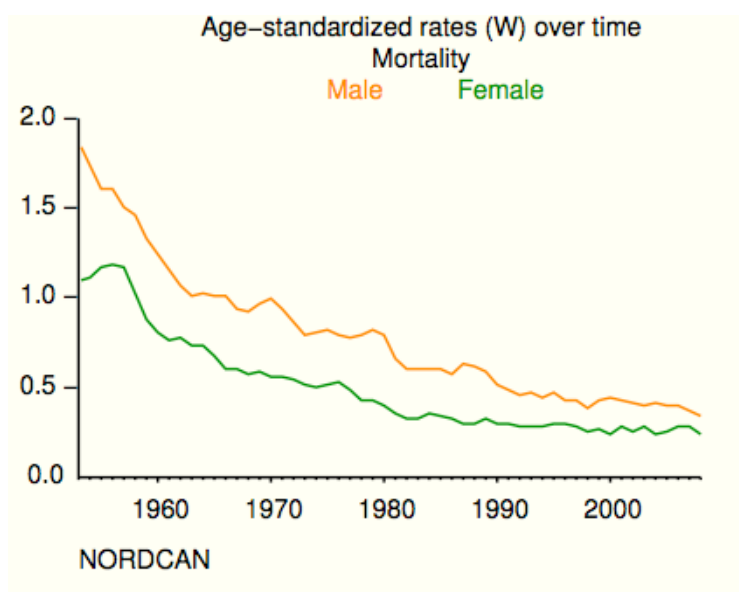


Se ha estimado que, en Estados Unidos, en el año 2010 aproximadamente 2650 personas serán diagnosticadas de cáncer óseo, 1530 hombres y 1120 mujeres, de las cuáles 1460 morirán por dicha causa(4).

Según el SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) del National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos, la tasa de mortalidad ajustada por edad es del 0'4 por 100.000 hombres y mujeres por año, basándose en datos de pacientes que murieron entre 2003 y 2007. La mediana de la edad de la muerte fue de 58 años, de los cuáles el 28,4% murieron con edades inferiores a 35 años. La supervivencia es de aproximadamente el 66,3% a los 5 años.

En la base de datos NORDCAN, se ha estudiado la mortalidad ajustada a la edad desde los años 70 (Gráfica 4), en los que la mortalidad de este tipo de tumores era de un 2%. Cuando se analiza la tendencia de la mortalidad producida por los tumores óseos, se observa una tendencia a estabilizarse, sin disminuir en gran medida, como hizo en las décadas entre 1960 y 1980, como se observa en la gráfica 4(3).

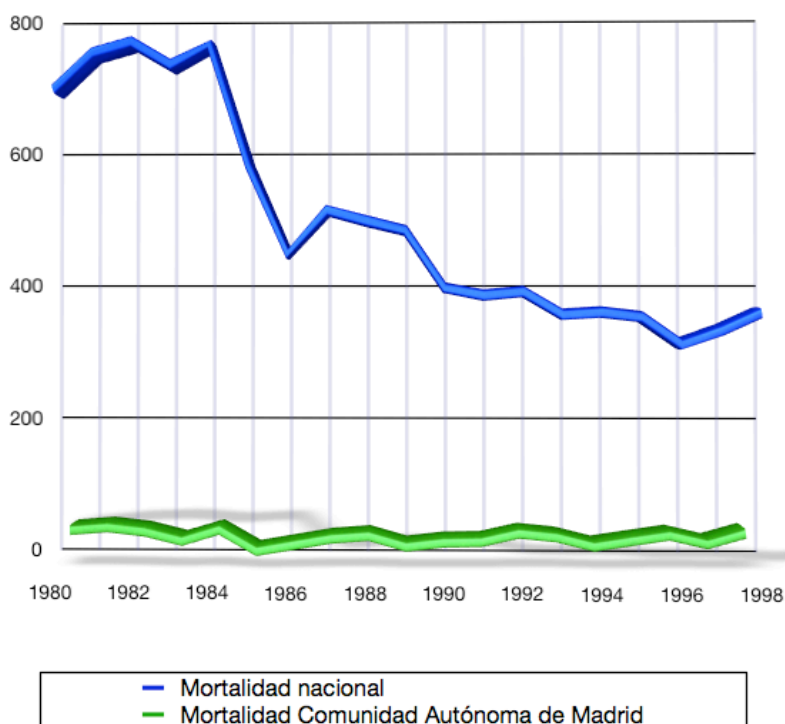
Gráfica 4: Mortalidad a lo largo de los años.



Centrándonos en España, y según datos del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), en 1998 hubo 363 casos de muerte en la totalidad del territorio nacional por tumores óseos y cartilagosos, de los cuáles 220 fueron varones y 143 mujeres. En la Comunidad Autónoma de Madrid se registraron en ese mismo año 51 casos de muertes producidas por tumores óseos y cartilagosos, 29 hombres y 22 mujeres(5).

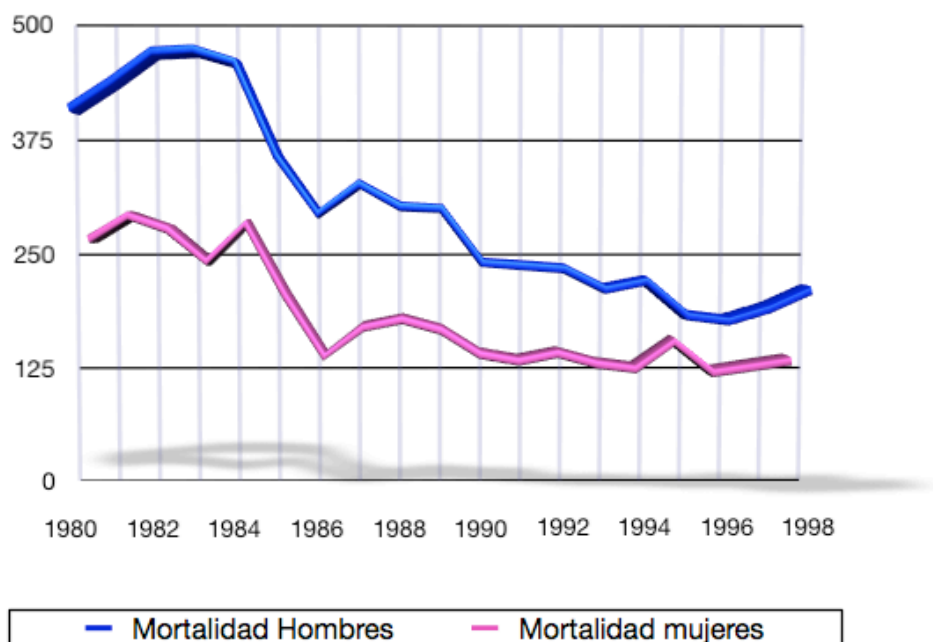
La tendencia desde 1980 hasta 1998 en el cómputo general del país ha sido a disminuir el numero de muertes producidas por esta causa, manteniéndose estable la mortalidad en la Comunidad Autónoma de Madrid (Gráfica 5)(6).

Gráfica 5: Mortalidad de tumores óseos y cartilagosos en España.

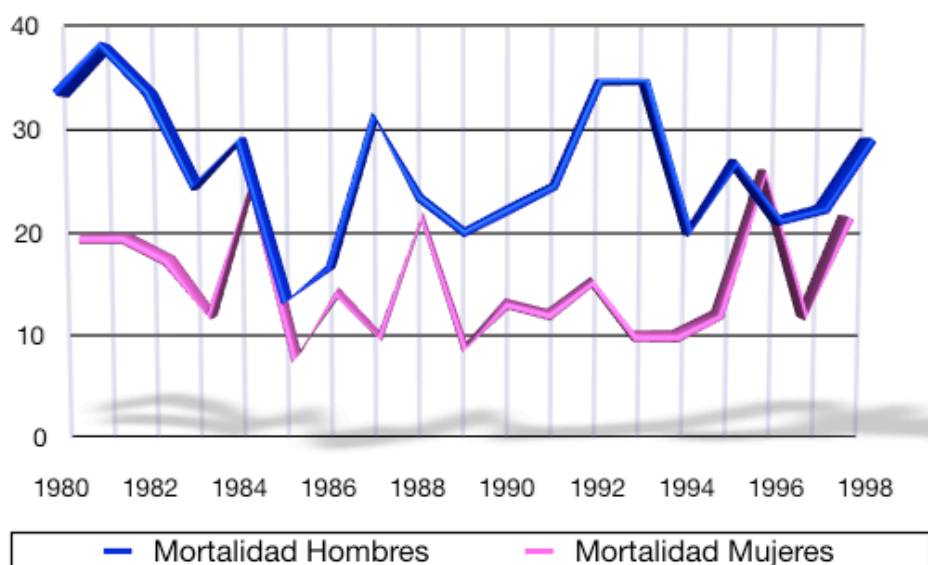


Agrupados por sexos la tendencia en el territorio nacional es a disminuir la mortalidad por esta causa tanto en hombres como en mujeres (Gráfica 6) y a mantenerse estable en la Comunidad Autónoma de Madrid (Gráfica 7).

Gráfica 6: Mortalidad en territorio español agrupado por sexos.



Gráfica 7: Mortalidad en C. A. M agrupado por sexos.



## **FACTORES DE RIESGO:**

Muy poco se conoce de la causa exacta de los tumores óseos. Aunque son escasas las publicaciones en relación a este tema cada vez se realizan más publicaciones para intentar encontrar factores asociados al cáncer óseo(7). Debido a su baja incidencia y a la gran heterogeneidad de los mismos, es muy difícil realizar estudios que consigan establecer posibles asociaciones con factores de riesgo o factores protectores.

### ***RADIACIONES IONIZANTES:***

Existen diversos artículos en los que se ha observado una incidencia más alta de tumores óseos en pacientes que han sido previamente radiados de forma aguda como tratamiento de patologías previas(8-10), sobre todo cáncer de mama (26%), linfomas (25 %) y cáncer de cérvix (14%)(11-13).

De las radiaciones ionizantes, se ha demostrado que el hueso es especialmente sensible a algunas sustancias radiactivas como el estroncio 90(14).

### ***ALTERACIONES GENÉTICAS:***

El desarrollo de la biología molecular ha permitido conocer la presencia de numerosas expresiones de genes con aberraciones que se detectan en los pacientes con algunas variedades de tumores óseos y cartilagosos, que se detallarán a continuación en cada uno de las categorías(15,16).

### ***TUMORES SOBRE PATOLOGÍAS PREVIAS:***

Se han observado incrementos del riesgo de osteosarcoma en pacientes con lesiones previas como síndrome familiar de Li-Fraumeni(17), síndrome de Beckman-Wiederman(18).

La enfermedad de Paget puede producir malignizaciones, produciendo en casi todos los casos osteosarcomas; el índice de malignización de este tipo de patologías es del 1% de todos los casos(19,20).

En la encondromatosis múltiple no suele haber degeneraciones malignas, aunque cuando lo hacen derivan encondrosarcomas(20,21).

En la displasia fibrosa también se han descrito malignizaciones y cánceres óseos secundarios(22).

### ***ONCOGENES Y TUMORES ÓSEOS:***

Los avances producidos en el campo de la genética molecular, han dotado de nuevas herramientas a los investigadores para el estudio de la etiología y el comportamiento de los tumores en general(23) y en especial para un grupo tan complejo como el constituido por los tumores óseos.

Las alteraciones genéticas pueden ocurrir en tres grandes grupos de genes: los oncogenes, los genes supresores tumorales, y los genes encargados de reparar el daño producido en el ADN celular. Las nuevas técnicas de inmunohistoquímica permiten detallar mediante marcadores qué moléculas y compuestos pueden encontrarse en la célula(24).

## **RECUERDO HISTOLÓGICO:**

El hueso tiene una función de soporte y de almacén de calcio y fosfato. Está formado por células óseas y matriz osteoide.

Las células que forman el tejido óseo son:

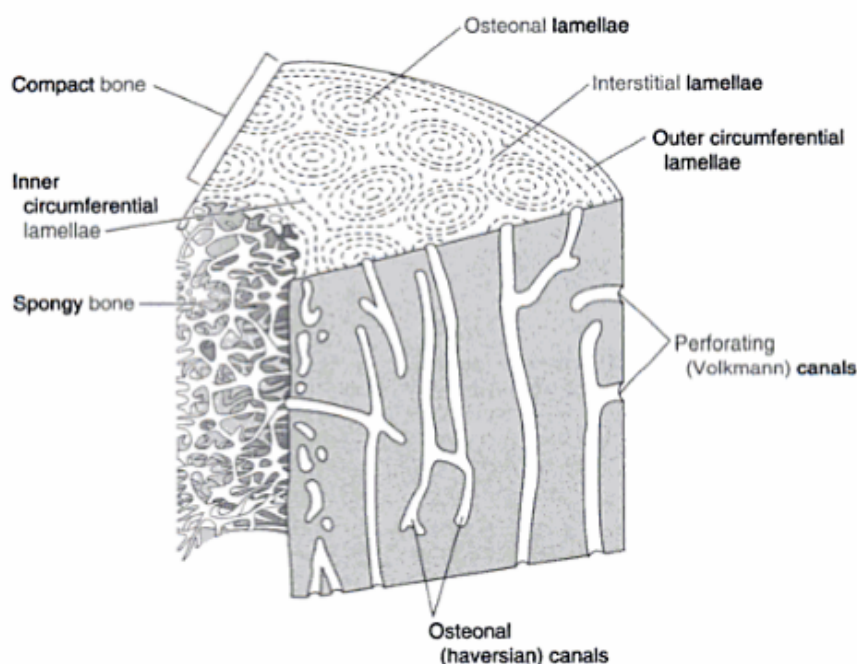
- Células osteoprogenitoras: son las células más indiferenciadas y no son capaces de sintetizar matriz ósea. Morfológicamente son parecidos a los fibroblastos y son las células a partir de las que se forman el resto de células óseas, las del periostio y las del endostio.
- Osteoblastos: son las células germinales. Se encuentran embebidas en la matriz ósea que ellas mismas sintetizan.
- Osteocitos: Son las células formadoras de hueso maduras. Se encuentran en las lagunas que se forman dentro de la matriz ósea que ellas mismas sintetizan. Existen puntos de contacto entre la sustancia que forman varios osteocitos.
- Osteoclastos: son células que reabsorben el tejido óseo, permitiendo su remodelación. Este proceso se llama osteoclasia. Son células multinucleadas con multitud de lisosomas que ayudan al proceso. Habitualmente se encuentra en las lagunas de Howship, en la superficie del hueso.

La matriz osteoide compone la mayor parte de la masa del hueso. Tiene una parte orgánica formada por colágeno sobre todo tipo I (>90 %) y sustancia no fibrilar. La organización de este colágeno es lo que determina si es hueso cortical o esponjoso. El componente no fibrilar se compone de proteoglicanos, glicoproteínas y glicosaminoglicanos. Así mismo, tiene una parte inorgánica formada por calcio e hidroxapatita(25).

Existen tres variedades de hueso: esponjoso, cortical e inmaduro. El hueso inmaduro sólo se observa en el periodo fetal y en los callos de fractura. En el hueso cortical las fibras de colágeno están dispuestas de forma paralela, proporcionando gran resistencia ante las fuerzas de compresión, tracción, etc. En el tejido esponjoso se organizan fibras de colágeno en forma de trabéculas, quedando en el interior de los orificios médula ósea hematopoyética o grasa.

La unidad formadora de hueso es la osteona, que se organiza en el hueso compacto según el sistema Haversiano(26). En este sistema, en una zona de irrigación arterial se forma tejido conectivo. Los osteoblastos se alinean y sintetizan matriz osteoide alrededor del mismo, luego se convierten en osteocitos y calcifican la matriz centripetamente en forma de capas de cebolla. De esta manera se forman los canales de Havers, paralelos a la superficie del hueso, que quedan comunicados por canales perpendiculares llamados canales de Volkmann (Figura 1).

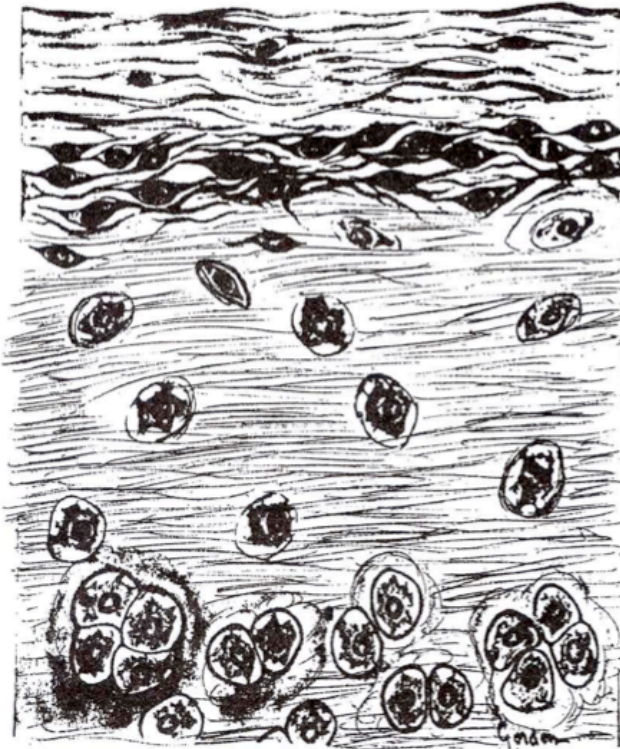
Figura 1. Organización del hueso compacto



El cartílago es otro tipo de tejido conectivo, considerado como especial. Su función también es de soporte. Está constituido principalmente por sustancia intercelular con lagunas en su interior donde se pueden encontrar sus células principales, los condrocitos.

Hay tres tipos de cartílago en el cuerpo: el hialino, el fibroso y el elástico. El más abundante en el cuerpo humano es el hialino, que se encuentra en los huesos largos que tienen osificación endocondral antes de que esta se produzca, las superficies articulares, parte de orejas y nariz, laringe, tráquea y bronquios.

*Figura 2: Organización del tejido cartilaginoso.*



Las células principales que se van a encontrar en el cartílago son los condrocitos. Los condrocitos jóvenes o condroblastos son células de forma aplanada que habitualmente se encuentran cerca del pericondrio. Los condrocitos maduros, sin embargo, son células más voluminosas y redondeadas, con un citoplasma reticular y retraído y con un núcleo basófilo y uno o dos nucleolos. Los condrocitos maduros se encuentran embebidos en el centro del tejido en unas estructuras llamadas lagunas o condroplastos. Alrededor de las

mismas se encuentra una zona de matriz que se tiñe intensamente, conocida como cápsula del condrocito. Aunque lo normal es encontrar en cada laguna un único condrocito, se pueden encontrar varios, pasando a llamarse nido celular.

La matriz o sustancia intercelular está compuesta por elementos fibrosos y sustancia fundamental. Los elementos formes que se pueden encontrar son fibras colágenas y fibras elásticas. Es la proporción entre estas fibras la que diferencia, entre otras características, a los diferentes tipos de cartílago antes mencionados. La sustancia fundamental está compuesta principalmente glucosaminoglucanos unidos a proteínas no colágenas, sobre todo condroitínsulfato (Figura 2).

## **DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ÓSEOS:**

A lo largo de los años se han desarrollado múltiples clasificaciones de los tumores óseos, la mayoría de ellas teniendo en cuenta el aspecto histológico de las lesiones. La importancia de las clasificaciones radica en la necesidad de realizar estudios comparables y la posibilidad de dar pautas de tratamiento más específicas según el tipo de tumor. Por ello todos los subtipos histológicos pueden ser clasificados en benignos y malignos.

La clasificación que ahora se acepta es la de la O. M. S. (Organización Mundial de la Salud) en su última versión del 2002 (tabla 2)(27,28).

Tabla 2: Clasificación O.M.S. de tumores óseos.

<b>Clasificación O.M.S. de tumores óseos (2002)</b>	
<b>Tumores cartilagosos:</b> Osteocondroma Condroma - Encondroma - Condroma periostal - Condromatosis múltiple Condroblastoma Fibroma condromixoide Condrosarcoma	<b>Tumores hematopoyéticos:</b> Mieloma Linfoma maligno
	<b>Tumores de células gigantes:</b> Tumor de células gigantes Tumor de células gigantes maligno
	<b>Tumores notocordales:</b> Cordoma
<b>Tumores osteogénicos:</b> Osteoma osteoide Osteoblastoma Osteosarcoma - Convencional - Teleangiectásico - Célula pequeña - Central de bajo grado - Secundario - Paraostal - Periostal/ perióstico	<b>Tumores vasculares:</b> Hemangioma Angiosarcoma
	<b>Tumores de músculo liso:</b> Leiomioma Leiomiosarcoma
	<b>Tumores neurales:</b> Neurilemoma
	<b>Miscelánea tumores:</b> Adamantinoma Metástasis
<b>Tumores fibrogénicos:</b> Fibroma desmoplásico Fibrosarcoma	<b>Miscelánea lesiones:</b> Quiste óseo aneurismático Quiste óseo simple Displasia fibrosa Displasia osteofibrosa Histiocitosis de células de Langerhans Enfermedad de Erdheim-Chester Hamartoma de pared torácica
<b>Tumores fibrohistiocíticos:</b> Histiocitoma fibroso benigno FHM	
<b>Sarcoma de Ewing</b>	<b>Lesiones articulares:</b> Condromatosis sinovial

## ***TUMORES MALIGNOS CONDROGÉNICOS:***

### ***CONDROBLASTOMA.***

Se trata de tumores benignos que generan matriz condroide. Habitualmente se dan en pacientes alrededor de la segunda década de la vida. Se suelen localizar en las epífisis de huesos largos, en su extremo distal.

Suelen cursar asintomáticos o, como síntoma principal el dolor local. Radiológicamente se describen como lesiones líticas de características benignas, observándose en algo más del 50% calcificaciones en su interior. Esta patología asienta sobre huesos jóvenes en los que no hay patología articular, lo cual es importante para diferenciarlos de las geodas(29). En la RM se observa una señal heterogénea, lobular y con márgenes bien definidos en las secuencias potenciadas en T2. También suele observarse reacción perióstica y edema de las partes blandas adyacentes(30,31).

Macroscópicamente son lesiones no muy grandes rodeados de zona de esclerosis, de color gris rosáceo con zonas de hemorragia o necrosis en su interior.

Microscópicamente se observan condroblastos con escaso estroma entre las células. En el estroma existe matriz mixoide. Las células tienen núcleos típicos, características que lo diferencian de otras entidades de mayor grado de malignidad como el osteosarcoma, histiocitoma fibroso atípico o el condrosarcoma(32,33).

## CONDROSARCOMA.

Los condrosarcomas son tumores malignos productores de matriz condroide. La incidencia aproximada es de 1 por 200.000 habitantes/año(34). Los condrosarcomas pueden clasificarse en primarios, si aparecen sobre una zona sin lesión previa, o secundario si asienta sobre una zona con tumores previos(35).

Existen varios tipos de condrosarcomas que se pueden clasificar en:

### **Condrosarcoma convencional central.**

Es el tipo más frecuente y generalmente afecta a personas mayores de 50 años y algo más frecuentes en hombres(34). A pesar de que este tipo de tumor puede darse en cualquier hueso, suele afectar a huesos largos, siendo el fémur proximal el más frecuentemente afectado.

Los síntomas son inespecíficos, siendo el dolor y la tumefacción los más frecuentes. Estos síntomas son progresivos, insidiosos y empeoran por la noche. Las fracturas patológicas también están descritas(36).

Radiográficamente se observa una lesión mixta lítica y esclerosa con pequeñas calcificaciones a veces descritas como “en palomitas de maíz”. Muchas veces no se puede distinguir entre lesiones benignas y malignas, por lo que el tamaño de las mismas pueden ser sugestivas de malignidad más que las características radiológicas(37). Otros hallazgos radiológicos de malignidad son la extensión a partes blandas, el patrón apolillado o la destrucción cortical. La Resonancia Magnética con y sin gadolinio también es útil a la hora de diagnosticar este tipo de lesiones y su extensión local.

Macroscópicamente este tipo de lesiones suelen ser de gran tamaño, mayores de 4 cm. de diámetro, con un patrón lobulado, blando o gelatinoso, de color blanco o grisáceo y generalmente arenoso por las múltiples calcificaciones que hay en su interior.

Microscópicamente se observan condrocitos atípicos con núcleos alargados, hipercromáticos y binucleados en gran parte de la muestra con necrosis y mitosis abundantes(32). Los grados histológicos dependen del tamaño nuclear, la hipercromía, la celularidad y la mitosis. De esta manera el grado 1 o bajo grado son lesiones con poca celularidad, células hipercromáticas con núcleo redondeado, sin mitosis ni atipia celular y, aunque no se suele ver degeneración mixoide, sí pueden existir zonas de aspecto mixoide. El grado 2 o grado intermedio son lesiones más celulares con núcleos alargados, en las que raramente se observan mitosis y atipias aunque sí que pueden existir en un pequeño porcentaje. El grado 3 o alto grado son lesiones con muchas atipias (más de 2 por campo en microscopio de diez aumentos), con focos de necrosis y cambios mixoides generalizados.

En los condrosarcomas suele observarse predominantemente colágeno tipos II y X, así como proteoglicano agregano (fenotipo neoplásico) y colágeno tipo I (marcador de crecimiento). Existe también sobreexpresión de ciclooxigenasa-2 en los tumores de más alto grado y con peor pronóstico. De la misma manera se encuentran alteraciones genéticas como mutaciones de p53(38), 17p1, TP53, que sugieren tumor de alto grado. Otras alteraciones descritas son la amplificación de 12q13 o la pérdida de 9p21(39,40).

A pesar de que estas mutaciones encontradas en los tejidos tumorales y la sobreexpresión de algunos marcadores no han demostrado ser marcadores del pronóstico de la enfermedad(41), sí que hacen posibles líneas de investigación

terapéuticas específicas dirigidas a esos marcadores. De este modo, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) del Erizo Indio parece estar en relación con la expresión de bcl2, implicado en la patogenia del condrosarcoma central y se ha sugerido que pueda ser un marcador de enfermedad(42,43).

En el tratamiento habitual no se incluyen tratamientos coadyuvantes como la radioterapia y quimioterapia prequirúrgicas ni postquirúrgicas, puesto que los condrosarcomas son quimiorresistentes y radiorresistentes. La cirugía más aceptada es la radical siempre que sea posible sobre todo en los estadios más avanzados(44), pudiéndose rellenar la cavidad con injerto óseo o cemento(45).

#### **Condrosarcoma periférico o yuxtacortical.**

Se trata de un condrosarcoma bastante raro (< 2% de los condrosarcomas) que surge de la parte más externa de la superficie del hueso y el cartílago hialino. Suele afectar a pacientes más jóvenes que en los condrosarcomas convencionales con un pico de incidencia entre la 3ª y 4ª década de la vida(46).

La forma de presentación de este subtipo de condrosarcoma no difiere en gran medida de otros tipos de tumores óseos: masa de crecimiento lento o dolor en la zona de localización del tumor.

Radiográficamente se observa una lesión radioluciente en relación con la cortical ósea, de aspecto de partes blandas, con bordes definidos y con calcificaciones en su interior. La cortical subyacente al tumor, suele aparecer erosionada o engrosada y en el margen externo al tumor se suele observar reacción perióstica(47). En la imagen de TC los hallazgos son similares a los de la radiografía simple aunque se aprecia mejor la mineralización de la matriz condroide(48). En Resonancia Magnética encontramos una masa bien delimitada en la superficie del hueso hipointesa o de densidad intermedia en T1

y con señal hiperintensa en las secuencias potenciadas en T2. En estas últimas secuencias se observa mejor la lesión, siendo una masa lobulada con septos hipointensos y zonas de calcificaciones, observándose realce en la zona periférica y de los septos al administrar gadolinio. La R.M. es muy útil para valorar la afectación intramedular y extensión del tumor.

En el análisis macroscópico nos encontramos ante una lesión habitualmente de gran tamaño (tamaño medio 8'1 cm) redonda u oval, lobulada y con zonas con punteados blanquecinos y otras con osificación endocondral cubierto por una cápsula fibrosa que se continua con una pseudocápsula mas interna.

Microscópicamente el aspecto es similar a los condrosarcomas convencionales(49).

El tratamiento es superponible, aunque el pronóstico de este subtipo de condrosarcoma es más favorable que el del condrosarcoma convencional, siendo la invasión intramedular y la metástasis a distancia poco frecuentes. Aunque también es muy infrecuente, la desdiferenciación se relaciona con peor pronóstico.

### **Condrosarcoma desdiferenciado.**

El condrosarcoma desdiferenciado es otro subtipo en la que se observan zonas con cartílago bien diferenciado o incluso encondroma con focos de sarcoma de alto grado no cartilaginoso. Supone más del 10% de los condrosarcomas con una media de edad de presentación en torno a los 50-60 años. No suelen observarse diferencias entre sexos y los lugares en los que más comúnmente asienta son la medular del fémur y de la pelvis, salvo en casos en los que asientan sobre un osteocondroma previo(50).

El síntoma más frecuente es el dolor, seguido de las fracturas patológicas. En la radiología simple existen múltiples formas de presentación debido al dimorfismo del tumor. Este hecho supone que la imagen radiológica tenga características comunes al tumor cartilaginosa y del segundo tipo que lo compone (osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, etc.)(51).

Macroscópicamente se trata de una masa de consistencia gelatinosa con zonas inconstantes de consistencia carnosa. El color de la zona carnosa es entre marrón y amarillo con áreas de hemorragia y necrosis. El tamaño medio es de 11,5 x 7,7 x 6,5 cm(52).

Microscópicamente se observa un patrón bimorfológico, con zonas de condrosarcoma de bajo grado bien diferenciado y zonas con componente sarcomatoso de alto grado, existiendo siempre una clara distinción entre ambos componentes. El componente desdiferenciado más frecuente es el osteosarcoma, seguido de fibrosarcoma, aunque se pueden encontrar otros tipos como angiosarcoma, rhabdomyosarcoma pleomórfico, etc.(52). En el análisis genérico se pueden observar alteraciones en los genes que regulan las fases G1 a S de la mitosis(53).

En este subtipo de condrosarcomas el tratamiento incluye la cirugía radical y, al contrario que en el resto de condrosarcomas, se puede utilizar quimioterapia cuando el componente desdiferenciado es sensible y el paciente está en buena situación general, aunque el papel de la quimioterapia en este tipo de pacientes todavía no está muy claro(52,54). El pronóstico de los pacientes con condrosarcoma desdiferenciado es malo, siendo peor aun si en el momento del diagnóstico se encuentra metástasis(55).

## **Condrosarcoma mesenquimal.**

El condrosarcoma mesenquimal es un tumor muy agresivo que supone menos del 13% de los condrosarcomas. Suelen observarse en pacientes jóvenes con un pico alrededor de los 20-30 años y sin diferencias con respecto al sexo. Habitualmente asientan en la región craneofacial, sobretodo en mandíbula y maxilar, aunque también es común encontrarlos en húmero, pelvis, fémur y costillas(56).

La presentación más frecuente es hinchazón y dolor, razón por la que el diagnóstico puede demorarse años. Es relativamente frecuente la osteomalacia secundaria a este tipo de tumor. Radiológicamente se observa una masa adyacente al hueso con apariencia osteolítica y zonas de calcificación puntiforme. No suele ir acompañado de reacción perióstica, aunque sí destrucción cortical, expansión intramedular o extensión a las partes blandas adyacentes(57).

Macroscópicamente es una lesión entre gris y marrón, más o menos blanda, bien delimitada y circunscrita de un tamaño entre 3 y 30 cm. No suelen estar lobulados. En su interior se puede encontrar zonas dispersas de depósitos cálcicos. No es frecuente observar necrosis ni hemorragia(58).

Microscópicamente se observan zonas de aspecto indiferenciado con células pequeñas y otras con cartílago hialino, siendo la cantidad de cartílago hialino encontrado ampliamente variable. Las células indiferenciadas son pequeñas con un núcleo oval con patrón alveolar, asemejándose a las células sarcomatosas. En muchas ocasiones se puede encontrar zonas con patrón hemangiopericitomatoso. También pueden observarse osteoclastos en las zonas adyacentes a las islas de cartílago hialino. En los análisis inmunohistoquímicos, la zona cartilaginosa contiene gran cantidad de proteína S-100 y la zona indiferenciada de CD-99. También se observa que la proteína SOX9 es

invariablemente positiva en ambos componentes(59). Existen también alteraciones cromosómicas ligadas a este subtipo de condrosarcoma que afecta a los cromosomas 13 y 21, observándose también sobreexpresión de p53.

El tratamiento es superponible al del condrosarcoma convencional, aunque el pronóstico es peor con tasas de supervivencia a los 5 años más bajas (27,3% aproximadamente).

### **Condrosarcoma de células claras.**

Suponen el 1-2% de los condrosarcomas, afectando más frecuentemente a mujeres (2,6:1). Asientan en las epífisis de los huesos largos, al contrario que los condrosarcomas convencionales, sobretodo en fémur proximal y cabeza humeral. La edad media de presentación es amplia con pico de incidencia en torno a la 3ª - 4ª décadas de la vida.

Los síntomas son inespecíficos, siendo lo más frecuente dolor en la localización del tumor. Radiológicamente se observan imágenes osteolíticas expansivas en el extremo de un hueso largo con la cortical intacta o expandida. Los márgenes de la lesión aparecen bien delimitados incluso con osteoesclerosis(60).

Macroscópicamente son tejidos bien delimitados, más o menos duros de aspecto cartilaginoso con zonas quísticas.

Microscópicamente se observan células lobulares con un núcleo grande, redondo central. En la mitad de los casos se observan zonas con aspecto de osteosarcoma convencional. La necrosis, hemorragia o desdiferenciación no suelen observarse en este tipo de tumores. Las células típicas son positivas a colágeno tipo II, a proteína S-100 y a agreganos. Se ha observado que existe

alteraciones en el gen p53, aunque la citogenética específica todavía es desconocida(61).

El tratamiento con cirugía radical , al ser un tumor de bajo grado, suele ser suficiente. En general son tumores de buen pronóstico siendo infrecuente la mortalidad por este motivo(51).

## ***TUMORES MALIGNOS OSTEOGÉNICOS:***

### ***OSTEOBLASTOMA.***

Los osteoblastomas son lesiones agresivas formadoras de hueso. Suponen el 1% de los tumores primarios del hueso. Aunque el rango de edad en el que pueden aparecer es muy amplio (6-75 años), lo más habitual es que se encuentren en pacientes en la 2ª década de la vida con una tendencia importante a afectar la columna vertebral(62).

El síntoma que más frecuentemente nos encontramos en esta patología es el dolor, aunque es habitual encontrar otro tipo de hallazgos cuando asientan en la columna como la sintomatología neurológica o la escoliosis progresiva. Radiológicamente se observa una lesión inespecífica que en algunas ocasiones puede remedar otros tipos de sarcomas de partes blandas, aunque algunos hallazgos pueden acercarnos al diagnóstico correcto. Suelen ser lesiones marginales osteolíticas con un centro calcificado y esclerosis perilesional que no destruye ni afecta a la cortical del hueso afectado(29).

Macroscópicamente se observa una lesión claramente diferenciada del hueso sano con un borde festoneado y rodeado de un anillo escleroso. A veces tienen un nidus escleroso central muy parecido al del osteoma osteoide. En algunas ocasiones se observan zonas de hemorragia con quistes aneurismáticos secundarios a las mismas. Aunque lo habitual es que tengan unos 3cm de diámetro mayor, algunos pueden alcanzar dimensiones mayores de 15 cm.

En la visión al microscopio se observan multitud de trabéculas de hueso formado con un estroma fibrovascular edematoso. Las células que lo componen en su mayoría son células de tejido óseo en diferentes estados de maduración, predominando los osteoblastos con y sin atipias. No existe afectación del tejido

circundante ni de las partes blandas que rodean a la zona de la lesión. Aunque habitualmente son lesiones benignas, existe una variedad llamado osteoblastoma agresivo. Se trata de una variedad que adquiere un comportamiento localmente agresivo y que microscópicamente se diferencia por células más grandes que los osteoblastos normales, con mayor índice mitótico y peor pronóstico que el osteoblastoma típico(63).

El tratamiento del osteoblastoma generalmente se realiza mediante legrado de la lesión o cirugía conservadora, debido al carácter benigno de estos tumores. Aunque el pronóstico es bueno en general, a veces, debido a la resección incompleta de la lesión hacen falta reintervenciones (15%)(64). La quimioterapia y la radioterapia pueden estar indicadas en algunos casos(65,66).

### OSTEOSARCOMA.

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente, suponiendo el 20,2% de los tumores óseos. Se estima que tiene una incidencia de 0,3 casos/100.000 habitantes/año. Se trata de una neoplasia formadora de sustancia osteoide. Existen varios tipos dependiendo del predominio celular en la lesión, basándose en el estudio microscópico. La mayoría de los casos se localizan en las extremidades, aunque los pacientes con mayor edad tienen mayor frecuencia de tumores en otras localizaciones(67).

Los osteosarcomas suelen darse más frecuentemente en pacientes adolescentes o adultos jóvenes y tiene una ligera predilección por el sexo masculino en una proporción 1,4/1(68). Aunque se puede encontrar en cualquier hueso, lo más frecuente es hallarla en la metáfisis de huesos largos, particularmente fémur, tibia proximal y húmero proximal.

Aunque cada subtipo de osteosarcoma tiene características especiales que los identifican, existen características comunes a todos ellos. Clínicamente se

manifiestan con dolor, edema y limitación en la función de la articulación más cercana a la lesión. En algunos casos, y sobretodo en el subtipo osteolítico, puede aparecer como síntoma de inicio una fractura patológica. La radiografía simple puede mostrar una imagen osteolítica, osteoblástica o mixta. Habitualmente se encuentra una zona de textura partes blandas con calcificaciones parcheadas. Suele haber reacción perióstica que se manifiesta como “triángulo de Codman”, que es típico de esta lesión(69).

Los osteosarcomas son tumores quimiosensibles, por lo que el tratamiento incluye quimioterapia preoperatoria y, aunque no son considerados radiosensibles, la radioterapia preoperatoria en algunos de los subtipos puede dar buenos resultados. La quimioterapia postoperatoria se utiliza en en la mayoría de ellos.

### **Convencional.**

Es el subtipo de osteosarcoma más frecuente. Las células tumorales pueden ser fusiformes o polihédricas con un núcleo pleomórfico e hipercromático. Existen multitud de células en división con núcleos mitóticos atípicos. Alrededor de las células existe un matriz que puede ser cartilaginosa, ósea o fibrosa en diferentes proporciones. La presencia de tejido óseo u osteoide es un hallazgo imprescindible para el diagnóstico.

Históricamente se ha subdividido este subtipo de osteosarcoma en varias modalidades dependiendo de la matriz predominante: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico. Esta división resulta innecesaria ya que no existen diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los 3 tipos ni en el tratamiento óptimo para los mismos.

En algunas ocasiones, si el tamaño de la muestra es pequeño, puede confundirse con tejido óseo normal por un fenómeno conocido como

“normalización”. Es muy importante tenerlo en cuenta sobre todo en biopsias post quimioterapia para analizar si existen zonas tumorales residuales(70).

### **Teleangiectásico.**

El osteosarcoma teleangiectásico es una lesión que radiográficamente e histológicamente puede parecerse al quiste óseo aneurismático. En general produce una destrucción ósea asimétrica con expansión de la cortical. A veces se observa reacción perióstica, lo que lo diferencia claramente del quiste óseo aneurismático.

Microscópicamente se pueden observar múltiples sinusoides vasculares y una pequeña cantidad de tejido tumoral osteoformador. En el osteosarcoma hay destrucción local en la medular y la cortical adyacentes a la lesión con reemplazo de tejido normal por otro de aspecto maligno.

Hasta la implantación de la quimioterapia neoadyuvante, el pronóstico del osteosarcoma teleangiectásico era peor que el del osteosarcoma convencional. Desde la implantación de estas nuevas armas terapéuticas, el pronóstico se ha igualado e incluso mejorado respecto al del osteosarcoma convencional. Las razones de este cambio son todavía desconocidas(70).

### **Célula pequeña.**

Suponen aproximadamente el 1-2 % de los osteosarcomas. Son una modalidad controvertida a la hora de clasificarla, porque aunque histológicamente se trata de un tumor formador de tejido óseo, debido a sus características radiológicas e histológicas puede confundirse con un sarcoma de Ewing.

En las radiografías simples se observa poca matriz desmineralizada, al contrario que los osteosarcomas convencionales y aunque es muy frecuente que haya reacción perióstica, también lo es en los sarcomas de Ewing, lo que no facilita el diagnóstico diferencial.

Microscópicamente se observa células pequeñas, redondeadas y con núcleo hipercromático, lo que lo diferencia de los osteosarcomas convencionales y puede hacerlo pasar por tumores neuroectodérmicos tipo Ewing. Otro hallazgo en este sentido es que en la membrana de las células tumorales existe cantidades significativas de CD-99, un marcador del producto del gen MIC-2 que se considera un marcador típico de tumores neuroectodérmicos entre otros.

Lo único que diferencia el osteosarcoma de célula pequeña y el sarcoma de Ewing es la producción de matriz osteoide por parte del primero. En casos de muestras pequeñas en las que no se haya incluido matriz osteoide pueden ser confundidos.

El comportamiento de estos tumores ante los tratamientos neoadyuvante con quimioterapia es variable y con peores resultados(68).

### **Central de bajo grado.**

Se trata de una variedad rara de osteosarcoma. Tiene una arquitectura ósea trabecular embebida en una matriz fibrosa que remeda a una displasia fibrosa u otras lesiones benignas. El diagnóstico de certeza se basa en una cuidadosa historia clínica y un meticuloso estudio de las muestras de la biopsia.

La visión microscópica no siempre es concluyente, pero si sugerente de más agresividad que las lesiones benignas: esclerosis densa, reacción perióstica interrumpida, insuflación de la cortical. Los cortes que incluyen la parte central

de la lesión se puede observar tejido óseo trabecular moderadamente celular intercalado con estroma fibroso. Además se puede observar actividad mitótica anómala.

A pesar de que en muchos de estos casos el tratamiento es exclusivamente quirúrgico con resección amplia de la lesión, el pronóstico es mejor que el del osteosarcoma convencional, aunque algunos de ellos pueden desdiferenciarse desarrollando secundariamente un osteosarcoma de alto grado.

### **Secundario.**

Son los osteosarcomas que aparecen en el contexto de una enfermedad ósea previa o tras estar expuesto a radiaciones o agentes carcinógenos de forma aguda.

### **Paraostal.**

Es una lesión que aparece en la superficie de los huesos. Frecuentemente confundidos con osteocondromas, son lesiones localmente agresivas, con tendencia a la recidiva local cuando no han sido escindidas completamente y en algunos casos a la diseminación a distancia, comportamiento que lo distingue claramente de los osteocondromas.

Clínicamente es menos propenso que otros tipos de osteosarcoma a dar clínica de dolor, aunque puede producirlo. Los síntomas más frecuentes son la sensación de compresión en la zona de la lesión y la incapacidad para realizar el rango completo de movimiento. Radiológicamente presenta una densidad más radiodensa en su parte central y no suele existir continuidad de la cortical de la lesión con la del hueso adyacente, al contrario que los osteocondromas. No suele existir reacción perióstica. Macroscópicamente la zona más radiolúcida se corresponde con el periostio(71).

Histopatológicamente se observa hueso trabecular con orientación paralela, como las formaciones de hueso nuevo. Lo que diferencia claramente el osteocondroma del osteosarcoma paraostal es la ausencia de cavidad medular dentro de la lesión en éste último.

### **Periostal.**

Se trata de una lesión que, al igual que el tumor paraostal, aparece en la parte más externa de lo huesos, aunque es considerablemente menos común que el anterior. Es un tumor de grado histológico intermedio entre los de bajo grado y osteosarcoma convencional.

Radiográficamente se puede observar reacción perióstica claramente visible en la mayoría de los casos y engrosamiento o erosión de la cortical subyacente(72).

## **DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE:**

Es habitual en la historia natural de los tumores óseos y cartilagosos que pase un determinado tiempo desde que aparecen los primeros síntomas hasta que se llega al diagnóstico. Una detallada historia clínica junto a una buena exploración física y la sospecha diagnóstica son muy importantes para establecer un diagnóstico preciso.

Lo más frecuente es que existan lesiones en la radiología simple que nos hagan sospechar la existencia de un tumor maligno óseo o incluso diagnosticarlo, como hemos repasado en las secciones relativas a cada tumor en particular. En cualquier caso, para un correcto estudio de la lesión, de las estructuras perilesionales y el estudio de extensión son necesarias más pruebas de imagen, siendo las más importantes la Tomografía Computerizada (T. C.), la Resonancia Magnética (R. M.) y la gammagrafía(73,74). El PET-TC puede ser útil en caso de dudas diagnósticas.

## **TRATAMIENTO:**

Los tumores óseos requieren de una terapia multidisciplinar, debido a que el únicamente local no es suficiente para un tratamiento óptimo de los mismos(75). Varios son los estudios que demuestran la eficacia de la quimioterapia en los tumores óseos(76), incluyendo la neoadyuvante (preoperatoria), y la adyuvante (postoperatoria), que curan a aproximadamente 2 tercios de los pacientes con enfermedad localizada(75,77).

### ***CIRUGIA:***

El objetivo final de la cirugía es quitar toda la masa tumoral. Existen varios tipos de cirugía que se pueden llevar a cabo teniendo en cuenta los márgenes que vamos a dejar con respecto a la lesión, según Enneking(78):

- **Intralesional**: resección de la lesión.
- **Marginal**: resección de la lesión y la pseudocápsula y el tejido reactivo de alrededor.
- **Amplia**: resección de la lesión con márgenes que incluyan zona sana.
- **Radical**: resección del compartimento que incluye el tumor, realizando exéresis en bloque.

Los avances en las pruebas de imagen han hecho más fácil plantear la cirugía y comprobar los efectos de las terapias neoadyuvantes, pudiendo pasar de una cirugía de amputación a, en multitud de ocasiones, cirugías de salvamento del miembro afectado(75,77,79-81).

La cirugía de salvamento de miembro incluye la colocación de prótesis en la zona resecada, la reconstrucción biológica o la combinación de ambas. Así mismo, puede necesitar la colaboración de varios especialistas en diferentes ramas de la cirugía como los Cirujanos Vasculares, Cirujanos Generales, Cirujanos Plástico además de Cirujano Ortopédico.

### ***RADIOTERAPIA:***

La radioterapia en los osteosarcomas es limitada, ya que son considerados radiorresistentes. En cualquier caso, la radioterapia se utiliza como tratamiento adicional a la quimioterapia en pacientes en los que la resección completa no es posible(82).

Los condrosarcomas son tumores relativamente radiorresistentes, necesitando altas dosis de radiación para conseguir un control local de los tumores que no han podido ser completamente resecados, aunque sí tienen beneficios en la curación de estos tumores(46).

### ***QUIMIOTERAPIA:***

La doxorubicina(83), cisplatino(84), ifosfamida(85) y altas dosis de metotrexato(86) así como combinaciones con adriamicina(15), son los fármacos que están considerados mas efectivos contra los tumores óseos, aunque la combinación y la dosis exacta todavía están sin definir. Se recomienda una duración de la quimioterapia de 6 a 8 meses.

Para pacientes que no han respondido existen multitud de combinaciones con estos y otros fármacos como tratamiento de rescate.

En el caso del condrosarcoma no hay diferencias entre tratar con quimioterapia o no, salvo en el condrosarcoma mesenquimal(46).

La quimioterapia preoperatoria se ha recomendado aunque no ha demostrado mejorar la supervivencia. En cualquier caso, la mala respuesta a este protocolo de quimioterapia da información sobre el pronóstico vital.

### ***INMUNOTERAPIA:***

En los estudios iniciales no controlados con interferón- $\alpha$ , se obtuvieron buenos resultados. Ahora el grupo de estudio EURAMOS-1 evalúa el mantenimiento de la terapia con interferón tras la quimioterapia. Al añadir muramil tripéptido fosfatidil etanolamina (MTP) al tratamiento postoperatorio también produjo una mayor supervivencia estadísticamente significativa(87) aunque el diseño del estudio hace necesarios nuevos para comprobarlo.

### ***TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA:***

El transplante de médula ósea se ha realizado después de la quimioterapia, aunque no ha demostrado tener ningún efecto beneficioso(88).

### ***NUEVAS TERAPIAS:***

Con el desarrollo de la genética se están desarrollando tratamientos biológicos específicos para cada tipo de tumor.

## **OBJETIVOS.**

I. Conocer la epidemiología descriptiva de los tumores óseos en la Comunidad de Madrid.

II. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre los tumores óseos recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).

III. Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia de los tumores óseos mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.

IV. Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.

## **SUJETOS Y MÉTODOS.**

### **DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER:**

La población estudiada en este trabajo procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM). Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Cáncer de vejiga. Estándares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Versión 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM.

En todo el proceso del trabajo se han guardado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

El Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales públicos de la C.A.M. Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivo de historias clínicas.
2. Anatomía patológica. Admisión de enfermos (CBMD).
3. Informes de alta médica.
4. Comité de Tumores.
5. Servicios de Oncología (médica y radioterápica).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria de los Hospitales donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3 (Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Tercera Edición) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que este tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

## **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:**

Consta de 290 pacientes diagnosticados de tumores óseos en el periodo 1 de enero de 1990 a 31 de diciembre de 2009, lo que supone 19 años de seguimiento.

El concepto de tumor óseo o cartilaginoso es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-O, de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de La Salud.

## **VARIABLES UTILIZADAS:**

### ***DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC:***

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid). Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Tumores óseos. Estándares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Versión 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM.) para cada tumor registrado es el siguiente:

### **DATOS DE FILIACIÓN.**

Identifican al paciente. Estos datos, como ya ha sido mencionado no han sido disponibles en el desarrollo de este trabajo para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Además se incluye el código de institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad. Estos últimos sí están disponibles.

- 1. Sexo.**
- 2. Edad en el momento del diagnóstico.**
- 3. Código de la institución.**
- 4. Zona Sanitaria.**
- 5. Municipio de procedencia.**

*DATOS DEL DIAGNÓSTICO.*

**6. Fecha del primer diagnóstico.**

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

**7. Diagnóstico y tratamiento en otro centro.**

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

1 No

2 Diagnosticado pero no tratado

3 Diagnosticado y tratado en otro centro.

9 Sin información.

**8. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro.**

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

0 No.

1 Clínica solamente.

2 Investigaciones clínicas (pruebas diagnósticas).

3 Cirugía exploratoria.

4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.

5 Citología o Hematología.

6 Histología.

9 Desconocido.

**9. Fecha de la primera consulta en el centro que informa.**

**10. Fuente de la información.**

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

1 Admisión.

2 Anatomía Patológica.

3 Otros servicios.

4 Archivo.

5 Oncología.

6 Otros.

7 Desconocido.

**11. Bases del diagnóstico del centro que informa.**

Se codifica igual que en la variable 6 pero añade:

6 Diagnosticado por histología/citología en otro centro.

7 Histología.

8 Autopsia.

9 Desconocido.

## DATOS DEL TUMOR.

### **12. Codificación topográfica. Localización tumoral.**

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003.

Los códigos topográficos de la CIE-O tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de "*Sine Alter Indicatio*" (*sin otra especificación*), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología. Así los tumores óseos se codifican C40 y sus sublocalizaciones son:

C40.0 Huesos largos y articulaciones de extremidad superior.

C40.1 Huesos cortos y articulaciones de extremidad superior.

C40.2 Huesos largos y articulaciones de extremidad inferior.

C40.3 Huesos cortos y articulaciones de extremidad inferior.

C40.9 Huesos de las extremidades SAI.

C41.0 Huesos y articulaciones del cráneo y de la cara.

C41.1 Mandíbula.

C41.2 Columna vertebral.

C41.3 Costillas, esternón, clavícula y articulaciones asociadas.

C41.4 Huesos y articulaciones de la pelvis, sacro y coccix.

**13. Tumores óseos.**

Recoge el número de casos de tumores óseos según las distintas localizaciones.

**14. Relación con otros tumores.**

Informa sobre la relación con el resto de las neoplasias del organismo.

**15. Codificación morfológica. Histología del tumor.**

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O3 son iguales las histologías también lo son.

En el caso de la tumores óseos, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestra casuística:

9180.3 Osteosarcoma SAI.

9181.3 Osteosarcoma condroblástico.

9182.3 Osteosarcoma fibroblástico.

9183.3 Osteosarcoma telangiectásico.

9184.3 Osteosarcoma con enfermedad de Paget.

9186.3 Osteosarcoma central.

9190.3 Osteosarcoma perióstico.

9194.3 Osteosarcoma superficial de alto grado.

9220.3 Condrosarcoma SAI.

9221.3 Condrosarcoma yuxtacortical.

9230.3 Condroblastoma maligno.

9240.3 Condroblastoma mesenquimatoso.

9243.3 Condrosarcoma desdiferenciado.

## 16. Extensión tumoral.

El grado de extensión tumoral hace referencia a aquella extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar del determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

*2 Localizado.* El tumor está confinado en la zona de origen. T1 o T2, independientemente del grado tumoral.

*4 Regional.* El tumor está extendido por contiguidad a otras zonas del mismo hueso. El T3.

*6 Diseminado.* Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastáticos. Independientemente del T y del N, M=1.

*9 Desconocido.* No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

En cualquier caso esta clasificación de la extensión tumoral responde a lo que se especifica por el SEER, quien además comenta que la extensión in situ sólo es aplicable a los tumores de la mama y de la vejiga(89).

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (ICPDES) (90).

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM, para la localización “tumores óseos”, reflejada en la Tabla 3 (91,92).

*Tabla 3. Estadía de los tumores óseos. Correspondencia entre T.N.M y la empleada en el estudio.*

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Estadio SIDC</b>
IA	T1(G1-2)	N0	M0	Localizado
IB	T2(G1.2)	N0	M0	Localizado
IIA	T1(G3-4)	N0	M0	Localizado
IIB	T2(G3-4)	N0	M0	Localizado
III	T3	N0	M0	Regional
IVA	TX	N0	M1a	Diseminado
IVB	TX	NX	M1b	Diseminado

## 17. Tumores primarios múltiples.

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios de la IARC(93):

- La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
  
- Cáncer primario es aquel que se origina en una localización tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
  
- Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:
  - Igual localización pero diferente histología.
  - Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos).
  - Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

0 No.

1 Sí, verdadero.

2 Segundo tumor clínico.

3 Dudoso.

9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquel con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

DATOS DEL TRATAMIENTO.

**18. Tratamiento en otro centro.**

**19. Fecha del primer tratamiento en otro centro.**

Fecha en la que se inicia el tratamiento anterior.

**20. Fecha del primer tratamiento en el centro que informa.**

**21. Tratamiento en el centro que informa.**

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

0 Sin tratamiento.

1 Cirugía.

2 Radioterapia.

3 Trasplante.

4 Quimioterapia.

5 Hormonoterapia.

6 Inmunoterapia.

7 Paliativos.

8 Otras terapias.

9 Desconocido.

## **22. Evolución.**

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogándose en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

0 No aplicable.

1 Vivo, libre de enfermedad.

2 Vivo, con tumor.

3 Vivo, sin otra especificación.

4 Fallecido.

8 Sin información.

9 Desconocido o perdido definitivamente.

## DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.

### **23. Fecha de la muerte.**

### **24. Causa de muerte respecto al tumor.**

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente por cáncer.

Los ítems de la variable son:

0 Vivo, no aplicable.

1 Progresión tumoral.

2 Complicaciones clínicas.

3 Toxicidad del tratamiento.

4 No relacionada con el tumor.

9 Sin información.

## **25. Autopsia.**

La codificación se realiza:

0 No aplicable.

1 No.

2 Sí.

9 Desconocido.

Esta variable es un indicador de la calidad de los datos del registro, pues permite estudiar la concordancia entre los datos clínicos y los hallazgos de la misma.

## **26. Causa de la muerte.**

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena: Codificación internacional de la CIE-9(94).

## **27. Fecha del último contacto.**

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte. Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

## **28. Supervivencia.**

Es el tiempo en meses, desde la fecha del diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

## **29. Status.**

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

1 Vivo.

2 Fallecido.

3 Sin información.

## ***VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES:***

Para una mayor comodidad a la hora de discutir estas variables se han añadido nuevas:

### **1. EDAD.**

Se han realizado dos variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión. De esta forma obtenemos la variable “edad en quinquenios” y “Mayores/menores de 28 años”.

#### **“Edad en quinquenios”.**

La población estudiada ha sido segmentada en 17 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar su estudio estadístico.

#### **“Mayores/menores de 28 años”.**

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

## 2. HISTOLOGÍA.

La variable histología que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos en dos grupos:

### **“Histología por grupos de interés”.**

Para evitar la dispersión de los datos se ha realizado la siguiente agrupación, basada en la clasificación histológica de la WHO:

1. *Neoplasias formadoras de cartílago: condrosarcomas.*
2. *Neoplasias formadoras de hueso: osteosarcomas.*

## 3. N° DE DIAGNÓSTICOS POR QUINQUENIOS.

El tiempo total del estudio se dividió en cuatro periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1990-1994 1995-1999; 2000-2004, 2005-2009.

#### 4. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA E HISTOLÓGICA.

La variable localización se agrupó de la forma descrita previamente. Así pues las variables son:

*C40.0 Huesos largos y articulaciones de extremidad superior.*

*C40.1 Huesos cortos y articulaciones de extremidad superior.*

*C40.2 Huesos largos y articulaciones de extremidad inferior.*

*C40.3 Huesos cortos y articulaciones de extremidad inferior.*

*C40.9 Huesos de las extremidades SAI.*

*C41.0 Huesos y articulaciones del cráneo y de la cara.*

*C41.1 Mandíbula.*

*C41.2 Columna vertebral.*

*C41.3 Costillas, esternón, clavícula y articulaciones asociadas.*

*C41.4 Huesos y articulaciones de la pelvis, sacro y coccix.*

Debido a la gran dispersión de los datos y para podernos comparar con otras series, se realizó una nueva clasificación:

1. *Extremidades.*
2. *Otros.*

#### 5. T.P.M. AGRUPADOS.

1. *No existen TPM*
2. *Si existen TPM*

## 6. REFERENTES AL TRATAMIENTO.

### **“Tratamientos agrupados”.**

Sintetiza en una sola variable, los diferentes esquemas terapéuticos seguidos por los pacientes. Es el resumen de las variables secuenciales que ofrece el registro.

0 Sin tratamiento.

1 Cirugía.

3 Transplante de Médula Ósea (T.M.O.).

4 Quimioterapia.

7 Paliativos.

12 Cirugía + Radioterapia.

14 Cirugía + Quimioterapia.

21 Radioterapia + Cirugía.

31 T.M.O. + Cirugía.

41 Quimioterapia + Cirugía.

42 Quimioterapia + Radioterapia.

141 Cirugía + Quimioterapia + Cirugía.

144 Cirugía + Quimioterapia + Quimioterapia.

145 Cirugía + Quimioterapia + Hormonoterapia.

211 Radioterapia + Cirugía + Cirugía.

413 Quimioterapia + Cirugía + T.M.O.

421 Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía.

1512 Cirugía + Inmunoterapia + Cirugía + Radioterapia.

4144 Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia + Quimioterapia.

4162 Quimioterapia + Cirugía + Inmunoterapia + Radioterapia.

## “Tratamientos agrupados”.

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados.

0 Sin tratamiento y tratamiento paliativo.

1 Cirugía.

3 Cirugía + Quimioterapia.

4 Quimioterapia.

5 Cirugía + Radioterapia.

9 Otros.

### 7. N° FALLECIDOS.

Dado que la variable “Causa de muerte” contabiliza el número de vivos entre sus categorías, fue preciso realizar una variable nueva eliminándolos.

### 8. RETRASO EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO.

Para calcular el número de días entre diagnóstico y tratamiento se procedió a restar a la fecha de tratamiento la fecha de diagnóstico.

Se realizó una variable “Retraso mayor/menor de 40 días” agrupando, por criterios estadísticos entre :

1 Menos de 40 días.

2 40 días o más

Este corte se estableció en base a lo publicado por otros investigadores que abordan la enfermedad cancerosa con la misma metodología que la utilizada en este trabajo(95-101).

## **TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.**

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA).

### **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:**

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

### **ESTADÍSTICA ANALÍTICA:**

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso(102).

La significación se consideró a nivel de  $p < 0,05$ .

## **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA:**

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite (103).

El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “K”, sobreviva también al “K+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos.

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank. Los niveles de significación utilizados fueron  $p \leq 0,05$ .

## **SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA:**

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

## **ANÁLISIS DE COX:**

Las variables que resulten estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, serán incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Se realizará una codificación de parámetros simples de las variables categóricas, tomando como referencia el primer nivel.

Tanto las variables continuas como las categóricas serán transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose  $k-1$  niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero(104,105).

El nivel de significación se obtiene del último escalón del análisis de regresión. Se considerará significativo valores de  $p \leq 0,05$ .

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

La población estudiada consta de 290 pacientes, de los cuales 142 son hombres y 148 mujeres , todos ellos de la Comunidad Autónoma de Madrid, diagnosticados de tumor óseo en el período 1990-2009 y pertenecientes a la citada base de datos del Registro Central de Tumores.

Este registro de tumores lleva en marcha desde finales de 1989, lo que supone más de 20 años de seguimiento, y es un registro hospitalario, es decir, todos los pacientes contenidos en él han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario.

La población estudiada se ha dividido en 17 grupos etarios para conseguir grupos representativos y facilitar así su estudio y poder establecer comparaciones con series internacionales. La agrupación etaria elegida es la misma que emplea el Nacional Cáncer Data Base y determina los siguientes grupos:

GRUPO 1	Menor de 5 años
GRUPO 2	De 5 a 9 años
GRUPO 3	De 10 a 14 años
GRUPO 4	De 15 a 19 años
GRUPO 5	De 20 a 24 años
GRUPO 6	De 25 a 29 años
GRUPO 7	De 30 a 34 años
GRUPO 8	De 35 a 39 años
GRUPO 9	De 40 a 44 años
GRUPO 10	De 45 a 49 años
GRUPO 11	De 50 a 54 años
GRUPO 12	De 55 a 59 años
GRUPO 13	De 60 a 64 años
GRUPO 14	De 65 a 69 años
GRUPO 15	De 70 a 74 años
GRUPO 16	De 75 a 79 años
GRUPO 17	80 años o más

No obstante en algunas parcelas del estudio de supervivencia se opta por la agrupación etaria que lleva a cabo el programa SEER, para permitir una mejor comparación con diversos artículos que emplean esta metodología; dicha agrupación es la siguiente:

GRUPO 1	0 a 9 años
GRUPO 2	10 a 19 años
GRUPO 3	20 a 29 años
GRUPO 4	30 a 39 años
GRUPO 5	40 a 49 años
GRUPO 6	50 a 59 años
GRUPO 8	60 a 69 años
GRUPO 9	70 años o más

En nuestra población, a la hora de abordar a un paciente diagnosticado con tumor óseo, en casi todos los pacientes se emplean tratamientos secuenciales, es decir, tratamientos en los cuales se enmarcan varias actitudes terapéuticas: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, cuidados paliativos y otras terapias. Es decir, el tratamiento curativo del proceso tumoral posee siete casillas para reflejar al menos siete posibilidades de tratamientos multidisciplinares que se han llevado a cabo.

Así, se hablará de un *tratamiento monodisciplinar o tratamiento único* en aquellos pacientes que hayan sido sometidos a un solo gesto terapéutico, independientemente de cual sea éste. Igualmente se considerará que un paciente ha recibido un *tratamiento multidisciplinar o múltiple* cuando éste tratamiento se componga de varios gestos terapéuticos.

Para el estudio estadístico de los datos se ha empleado el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

La supervivencia se estudia en su mayor parte mediante el Método de Kaplan y Meier, también denominado “*estimación producto-límite*”. Este método estima la probabilidad de supervivencia en un tiempo determinado aplicando la “*ley multiplicativa de las probabilidades*”, es decir, multiplicando la probabilidad de supervivencia en el tiempo anterior ( $t - 1$ ) por la probabilidad de que los supervivientes hasta el tiempo  $t-1$  también sobrevivan en el tiempo  $t$ .

A lo largo del estudio de supervivencia, se hablará en ocasiones de “*casos censurados*”, que son aquellos que presentan un “*tiempo de supervivencia censurado*”, es decir, individuos que han sido observados por  $t$  unidades de tiempo (en este caso 15 años que dura el seguimiento) y en los que no se ha producido la muerte, lo que supone que su tiempo de supervivencia es superior a este tiempo de estudio. Causas de “*censura*” serían: la no producción de la muerte y el no seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de distintas variables, como la edad al diagnóstico, el grupo erario, la histología tumoral, la extensión tumoral en el momento del diagnóstico, el tratamiento empleado y los tumores primarios múltiples.

El análisis de la supervivencia mediante Kaplan y Meier en el paquete estadístico SPSS aporta la siguiente información: media y mediana (percentil 50) de la supervivencia, intervalo de confianza del 95%, supervivencia en diferentes momentos y curvas de supervivencia.

La mortalidad y la supervivencia son conceptos claramente relacionados pero que no expresan lo mismo: la mortalidad informa de un hecho puntual mientras que la supervivencia es una probabilidad, la de seguir vivo en el instante inmediatamente anterior de producirse un determinado evento. Por ello serán analizados con detenimiento por separado.

## **RESULTADOS.**

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO:**

Para facilitar la lectura presento conjuntamente las características de la población estudiada con las posibles asociaciones entre las diferentes variables estudiadas.

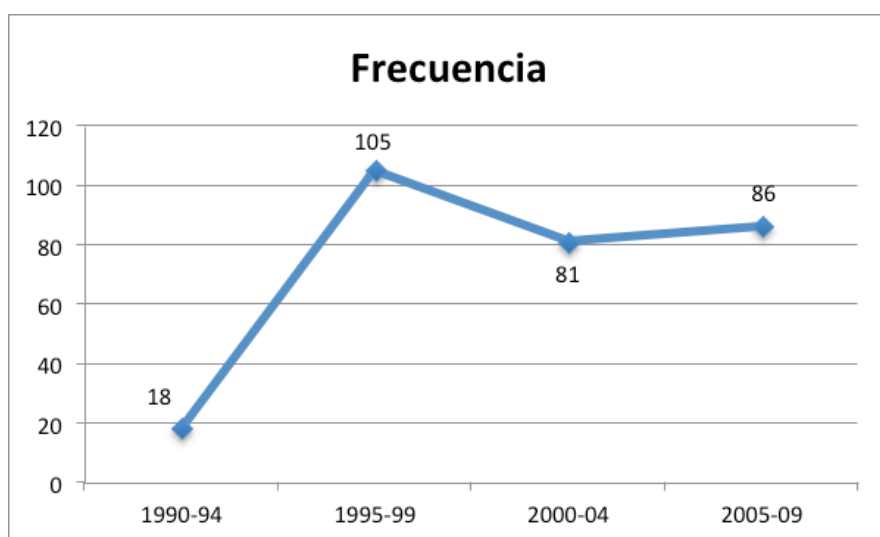
#### ***CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:***

Se han estudiado 290 casos de tumores óseos y condromatosos diagnosticados entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2009.

Los datos relativos a dicho estudio han sido recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid (CM).

El número de pacientes diagnosticadas se incrementó durante el primer quinquenio del estudio, manteniéndose con un ligero descenso en los siguientes.

*Gráfica 8. Distribución de los casos por quinquenios.*

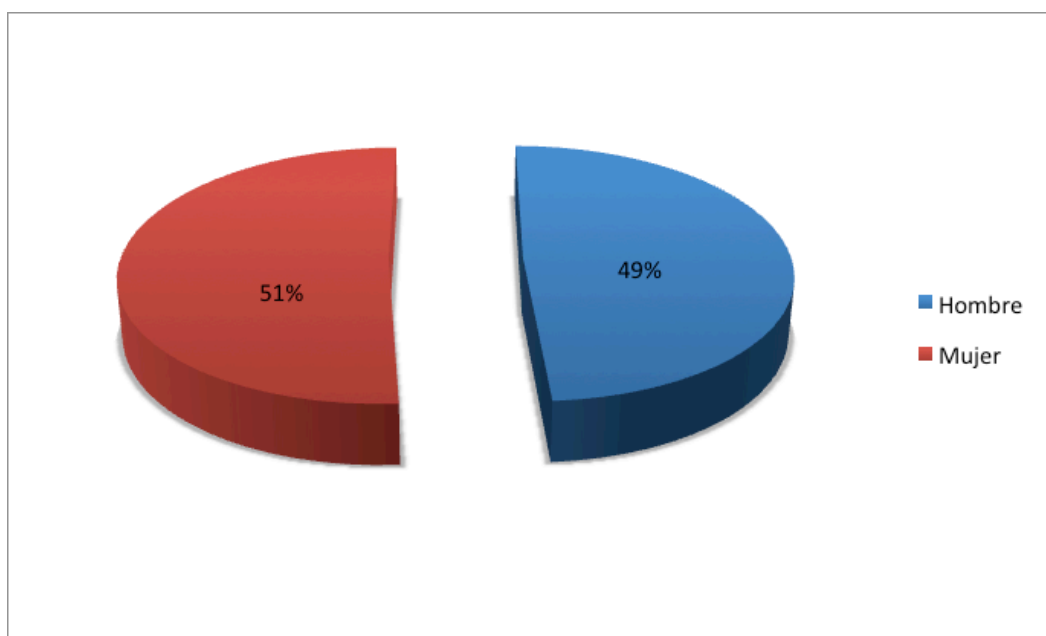


## ***SEXO Y EDAD:***

### *SEXO.*

La incidencia de los tumores óseos y condromatosos es ligeramente mayor en mujeres que en hombres: 148 casos frente a 142 casos. La razón de sexo es 1,04.

*Gráfica 9. Distribución por sexo*



## EDAD.

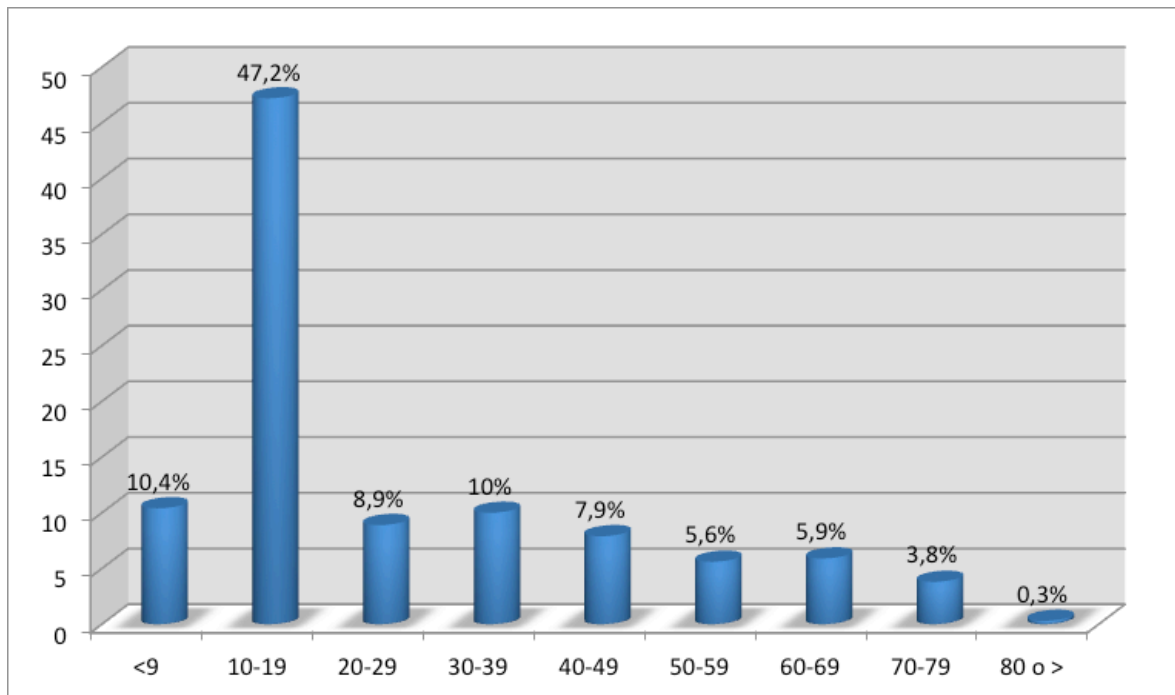
La edad media al diagnóstico para el conjunto de la muestra es de 26,74 años (Desviación típica 19,78.)

### **Edad según el S.E.E.R.**

En la agrupación etaria utilizada por el SEER, observamos que el mayor número de casos de nuestra serie, corresponde con el grupo de 10 a 19 años con un total de 137 casos (47,2% del total), dándose en el resto de grupos etarios una frecuencia similar hasta la década de 40 a 49 años alrededor del 10%, observándose a partir de ella una disminución progresiva.

Las personas con 80 o más años de edad suponen 1 único caso 0,3% del total. El siguiente grupo etario con menos casos es el de 70 a 79 años con 6 casos (3,8%).

*Gráfica 10. Número de casos diagnosticados según la agrupación del SEER*



## Edad agrupada en quinquenios.

Es de destacar el pico importante que se produce entre los 10 a 14 años y de 15 a 19 años, quedando el resto de quinquenios con unas cifras muy similares alrededor de los diez casos cuando en estos dos quinquenios con 85 y 52 casos suponen un mas del 47% del total.

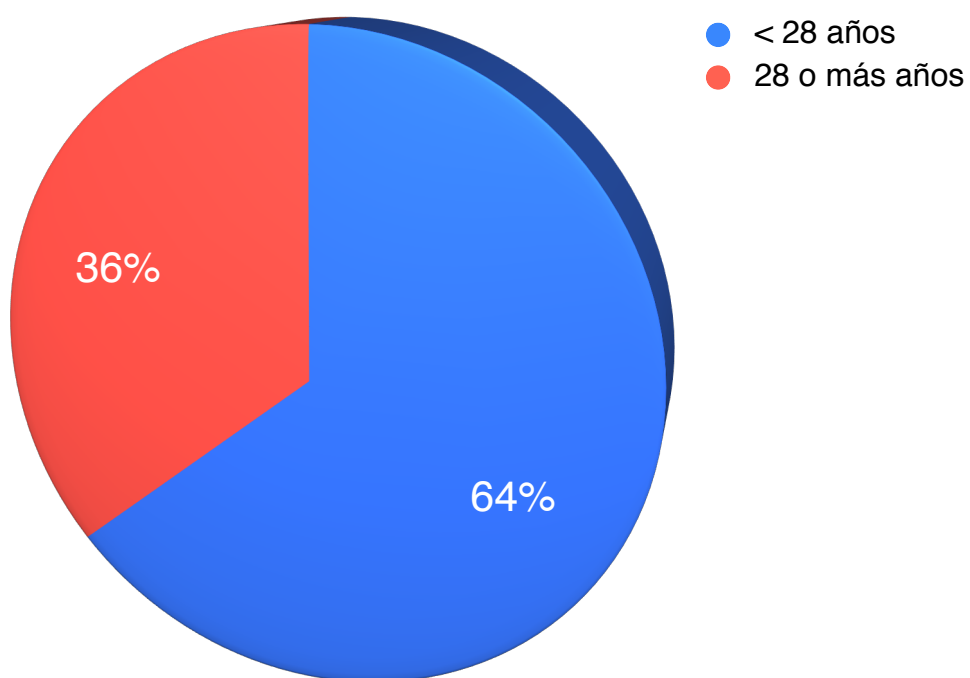
Tabla 4. Edad codificada en quinquenios

Grupos de edad	Número de casos	Porcentaje
Menores de 5 años	4	1,4
5-9 años	26	9,0
10-14 años	85	29,3
15-19 años	52	17,9
20-24 años	12	4,1
25-29 años	14	4,8
30-34 años	20	6,9
35-39 años	9	3,1
40-44 años	11	3,8
45-49 años	12	4,1
50-54 años	8	2,8
55-59 años	8	2,8
60-64 años	6	2,1
65-69 años	11	3,8
70-74 años	5	1,7
75-79 años	6	2,1
80 o más años	1	0,3
Total	290	100,0

### Edad < 28 años y 28 y más años.

Con respecto a la distribución a partir de la edad media de la población vemos que existe un mayor número de casos en la edad comprendida entre la edad media y menos con 186 casos frente a los 104 que tienen más de la edad media, lo que implica un mayor número de casos en personas jóvenes, de hecho en mayores de 80 años solo existe 1 caso.

Gráfica 11. Edad en menores de 28 y 28 o más años.



## **CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR:**

### HISTOLOGÍA.

#### **Histologías encontradas.**

Las histologías encontradas en nuestra serie se representan en la tabla 5. Se han diagnosticado 13 formas histológicas, destacando por su frecuencia de presentación: Osteosarcoma SAI (56,2%), Condrosarcoma SAI (28,3%) y el resto con cifras muy bajas, y además todas ellas son formas de osteosarcomas o condrosarcoma.

*Tabla 5.Histología*

<b>Clasificación histológica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Osteosarcoma SAI	163	56,2
Osteosarcoma condroblástico	15	5,2
Osteosarcoma fibroblástico	5	1,7
Osteosarcoma teleangiectásico	8	2,8
Osteosarcoma con enf. Paget	3	1,0
Osteosarcoma central	5	1,7
Osteosarcoma perióstico	2	0,7
Osteosarcoma superficial de alto grado	1	0,3
Condrosarcoma SAI	82	28,3
Condrosarcoma yuxtacortical	1	0,3
Condriblastoma maligno	3	1,0
Condrosarcoma mesenquimatoso	1	0,3
Condrosarcoma desdiferenciado	1	0,3
Total	290	100,0

### **Histología agrupada.**

Debido a la gran dispersión entre los diferentes tipos histológicos decidimos agruparlos en dos grupos que englobarían la totalidad de casos y que nos permite compararnos con las series del SEER . Como se observa en la Tabla 6 los osteosarcomas son los tumores más frecuentes representando el 69,7% del total; los condrosarcomas representan el 30,3% del total de tumores óseos.

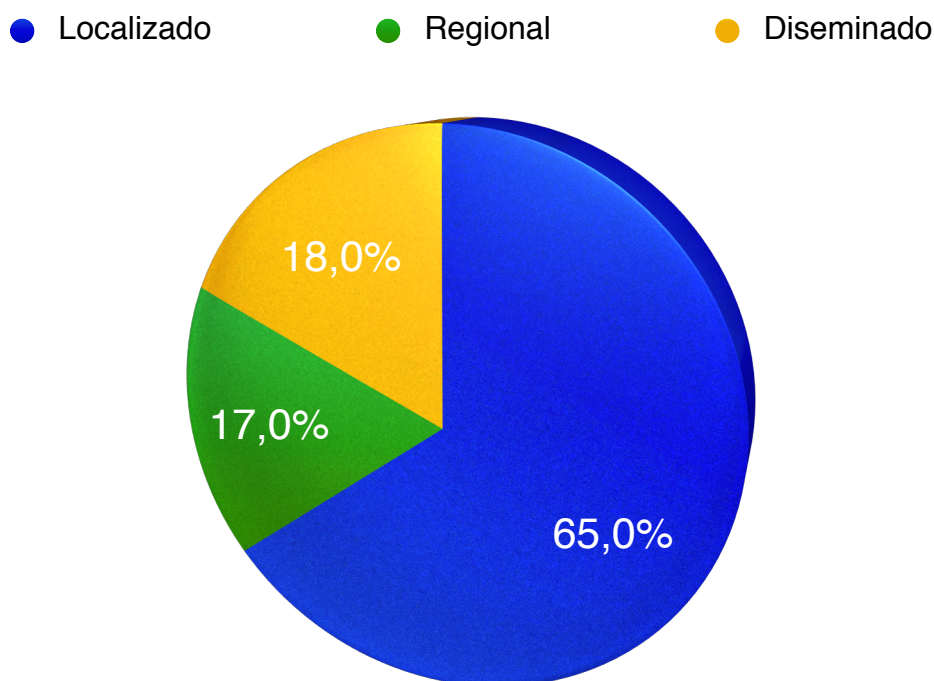
*Tabla 6. Histología agrupada*

<b>Clasificación histológica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Osteosarcoma	202	69,7
Condrosarcoma	88	30,3
Total	290	100,0

### EXTENSIÓN TUMORAL.

Nuestra serie, una vez establecida la codificación por grados con arreglo a los criterios de la CIE-O-3, que indica la clasificación de la Organización Mundial de la Salud sobre los tumores óseos en su última edición, encuentra que la mayoría se incluyeron en el Grado I Localizados (65,2 %), seguidos por los del Grado II y III Regional y Diseminado con similares porcentajes (16,9% y 15,9% respectivamente).

Gráfica 12. Extensión tumoral.



En el momento del diagnóstico, 189 pacientes, presentaban un tumor en extensión localizada, le seguían en frecuencia los tumores con extensión regional presentándose en 49 pacientes y 46 pacientes presentaban un tumor diseminado. En la gráfica 12 se representan los porcentajes correspondientes.

### LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.

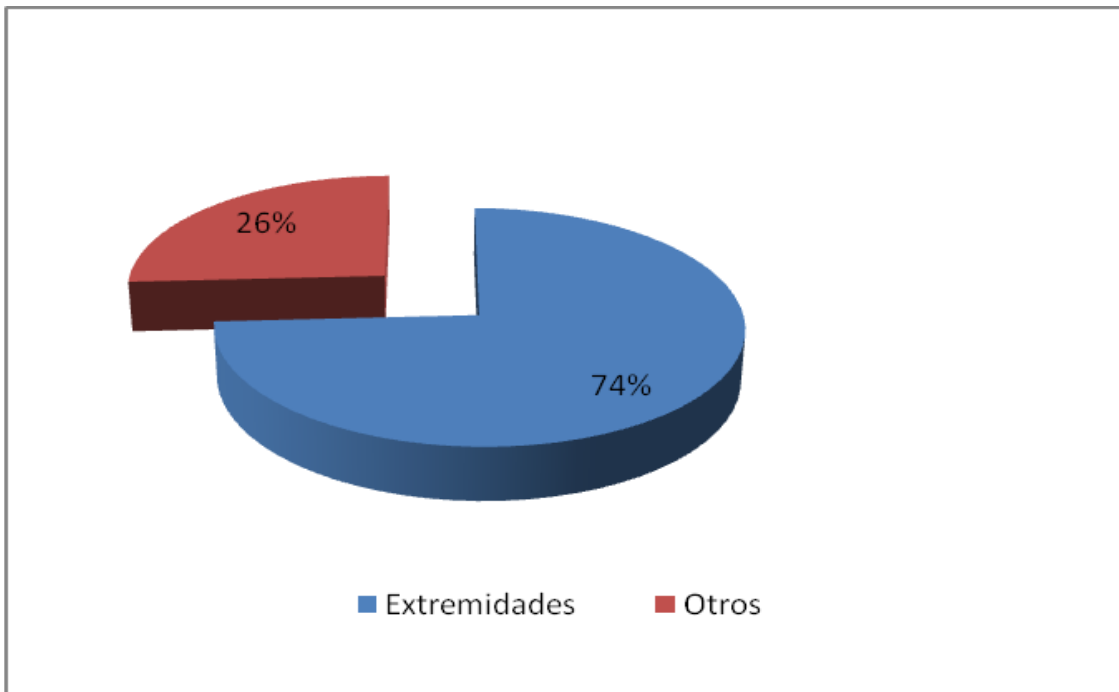
La tabla 7 muestra la distribución que encontramos en nuestro estudio con respecto a la localización del tumor.

Tabla 7. Localización de tumor primario.

<b>Localización tumor primario</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Huesos largos y articulaciones extremidad superior	35	12,1
Huesos cortos y articulaciones extremidad superior	3	1,0
Huesos largos y articulaciones extremidad inferior	47	16,2
Huesos cortos y articulaciones extremidad inferior	6	2,1
Huesos de las extremidades SAI	124	42,8
Huesos y articulaciones del cráneo y de la cara	14	4,8
Mandíbula	5	1,7
Columna vertebral	8	2,8
Costilla, esternón, clavícula y articulaciones asociadas	24	8,3
Huesos y articulaciones de pelvis, sacro y coccix	24	8,3
Total	290	100,0

Para facilitar la comparación con otros estudios que utilizan esta agrupación así como por la dispersión de los casos, hemos agrupado la localización en Extremidades (215 pacientes) y Otros (75 pacientes), con los resultados que se observan en la siguiente gráfica:

Gráfica 13. Localización del tumor.



## ***CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO:***

### **TRATAMIENTOS.**

#### **Secuencia de tratamientos.**

De los tratamientos utilizados cabe destacar el quirúrgico, en un 28,3% de los casos como monoterapia y en un 38,6% asociada a quimioterapia, seguido por la quimioterapia 14,8%, los paliativos y sin tratamiento en un 5,9% y la cirugía asociada a la radioterapia un 3,4%, quedando otras asociaciones de tratamiento con un 9,0%.

*Tabla 8. Tratamientos empleados*

<b>Tratamientos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin tratamiento	9	3,1
Cirugía	82	28,3
TMO	1	0,3
Quimioterapia	43	14,8
Paliativos	8	2,8
Cirugía + Radioterapia	10	3,4
Cirugía + Quimioterapia	28	9,7
Radioterapia + Cirugía	2	0,7
TMO + Cirugía	1	0,3
Quimioterapia + Cirugía	84	29,0
Quimioterapia + Radioterapia	3	1,0
Cirugía + Quimioterapia + Cirugía	3	1,0
Cirugía + Quimioterapia + Quimioterapia	7	2,4
Cirugía + Quimioterapia + Hormonoterapia	3	1,0
Radioterapia + Cirugía + Cirugía	1	0,3
Quimioterapia + Cirugía + TMO	1	0,3
Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía	1	0,3
Cirugía + Inmunoterapia + Cirugía + Radioterapia	1	0,3
Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia + Quimioterapia	1	0,3
Quimioterapia + Cirugía + Inmunoterapia + Radioterapia	1	0,3
Total	290	100,0

Ante esta gran dispersión pensamos como más útil y práctico agrupar los tratamientos en la siguiente tabla.

*Tabla 9. Tratamientos agrupados.*

<b>Tratamientos agrupados</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin tratamientos y paliativos	17	5.9%
Cirugía	82	28.3%
Cirugía + Quimioterapia	112	38.6%
Quimioterapia	43	14.8%
Cirugía + Radioterapia	10	3.4%
Otros	26	9.0%
Total	290	100.0%

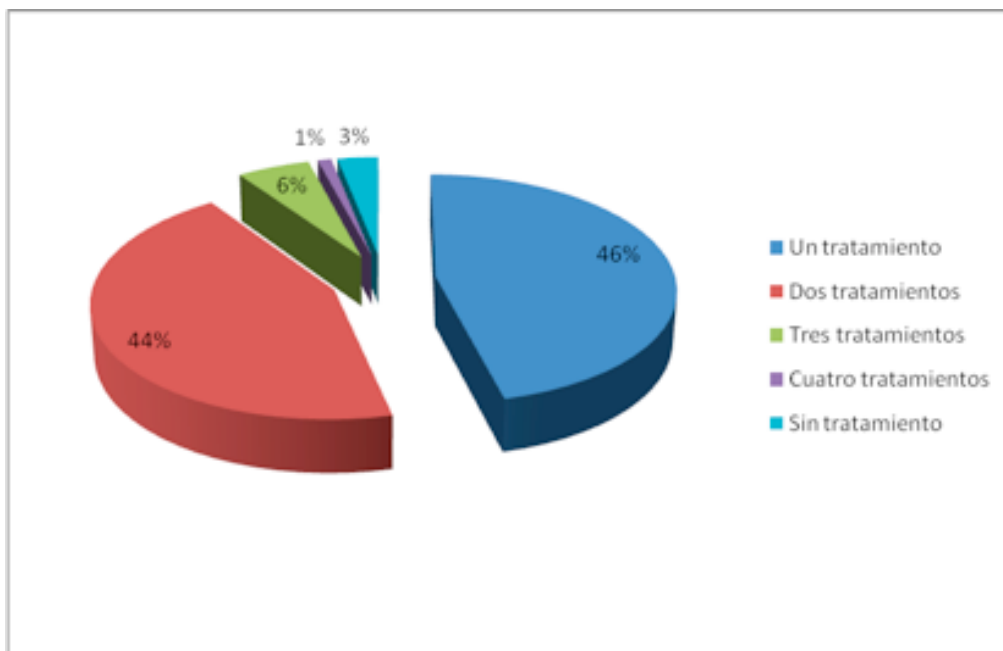
Se observa que el gesto terapéutico de “solo cirugía” y “cirugía + quimioterapia” suponen el 66,9% de los casos tratados.

La cirugía como tratamiento solo o asociado a otras terapias es la actitud terapéutica más utilizada, menos del 30% de los sujetos no fueron tratados quirúrgicamente y de ellos el 5,9% no recibió tratamiento o fue tratado con paliativos.

### Número de tratamientos utilizados.

En el número de tratamientos empleados, destaca con un 46,2% de los casos el uso de la monoterapia, seguida por la combinación de dos tratamientos en un 44,1% de la serie y solo el 6,5% recibió mas de dos tratamientos

Gráfica 14. Combinación de tratamientos.

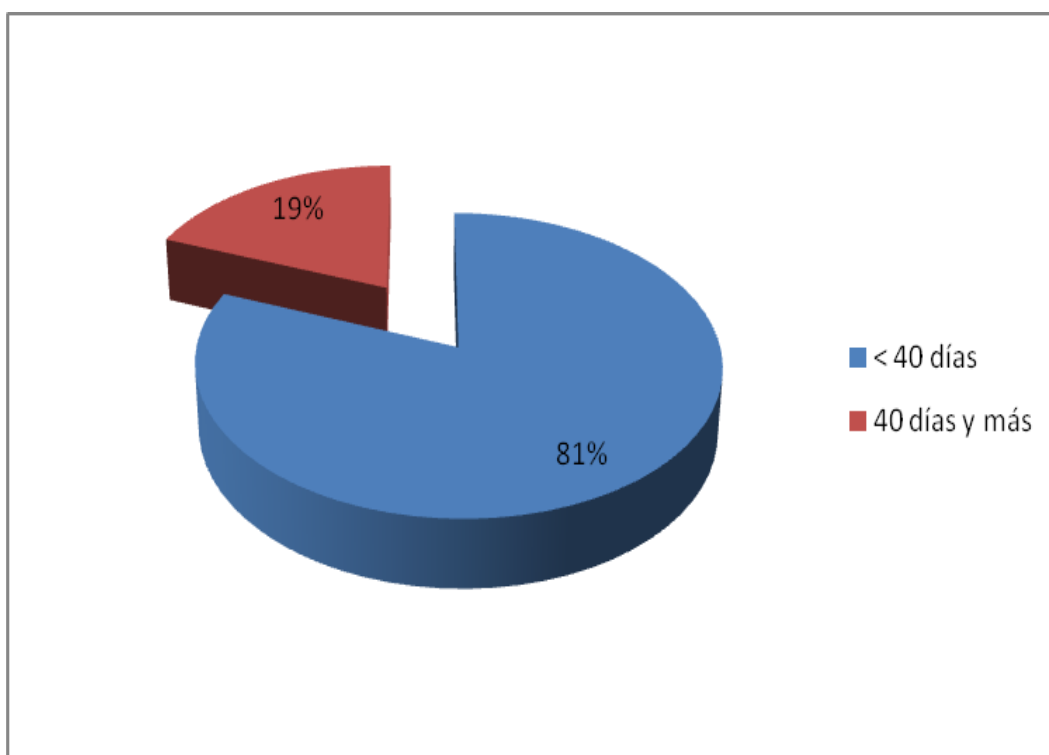


### DEMORA.

Como se ha hecho en todos los estudios de la serie, se ha calculado la demora agrupándola en menos de 40 días y 40 o más días.

Antes de los 40 días recibieron tratamiento el 235 pacientes y 55 recibieron tratamiento a los cuarenta o más días .

Gráfico 15. Demora de tratamiento



### Tumores primarios múltiples.

En solo 7 casos se confirmó la existencia de tumores primarios múltiples lo que supone un 2,4% del total (tabla 10).

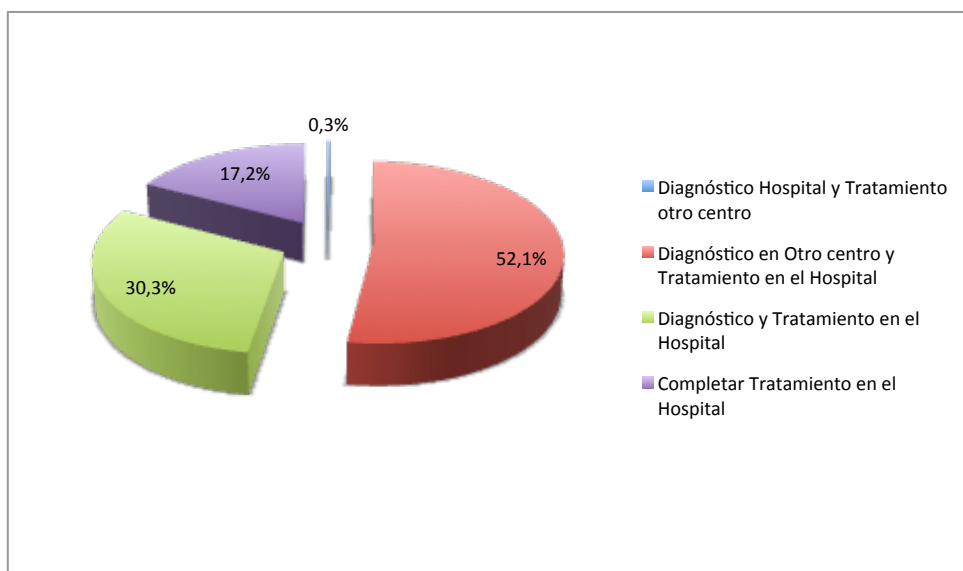
Tabla 10. Tumores primarios múltiples.

	Frecuencia	Porcentaje
No	283	97,6%
Sí	7	2,4%
Total	290	100%

### Clase de caso.

En nuestro estudio el tipo de caso encontrado en cuanto a la forma de diagnóstico ha sido en la mayoría de los casos (52,1%) que el paciente fue diagnosticado en un centro y tratado en otro, en un 30,3% fueron diagnosticados y tratados en el mismo hospital, y el 17,2% acudieron al hospital para completar el tratamiento.

Gráfica 16. Tipo de caso según diagnóstico.



### **Base del diagnóstico.**

En nuestra serie la base del diagnóstico se realizó mediante histología de la lesión (91%) lo que puede considerarse como un indicador de la calidad de la misma(106).

## **EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA:**

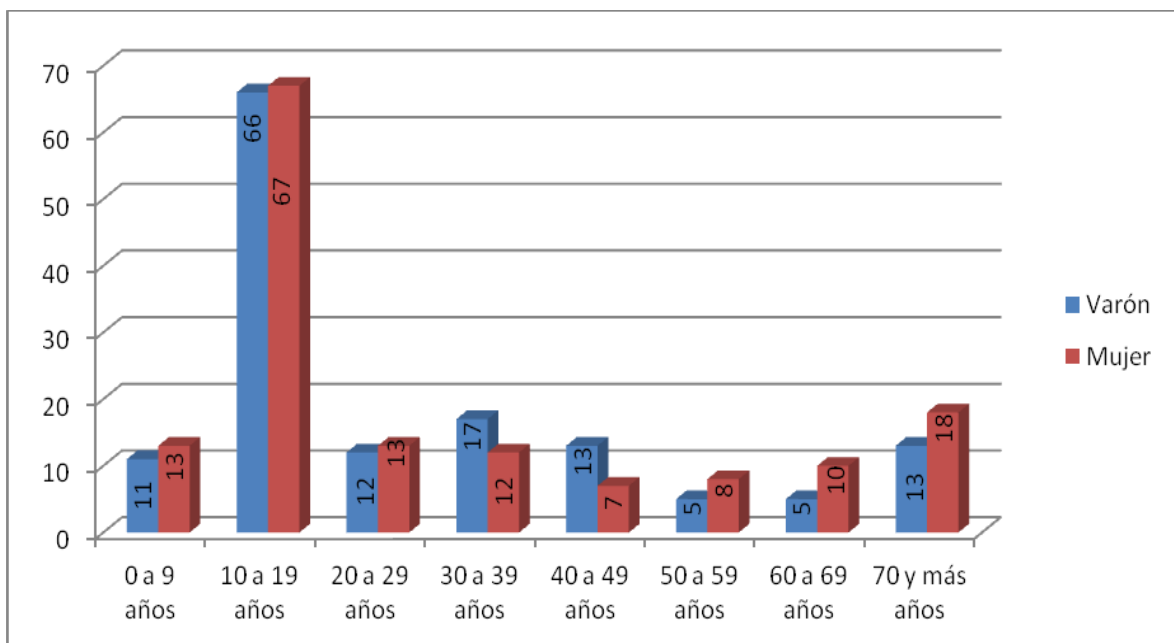
### ***EDAD Y SEXO:***

La edad media de los varones fue de 26,63 años y el de las mujeres de 26,85 años.

Al analizar el sexo y la edad siguiendo la agrupación etaria de la SEER, se observa que tanto en los hombres como en las mujeres el grupo de edad de 10 a 20 años es el más frecuente con 66 y 67 casos respectivamente (Gráfica 17).

Un 62,6% de los casos se dan por debajo de los 30 años en hombres y prácticamente igual 62,8% en las mujeres

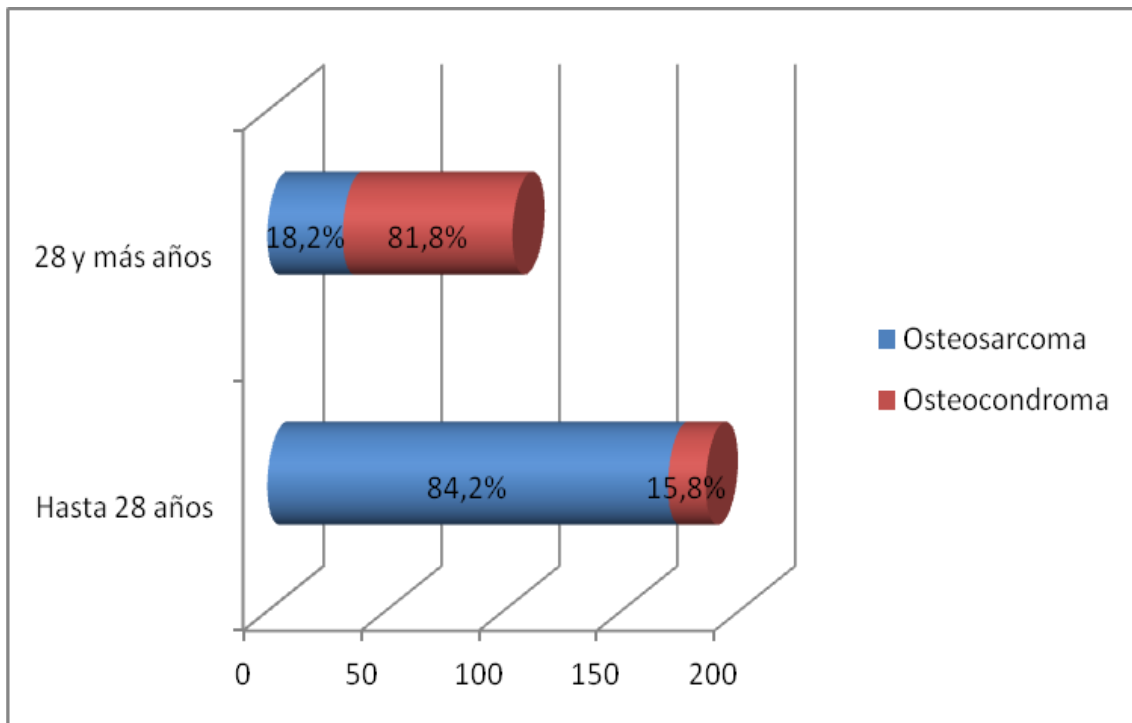
*Gráfica 17. Edad y sexo según SEER.*



### ***EDAD E HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA:***

Al comparar las histologías agrupadas con los dos grupos etarios, se observa una mayor frecuencia de aparición del grupo de los osteosarcomas en el grupo de edad de hasta veintiocho años (84,2% osteosarcomas vs. 15,8% condrosarcomas), cambiando la frecuencia para el grupo de 28 y más años siendo más frecuentes los condrosarcomas (18,2% vs. 81,8% respectivamente), no siendo atribuibles al azar las diferencias encontradas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ).

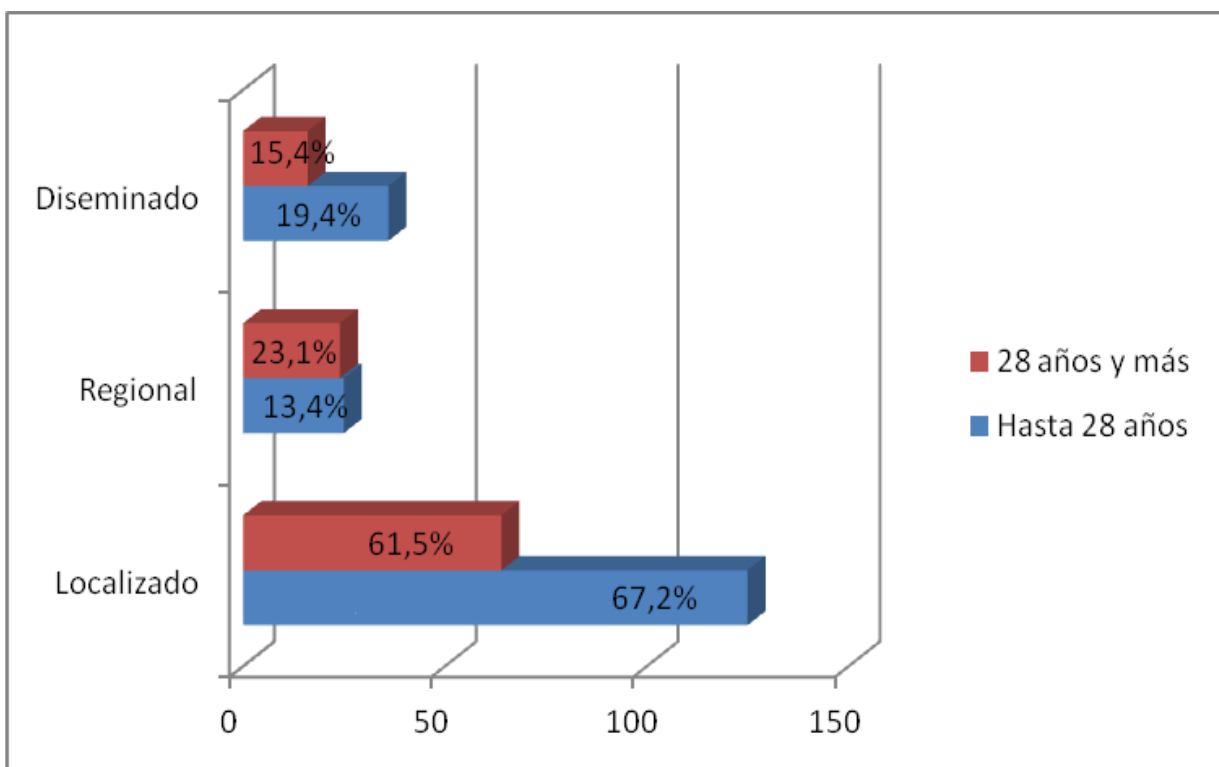
*Gráfica 18. Edad e histología tumoral agrupada.*



### ***EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL:***

Si comparamos los grupos etarios citados antes, en relación con la extensión del tumor, se observa que en los dos grupos es más frecuente el estadio localizado (67,2% en personas de hasta 28 años y 61,2% en personas de 28 años o más), y menos frecuentes tanto el estadio regional como el diseminado. Las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ).

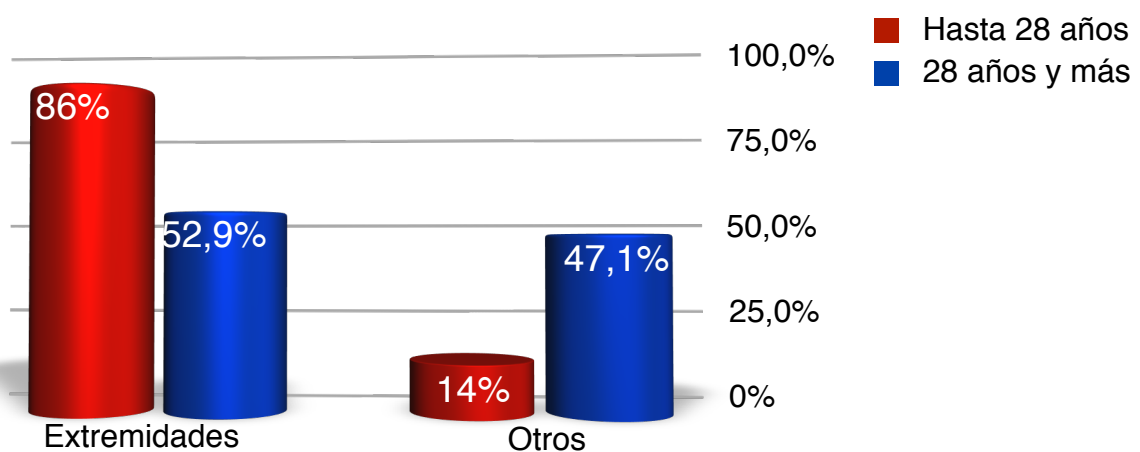
*Gráfica 19. Extensión tumoral y edad media.*



### ***EDAD Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:***

Al comparar la edad y la localización anatómica se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre los dos grupos etarios con predominio de tumores en extremidades en edades inferiores a 28 años y mayor preponderancia de tumores en otras localizaciones para los pacientes con edades superiores a los 28 años.

*Gráfica 20. Localización del tumor primario y edad.*



### **EDAD Y ACTITUD TERAPÉUTICA:**

Existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre la edad y la actitud terapéutica, encontrándonos con que la cirugía es el gesto terapéutico más utilizado en mayores de 28 años, seguida de cirugía + quimioterapia, y en tercer lugar la quimioterapia sola; mientras que en los menores de 28 años el gesto terapéutico más usado es la combinación de cirugía + quimioterapia, seguida de quimioterapia y en tercer lugar la cirugía.

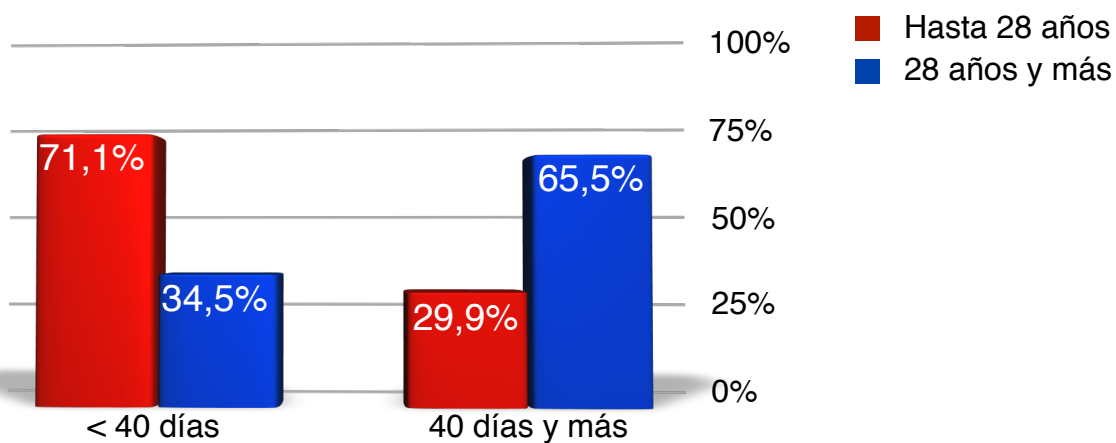
*Tabla 11. Edad y actitud terapéutica.*

	Sin tratamientos y paliativos	Cirugía	Cirugía + Quimioterapia	Quimioterapia	Cirugía + Radioterapia	Otros	Total
<b>Hasta 27 años</b>	10	27	97	35	1	16	186
<b>28 y más años</b>	7	55	15	8	9	10	104
<b>Total</b>	17	82	112	43	10	26	290

### ***EDAD Y DEMORA TERAPÉUTICA:***

Al analizar la edad media y la demora terapéutica se han observado diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,001$  entre el grupo menor de 28 años y los de 28 y más observándose como en el primer grupo se atendió al 71,1% de los casos mientras que en los mayores de 28 solo al 28,9%. Los datos globales indican que un 81% fue atendido antes de los 40 días y el 19% a los 40 o más días.

*Gráfica 21. Edad media y demora.*



### ***EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.***

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) a favor de los de 28 y más años, sin embargo este resultado, aunque no se debe al azar, nosotros no lo vamos a valorar, ya que el número de sujetos que cumplen la condición entre los menores de 28 años es escasísimo (sólo un sujeto).

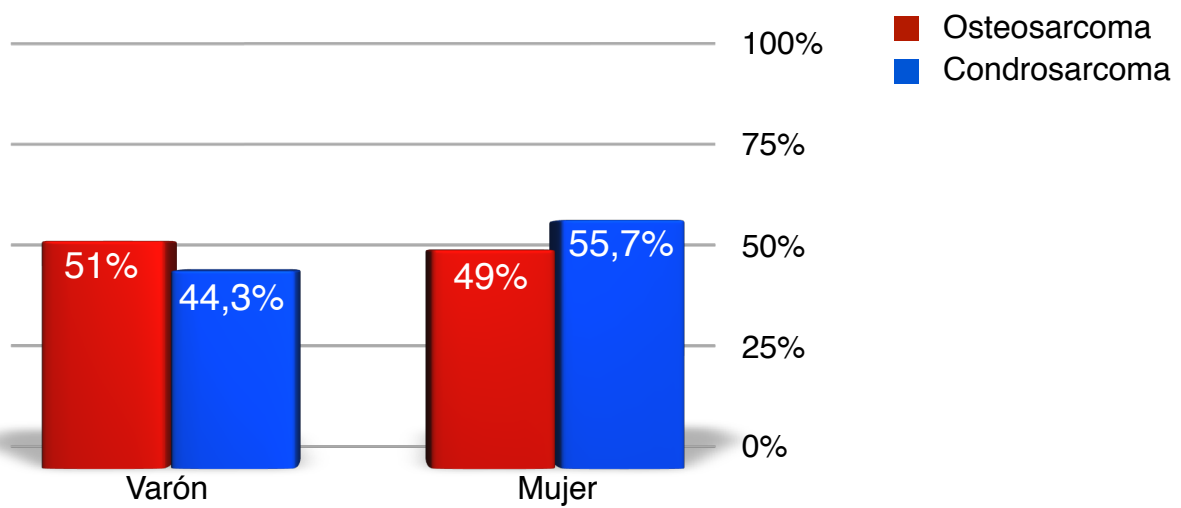
*Tabla 12. Edad y tumores primarios múltiples.*

		<b>No TPM</b>	<b>Sí TPM</b>	<b>Total</b>
Hasta 28 años	Recuento	185	1	186
	% edad media	99,5	0,5	100
28 y más años	Recuento	98	6	104
	% edad media	94,2	5,8	100
Total		283	7	290

### **SEXO E HISTOLOGÍA AGRUPADA:**

No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre la afectación de varones y mujeres en relación con el grupo histológico.

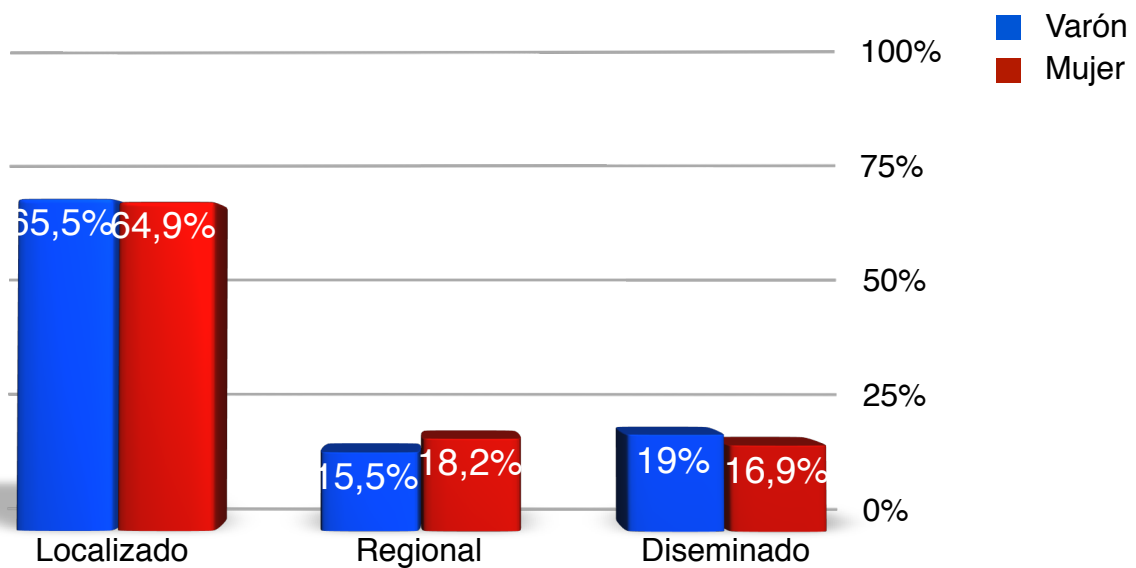
Gráfica 22. Histología y sexo.



### ***SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL:***

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de varones y mujeres analizados ( $p>0,05$ ).

Gráfica 23. Sexo y extensión tumoral.



### **SEXO Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos ( $p > 0,05$ ).

*Tabla 13. Sexo y localización anatómica.*

	<b>Extremidades</b>	<b>Otros</b>	<b>Total</b>
Varón	107	35	142
Mujer	108	40	148
Total	215	75	290

### **SEXO Y ACTITUD TERAPÉUTICA:**

Las diferencias encontradas son debidas al azar ( $p > 0,05$ ), observándose los mismos patrones de actuación en ambos grupos.

*Tabla 14. Sexo y actitud terapéutica.*

	<b>Sin tratamiento y paliativos</b>	<b>Cirugía</b>	<b>Cirugía + Quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia</b>	<b>Cirugía + Radioterapia</b>	<b>Otros</b>	<b>Total</b>
Varón	10	37	58	24	4	9	142
Mujer	7	45	54	19	6	17	148
Total	17	82	112	43	10	26	290

### **SEXO Y DEMORA TERAPÉUTICA:**

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre el sexo y la demora terapéutica, que como es norma en todos los trabajos realizados por el grupo es de menor de 40 días y mayor o igual a 40 días.

Tabla 15. Sexo y demora terapéutica.

	<b>&lt; 40 días</b>	<b>40 días y más</b>	<b>Total</b>
Varón	117	25	142
Mujer	118	30	148
Total	235	55	290

### **SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES**

Se han detectado diferencias que no son debidas al azar ( $p < 0,05$ ), sin embargo dada la frecuencia de distribución hacemos el mismo comentario que en el caso de la edad.

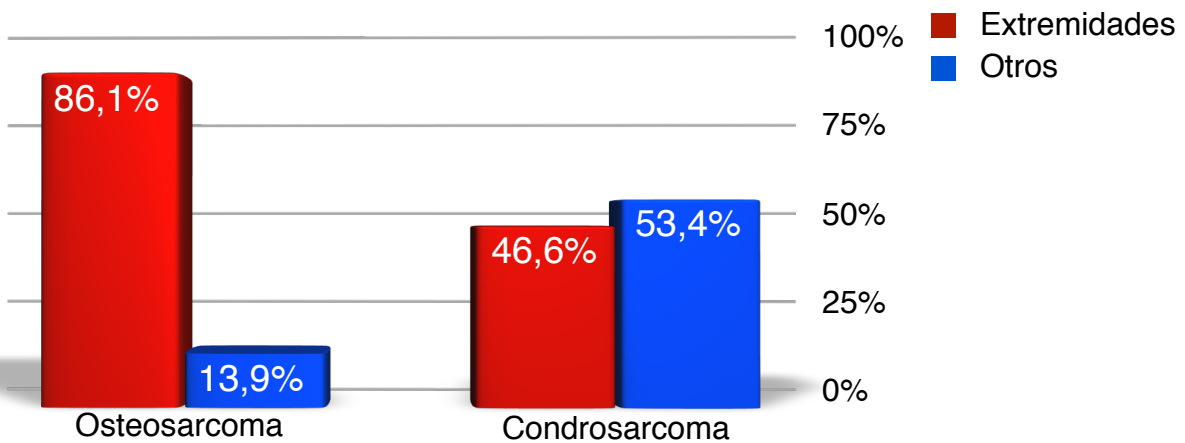
Tabla 16. Sexo y tumores primarios múltiples

		<b>No TPM</b>	<b>Sí TPM</b>	<b>Total</b>
Varón	Recuento	136	6	142
Mujer	Recuento	147	1	148
Total		283	7	290

## ***HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:***

Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre la histología y la localización del tumor ( $p < 0,001$ ), observándose claramente una mayor incidencia de casos de osteosarcomas en huesos de las extremidades, frente a otras localizaciones, donde predominan los condrosarcomas.

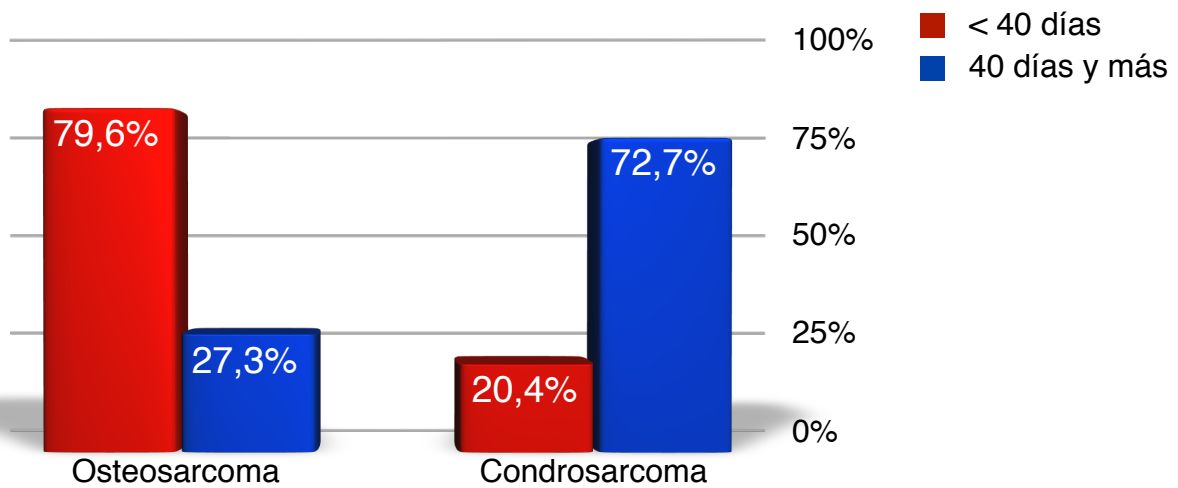
*Gráfica 24. Histología agrupada y localización anatómica.*



### **HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA Y DEMORA TERAPÉUTICA:**

Los datos obtenidos para la demora en el inicio del tratamiento indican que se trataron a los 40 días o más fundamentalmente los condrosarcomas (48 vs 40), mientras que los osteosarcomas fueron tratados en su mayoría antes de los 40 días (187 vs 15), siendo las diferencias no atribuibles al azar ( $p=0,001$ ).

Gráfica 25. Histología tumoral agrupada y demora terapéutica.



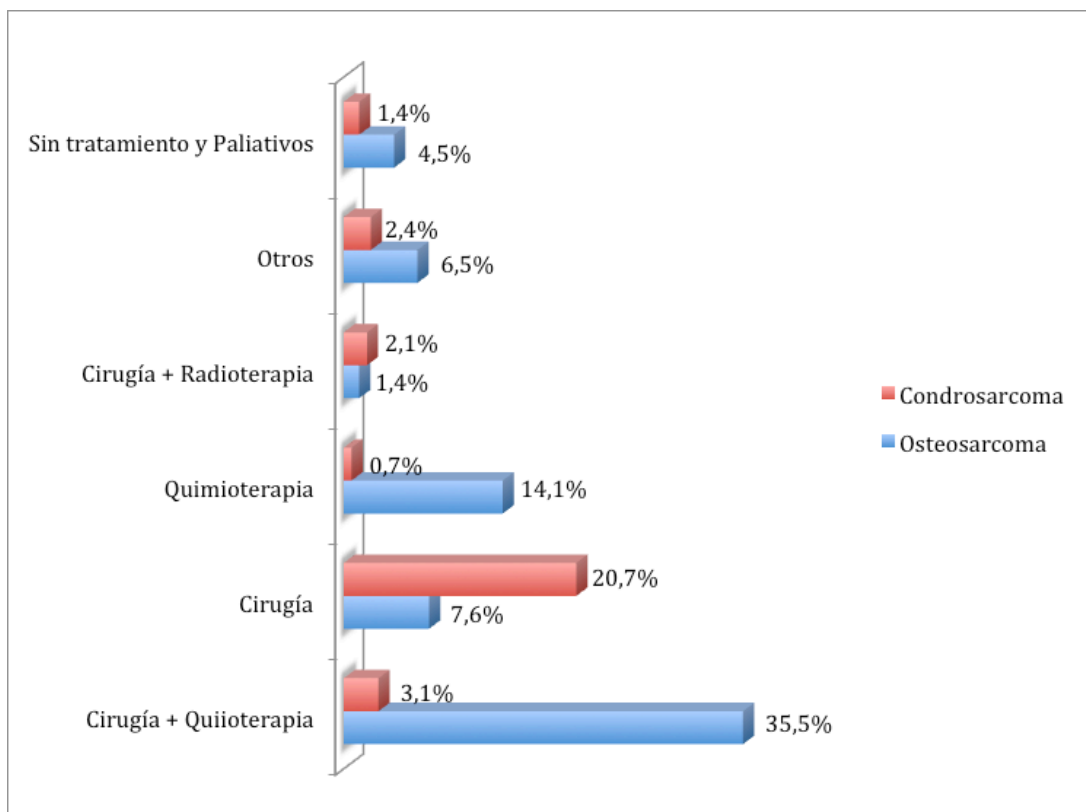
## **HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA Y ACTITUD TERAPÉUTICA:**

La cirugía mas la quimioterapia es el gesto terapéutico más utilizado (38,6%), seguida de la cirugía (28,3%) y quimioterapia (14,8%).

La terapia única con radioterapia o quimioterapia se utilizó en el 43,1% de los casos y también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,01$ ) entre los distintos tipos histológicos siendo mayoritaria la cirugía en condrosarcomas frente a osteosarcomas (73,2% vs 26,8%) y al contrario en la quimioterapia (4,7% vs 95,3%).

También se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el gesto terapéutico más usado en la que la combinación cirugía más quimioterapia arroja unos datos de 92% en osteosarcomas frente a un 8% en condrosarcomas ( $p<0,001$ ).

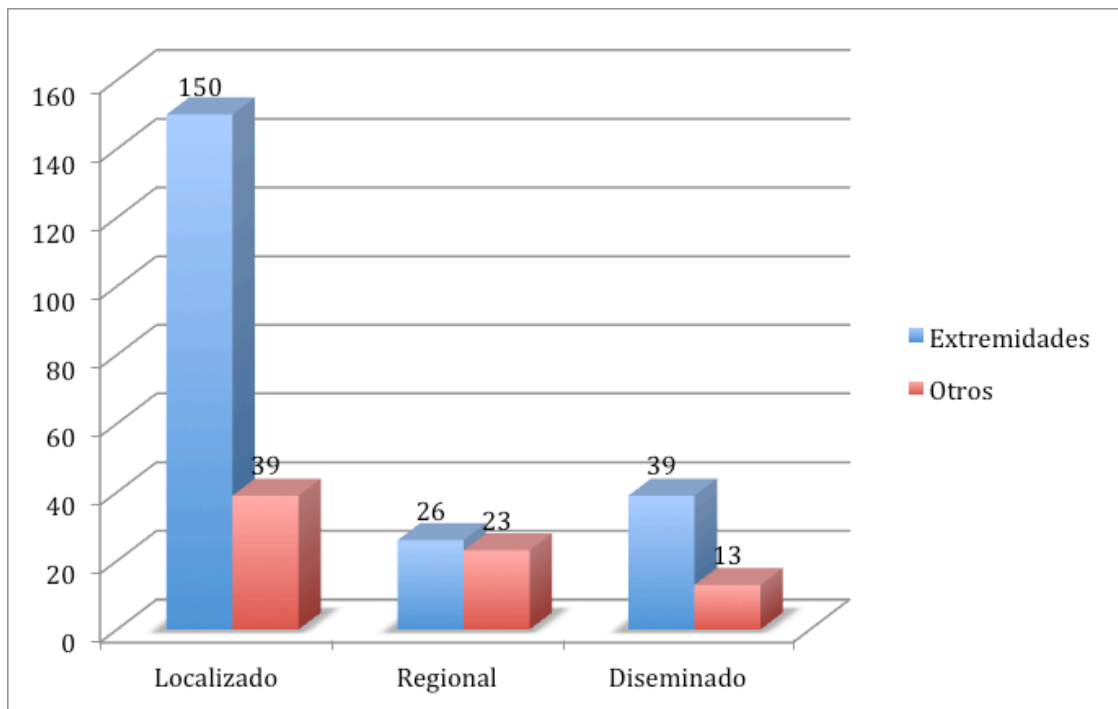
Gráfica 26. Histología y tratamiento agrupado.



### ***EXTENSIÓN TUMORAL Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:***

La extensión tumoral localizada se ha centralizado en extremidades (150 sujetos), la extensión regional se ha repartido prácticamente igual y, por último, la extensión diseminada ha predominado en extremidades (39 casos) no debiéndose las diferencias al azar ( $p < 0,001$ ).

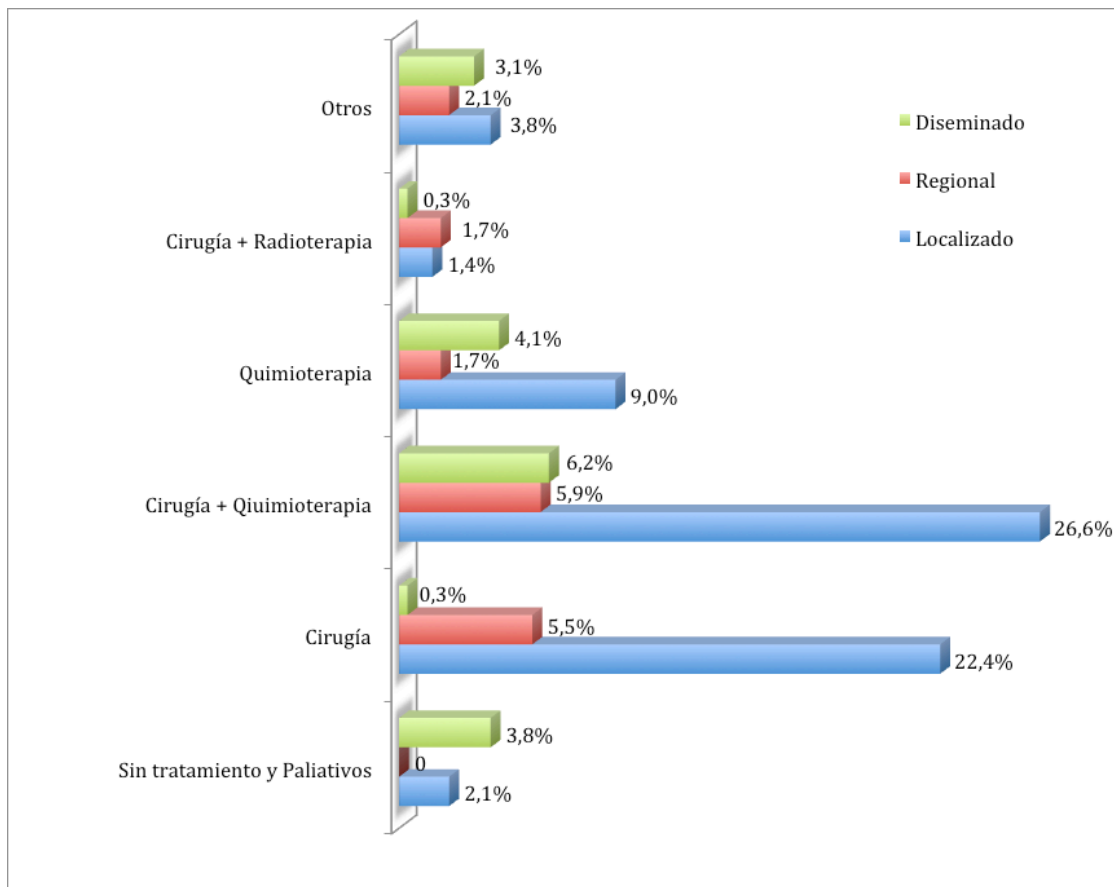
*Gráfica 27. Extensión tumoral y localización anatómica.*



### ***EXTENSIÓN TUMORAL Y ACTITUD TERAPÉUTICA:***

El tratamiento más utilizado en la extensión tumoral localizado ha sido la asociación de cirugía más quimioterapia (26,6%) seguida de cirugía (22,4%) mientras que en los regionales la actitud terapéutica más frecuente fue también la cirugía más quimioterapia (5,9%) y prácticamente la misma proporción de cirugía (5,5%) encontrándonos en los diseminados un porcentaje de 6,2% en cirugía más quimioterapia, y a continuación la quimioterapia con 4,1%. Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ).

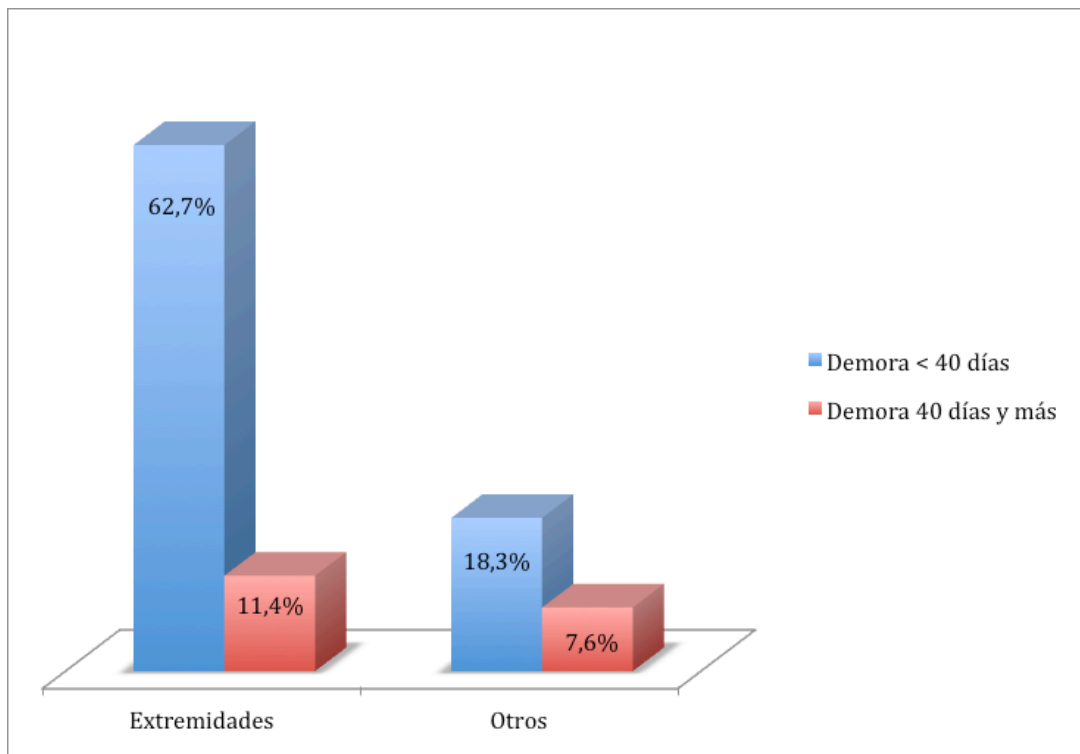
*Gráfica 28. Extensión tumoral y actitud terapéutica.*



### **LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y DEMORA TERAPÉUTICA:**

Las diferencias que se encontraron en la demora con respecto a la localización anatómica resultaron estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

Gráfica 29. Localización anatómica y demora terapéutica.



### **LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y ACTITUD TERAPÉUTICA:**

Del análisis de la actitud terapéutica en relación con la localización del tumor, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), si bien hay que tener en cuenta que aunque se han agrupado los tratamientos y la localización para el estudio estadístico sigue existiendo una gran dispersión de los datos (71,6% de los valores tienen una frecuencia esperada  $< 5$ ).

En la tabla 17 se especifican los tratamientos más frecuentes en las diferentes localizaciones tumorales. La cirugía mas quimioterapia ha sido la actitud terapéutica más frecuente en extremidades, siendo la cirugía la mayoritaria en otras localizaciones.

*Tabla 17. Localización tumor primario y tratamientos agrupados.*

	<b>Extremidades</b>	<b>Otros</b>	<b>Total</b>
Sin tratamiento y paliativos	13	4	17
Cirugía	46	36	82
Cirugía + Quimioterapia	104	8	112
Quimioterapia	34	9	43
Cirugía + Radioterapia	2	8	10
Otros	16	10	26
Total	215	75	290

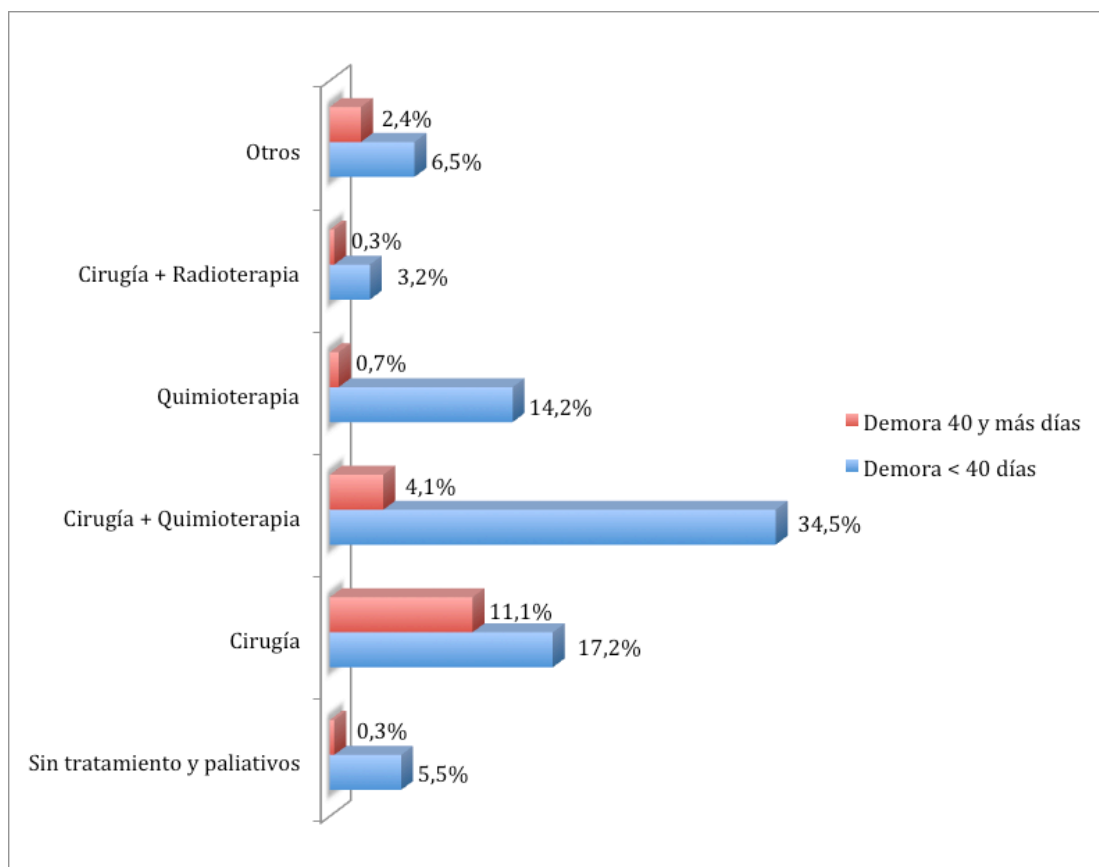
### **DEMORA TERAPÉUTICA Y ACTITUD TERAPÉUTICA:**

Se han encontrado diferencias no debidas al azar ( $p < 0,001$ ) entre la demora en el tratamiento y la actitud terapéutica.

El 18,9% de los casos fueron tratados después de los 40 días y el 81,1% antes de los 40 días.

Todas las actitudes terapéutica fueron mayoritariamente utilizadas en demoras menores a 40 días, destacando las de quimioterapia más cirugía y quimioterapia como único tratamiento en los que se usó en el 89,2% y el 95,3% de cada uno de ellos respectivamente.

Gráfica 30. Demora terapéutica y actitud terapéutica.

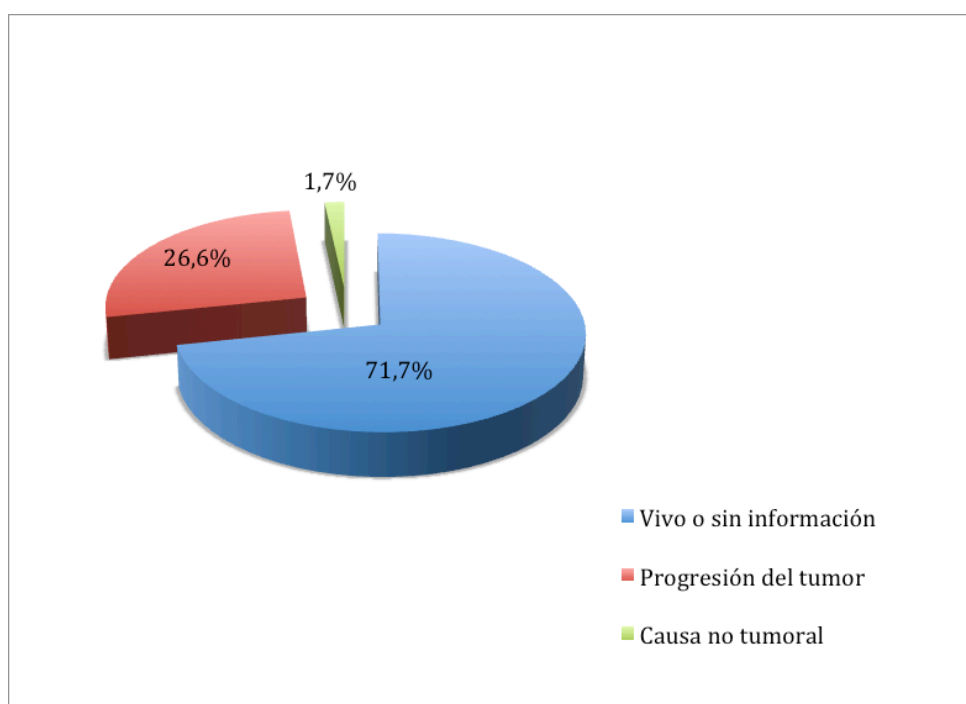


## ***MORTALIDAD:***

### ***CAUSA DE LA MUERTE.***

Al final del período estudiado continuaba vivo el 71,7% de los pacientes de nuestra serie. El 26,6% había fallecido como consecuencia de la progresión del tumor, y el 1,7% por causas ajenas al mismo.

*Gráfica 31. Causa de la muerte.*



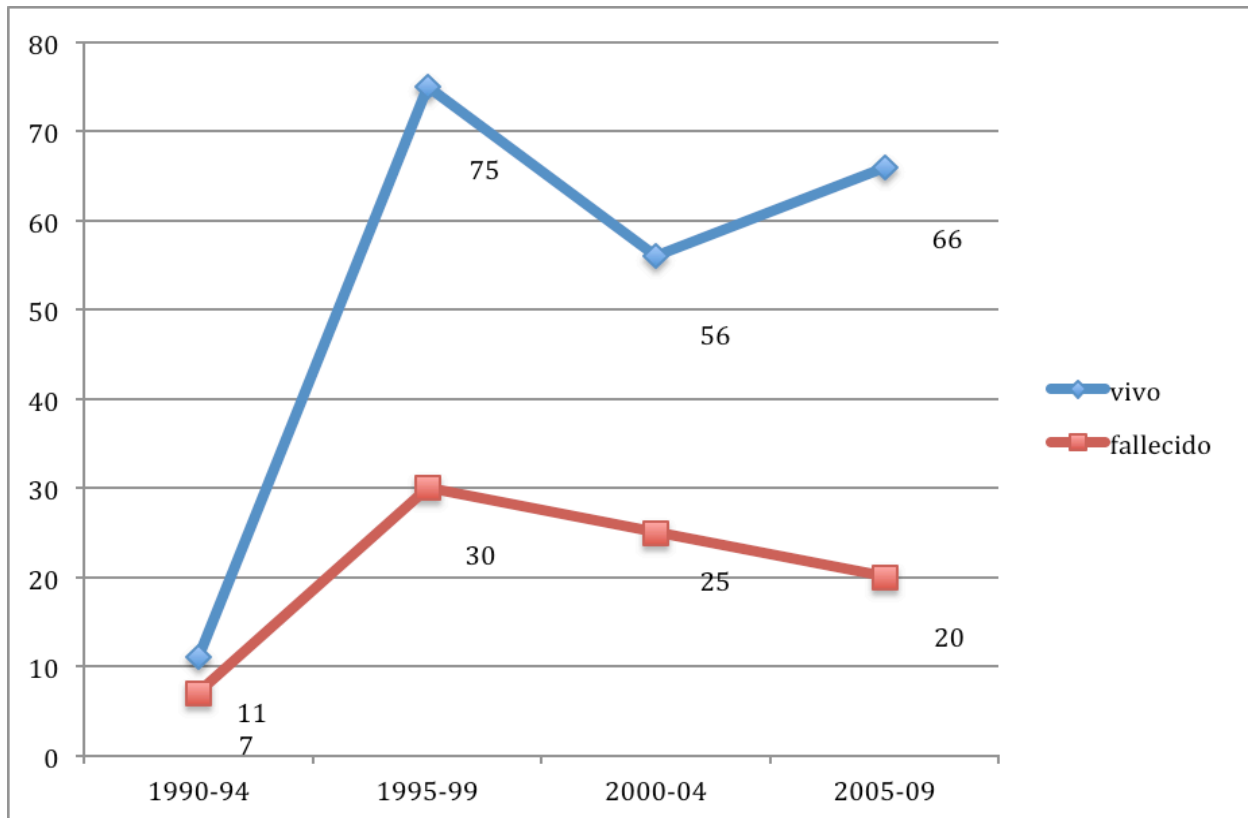
### ***MORTALIDAD PREMATURA.***

En nuestra serie, no hubo ningún caso de muerte prematura, si la definimos como muerte antes de los treinta días posteriores al tratamiento, dándose el primer caso de muerte a los 40 días y el siguiente a los 50, produciéndose la muerte en el primer año en el 31,4% y a partir del primer año en el 68,6% de los casos.

### **MORTALIDAD Y QUINQUENIO DIAGNÓSTICO:**

Se puede observar que la mortalidad ha sido mayor en el primer quinquenio, observándose a partir del mismo una reducción de la misma excepto el tercer quinquenio que aunque es inferior al primero, supera al segundo, reduciéndose de nuevo en el último quinquenio.

Gráfica 32. Mortalidad y quinquenio diagnóstico.



### ***MORTALIDAD Y EDAD:***

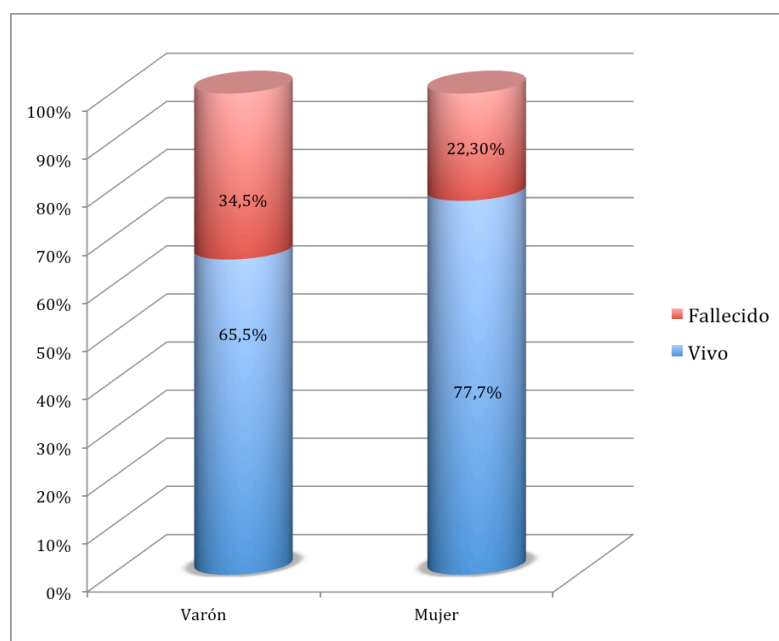
La edad media de los pacientes que permanecen vivos o que mueren es muy parecida siendo de 26,3 y de 27,8 respectivamente.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por los grupos de edad establecidos, siendo muy similar la mortalidad en todos los grupos estudiados.

### ***MORTALIDAD Y SEXO:***

Hemos encontrado en nuestra serie diferencias estadísticamente significativas al abordar la mortalidad y el género de nuestros pacientes ( $p < 0,05$ ). En las mujeres muere el 22,3% mientras que en los varones la mortalidad es del 34,5%.

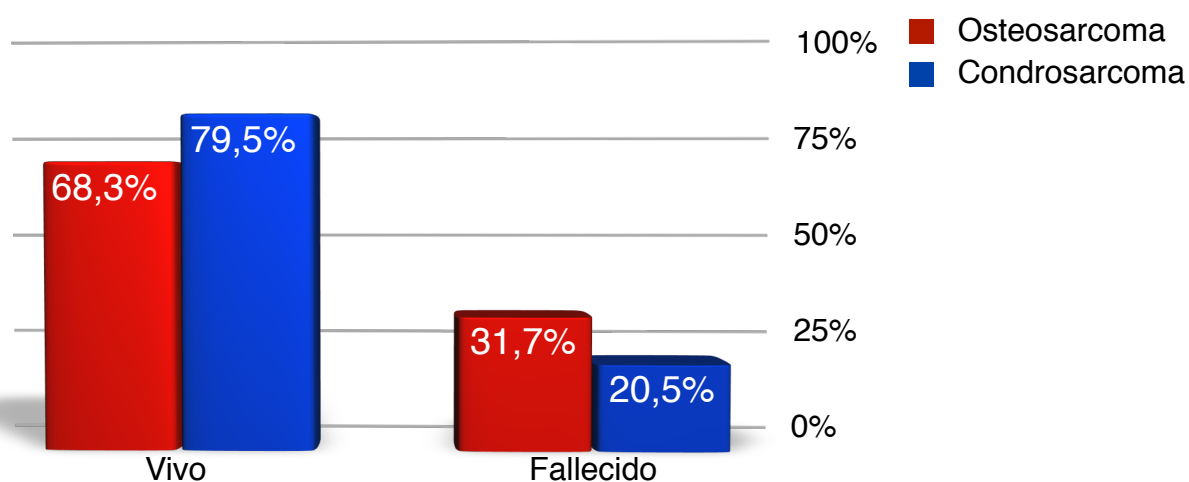
*Gráfica 33. Mortalidad y sexo.*



### **MORTALIDAD E HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA:**

Los tumores con mayor mortalidad son los osteosarcomas con un 31,70% frente a un 20,5% de los condrosarcomas, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ).

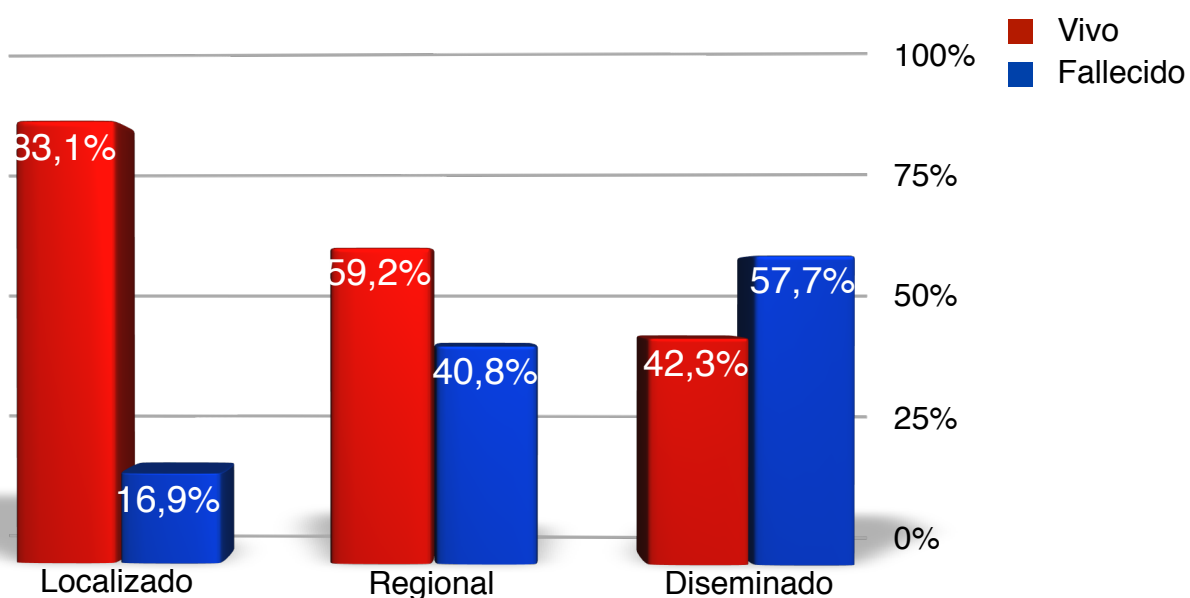
Gráfica 34. Mortalidad e histología tumoral agrupada.



### ***MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL:***

Claramente se observan las diferencias, estadísticamente significativas, por extensión tumoral, aumentando al hacerlo la extensión (16,90%, 40,80% y 65,20%, localizado, regional y diseminado respectivamente) ( $p < 0,001$ ).

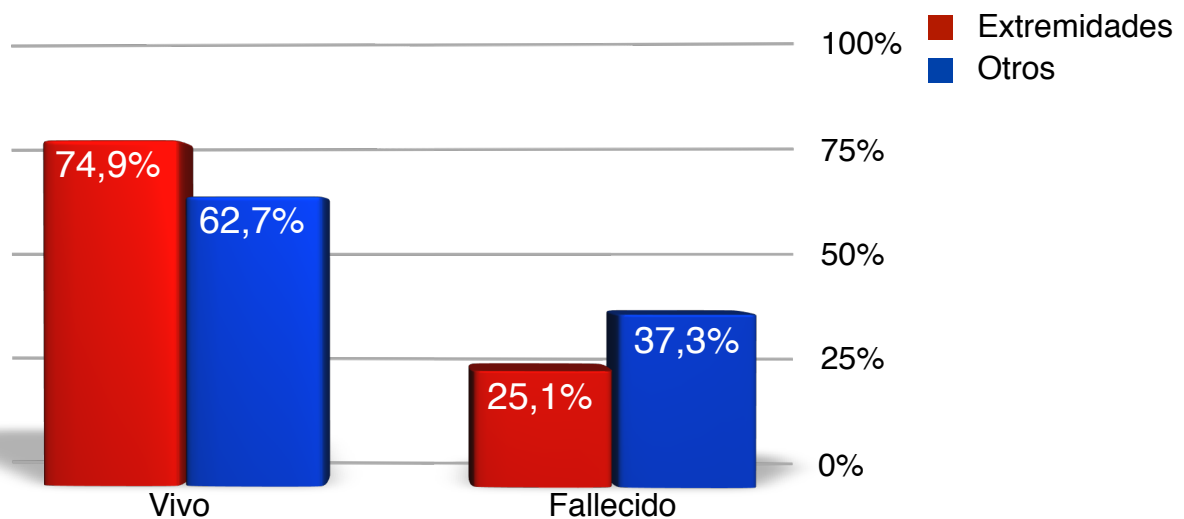
Gráfica 35. Mortalidad y extensión tumoral.



### **MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:**

Al analizar la mortalidad y la localización tumoral, se observa que del total de fallecidos (82 casos) el 65,8% se localizaban en los huesos de las extremidades y el 34,2% en otras localizaciones. Las diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Gráfica 36. Mortalidad y localización anatómica.

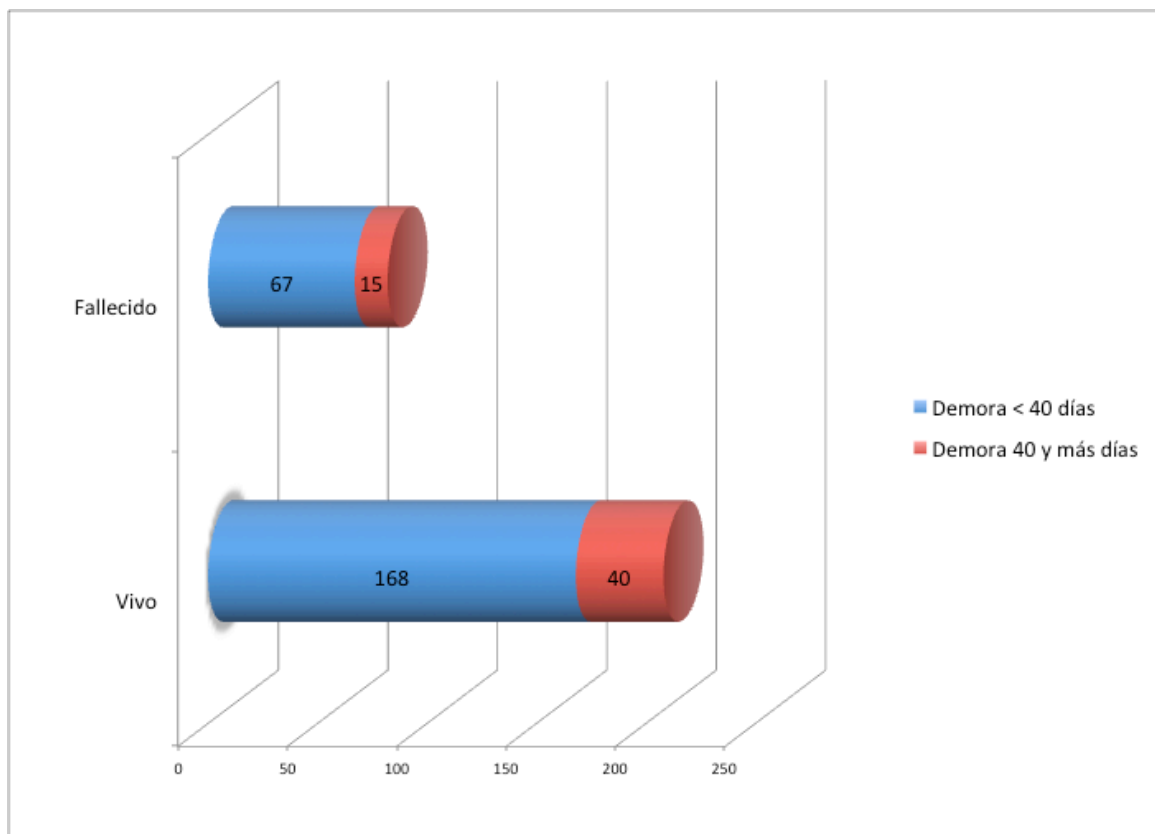


### ***MORTALIDAD Y DEMORA TERAPÉUTICA:***

Al relacionar la mortalidad con la demora terapéutica no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ).

Como se observa en la Gráfica 37, la mortalidad ha sido prácticamente igual en los pacientes tratados antes de los 40 días (19,20%) y los tratados con 40 y más días (18,30%).

*Gráfica 37. Mortalidad y demora terapéutica.*



### ***MORTALIDAD Y ACTITUD TERAPÉUTICA:***

Si analizamos la mortalidad inherente a cada tratamiento se puede comprobar que el gesto con mayor mortalidad se corresponde a Otros tratamientos (46,2%) seguido de Quimioterapia (41,9%), y la menor mortalidad el gesto terapéutico Cirugía con (14,6%).

Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ( $p < 0,007$ ).

*Tabla 18. Mortalidad y tratamientos agrupados.*

	<b>Vivo</b>	<b>Fallecido</b>	<b>Total</b>
Sin tratamiento y paliativos	12	5	17
Cirugía	70	12	82
Cirugía + Quimioterapia	79	33	112
Quimioterapia	25	18	43
Cirugía + Radioterapia	8	2	10
Otros	14	12	26
Total	208	82	290

## ESTIMACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA:

A partir de aquí no se tienen en cuenta las muertes que no se hayan debido a progresión del tumor o a complicaciones clínicas del mismo.

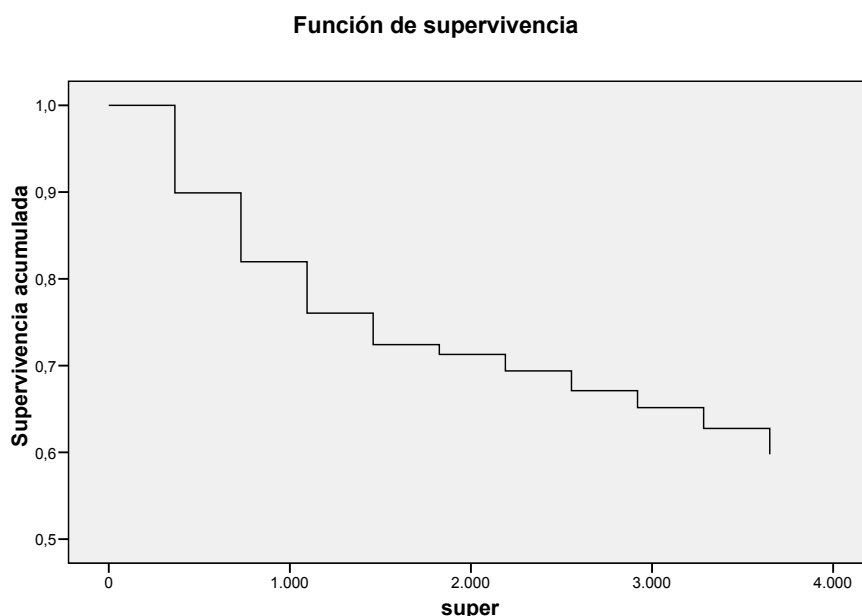
La supervivencia media de nuestra población se ha situado en 4.171,48 días con una desviación típica de 181,37. El límite inferior encontrado ha sido de 3.816,00 días y el superior ha sido de 4.526,96 días

Al año el 90% de nuestros pacientes han permanecido vivos, a los cinco años continuaban con vida el 71% y a los diez años la supervivencia encontrada en nuestra serie ha sido del 60%.

Tabla 19. Supervivencia global acumulada.

<b>Momento de inicio de intervalo</b>	<b>Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo</b>
Un año	90%
Cinco años	71%
Diez años	60%

Gráfica 38. Supervivencia específica global.



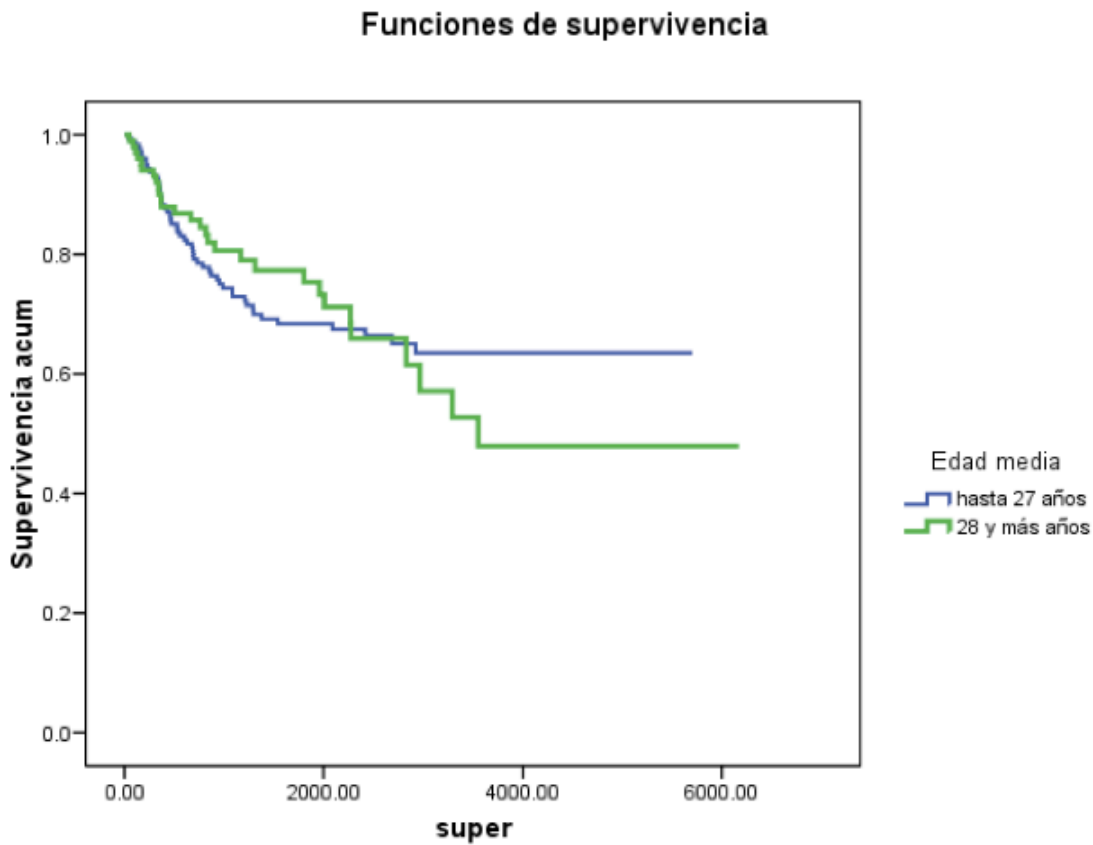
## ***POR EDAD.***

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad establecidos por la edad media, hasta 28 años y de 28 y mas años.

Tabla 20. Medias del tiempo de supervivencia

<b>Edad Media</b>	Media de supervivencia días	Ratio de supervivencia relativa (%)		
		1 año	5 años	10 años
Hasta 28 años	3945	90	69	64
28 años y más	3888	90	75	46

Gráfica 39. Supervivencia por edad media.



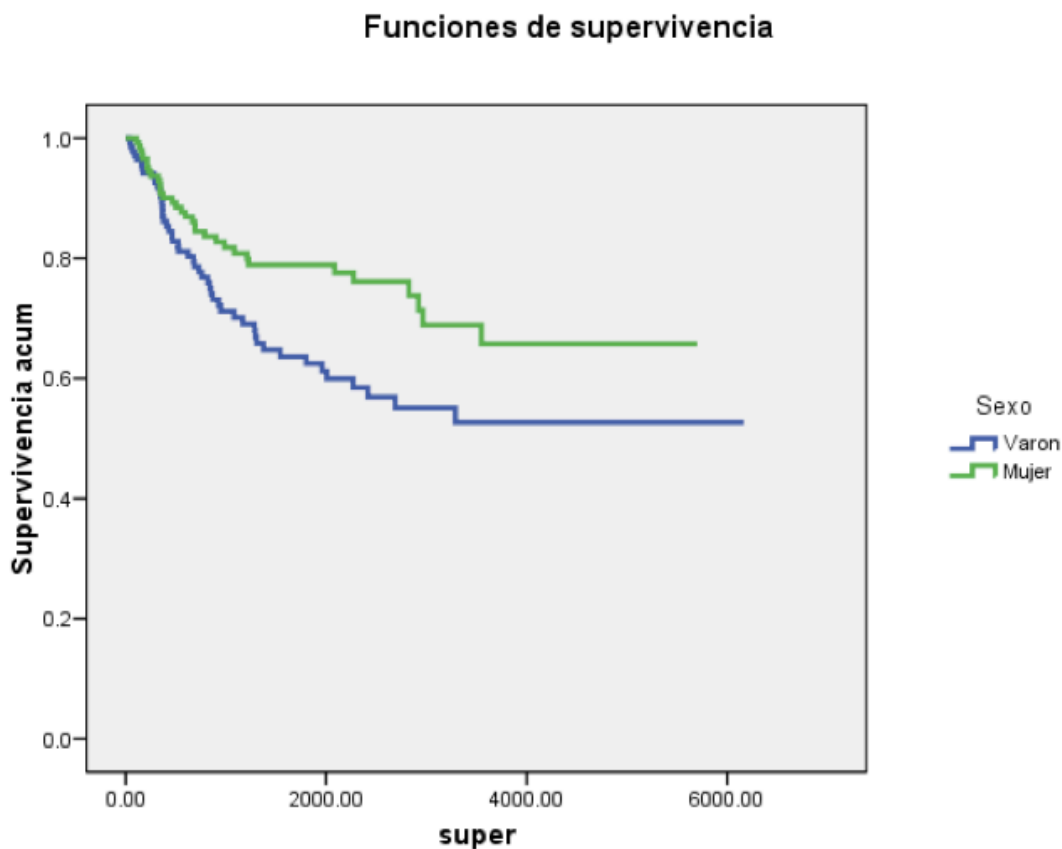
### ***POR SEXO:***

Se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre la supervivencia de ambos sexos, con una supervivencia de 1,3 años más de las mujeres respecto de los hombres.

Tabla 21. Medias del tiempo de supervivencia por sexo

Sexo	Media de supervivencia días	Ratio de supervivencia relativa (%)		
		1 año	5 años	10 años
Varón	3753	89	63	53
Mujer	4245	91	79	66

Gráfica 40. Supervivencia por sexo.



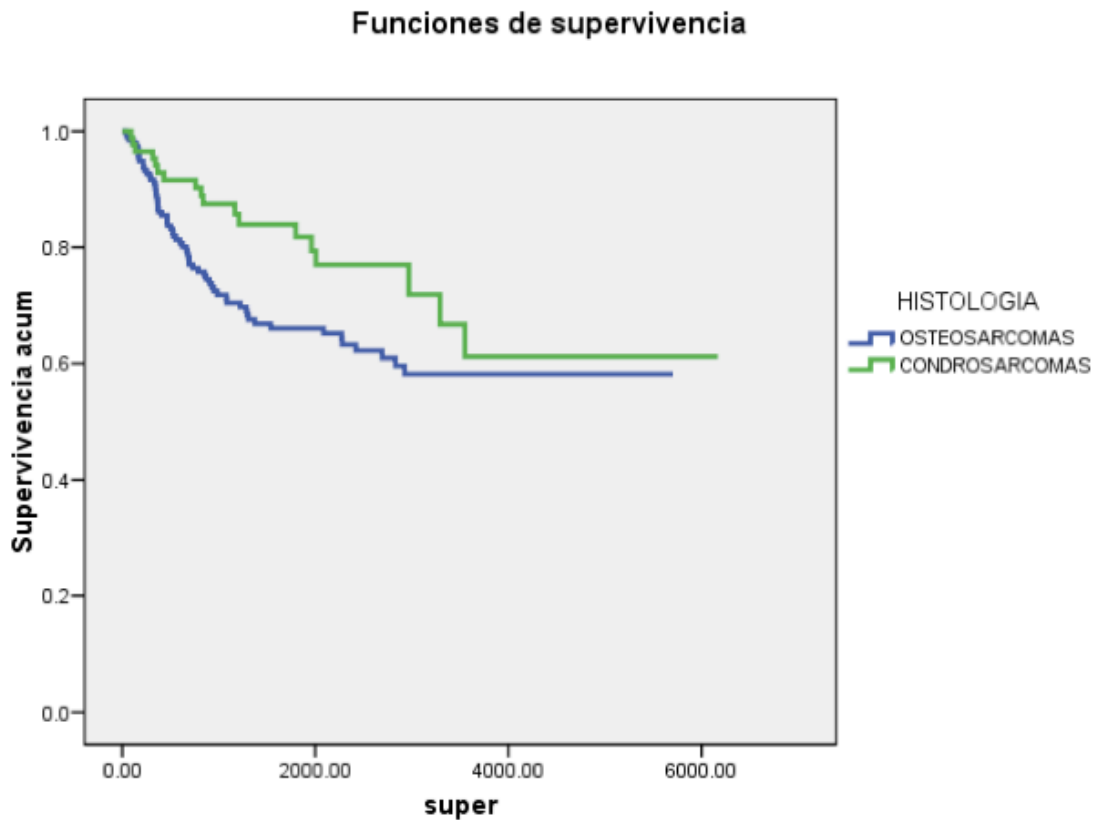
### **POR HISTOLOGÍA TUMORAL AGRUPADA:**

El grupo histológico que presenta una mayor expectativa de vida ha sido el de los condrosarcomas, con una media de mas de dos años de diferencia, por lo que las diferencias detectadas no son atribuibles al azar ( $p < 0,05$ ).

Tabla 22. Medias del tiempo de supervivencia por histología tumoral agrupada.

Histología	Media de supervivencia días	Ratio de supervivencia relativa (%)		
		1 año	5 años	10 años
Osteosarcoma	3721	88	67	59
Condrosarcoma	4520	94	82	60

Gráfica 41. Supervivencia por histología tumoral agrupada.



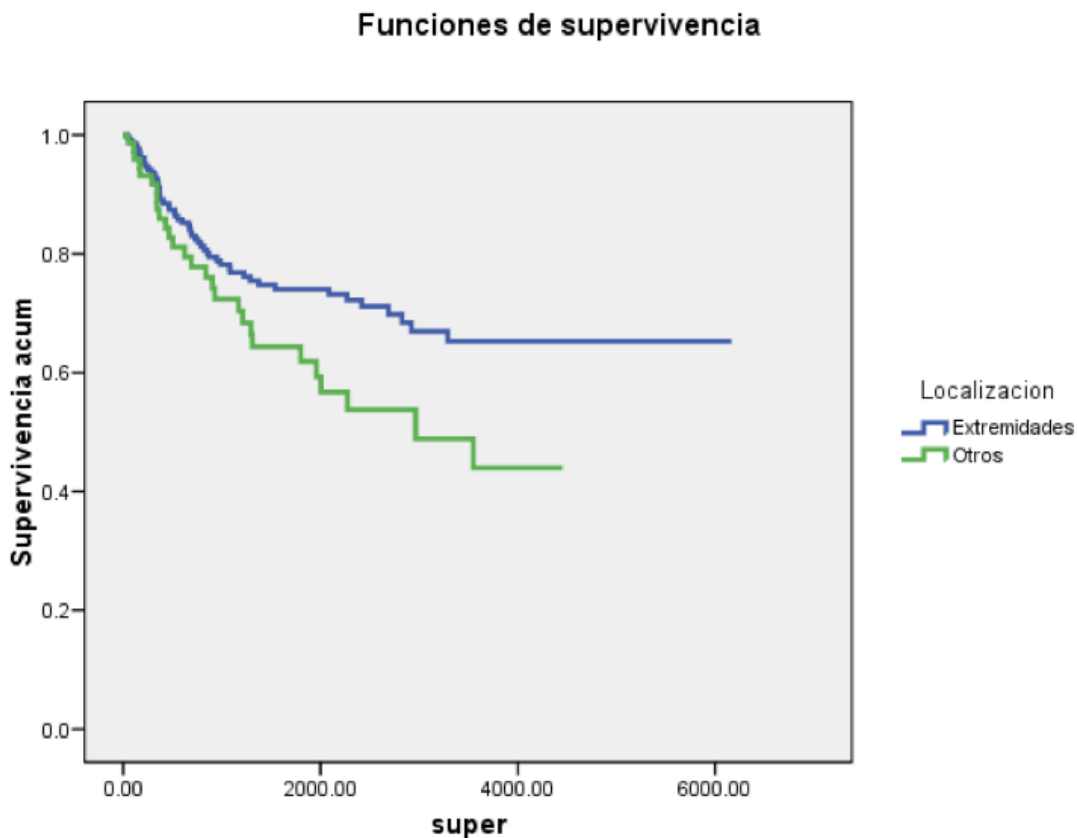
### **POR LOCALIZACIÓN ANATÓMICA:**

La localización anatómica arroja unos resultados que son estadísticamente significativos ( $p < 0,03$ ) y una diferencia de supervivencia de 4,6 años a favor de la localización en extremidades (4,6 años más).

Tabla 23. Medias del tiempo de supervivencia por localización anatómica.

Localización anatómica	Media de supervivencia días	Ratio de supervivencia relativa (%)		
		1 año	5 años	10 años
Extremidades	4418	91	74	65
Otros	2715	88	62	43

Gráfica 42. Supervivencia por localización anatómica.



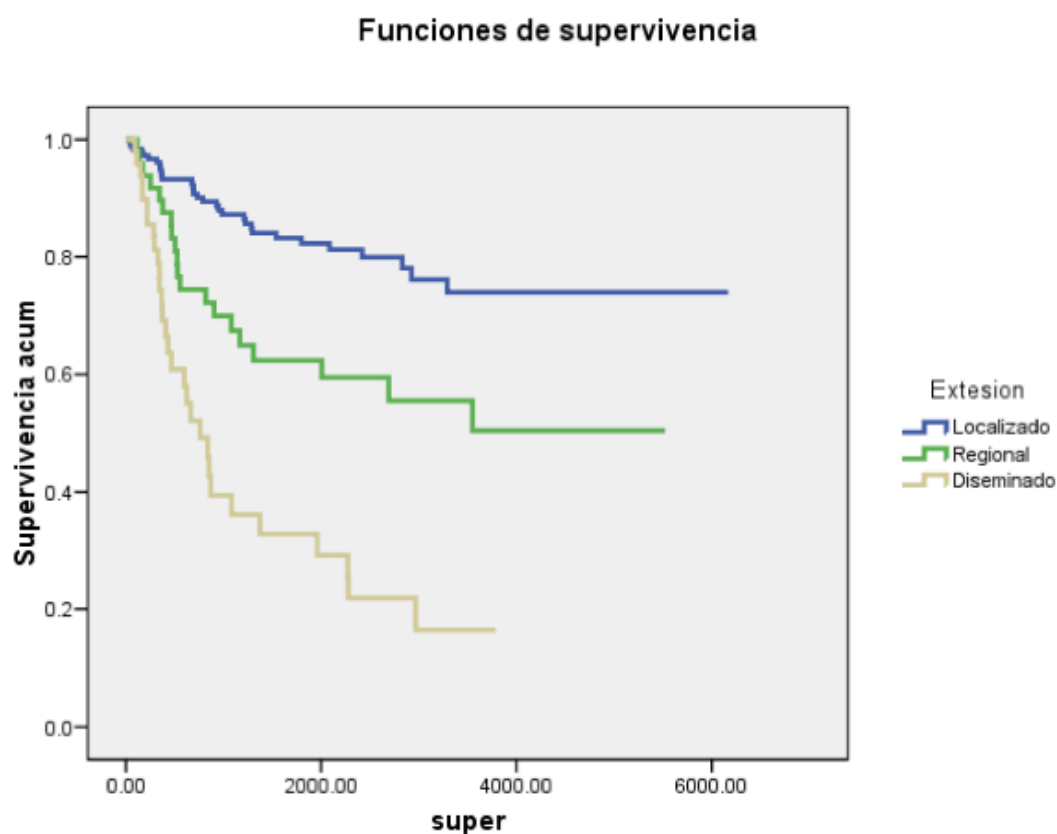
### ***POR EXTENSIÓN TUMORAL:***

Como parecía lógico, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas dependientes de la extensión tumoral ( $p < 0,001$ ) entre localizado, regional y diseminado, con una supervivencia mayor en los localizados de más de 4,3 años con respecto a los regionales y más de 9,7 años en los diseminados.

Tabla 24. Medias del tiempo de supervivencia por extensión tumoral

Extensión tumoral	Media de supervivencia días	Ratio de supervivencia relativa (%)		
		1 año	5 años	10 años
Localizado	4928	94	83	74
Regional	3351	90	63	51
Diseminado	1376	75	34	16

Gráfica 43. Supervivencia por extensión tumoral.



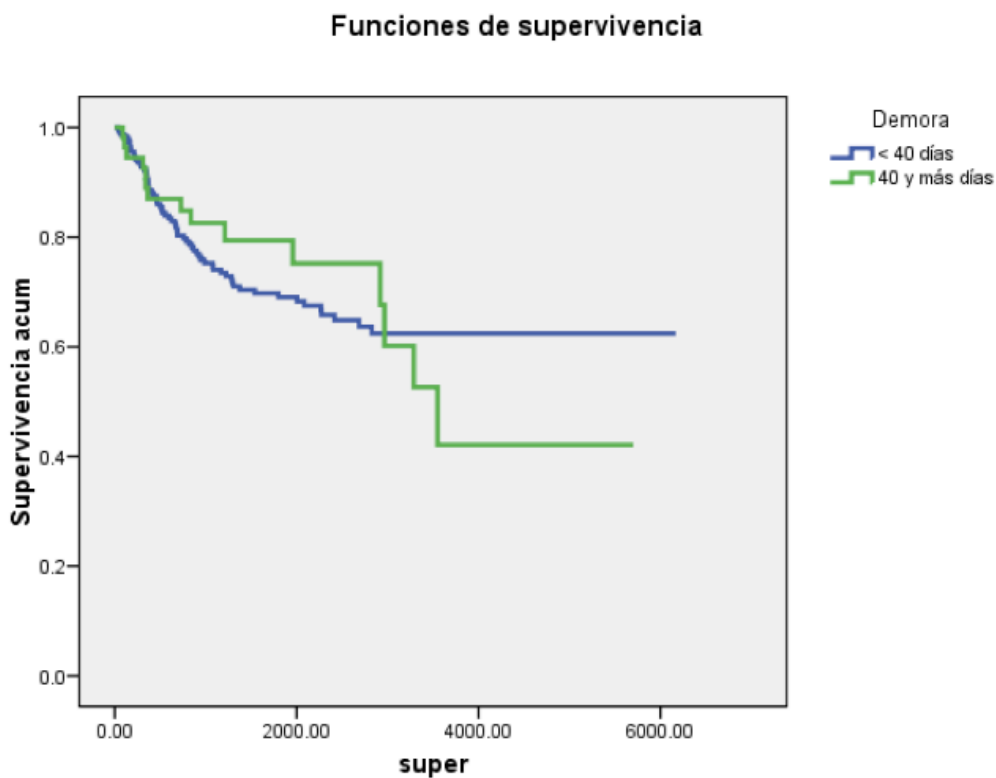
### ***POR DEMORA TERAPÉUTICA:***

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los casos que se trataron antes de los 40 días y los tratados con posterioridad ( $p > 0,05$ ). Cabe destacar de todas formas que más del 81% recibieron tratamiento antes de los 40 días.

*Tabla 25. Medias del tiempo de supervivencia por demora terapéutica*

<b>Demora terapéutica</b>	<b>Media de supervivencia días</b>	<b>Ratio de supervivencia relativa (%)</b>		
		<b>1 año</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>
< 40 días	4211	90	70	63
40 días y más	3651	89	79	41

*Gráfica 44. Supervivencia por demora terapéutica.*



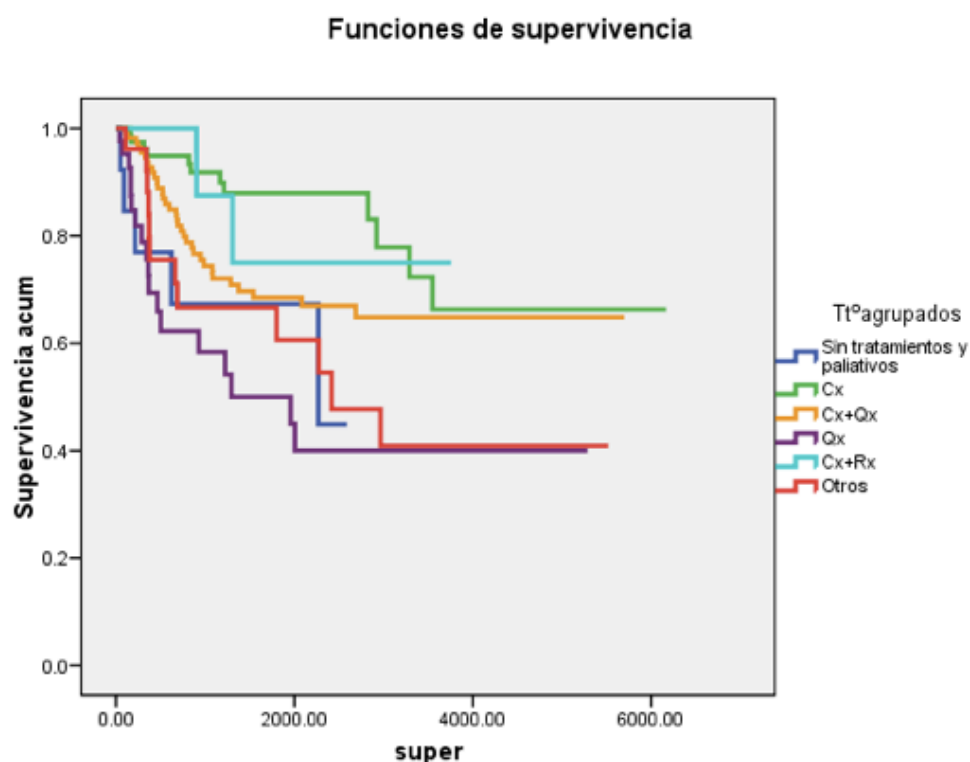
## ***POR ACTITUD TERAPÉUTICA:***

La cirugía como único gesto terapéutico fue el que mayor supervivencia presentó (13,3 años), seguido de la cirugía mas la quimioterapia con 10,9 años. El resto de gestos terapéuticos tuvieron una menor supervivencia, siendo la de menor supervivencia los pacientes sin tratamiento o con tratamientos paliativos. Las diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

*Tabla 26. Medias del tiempo de supervivencia por actitud terapéutica*

<b>Actitud terapéutica</b>	Media de supervivencia días	Ratio de supervivencia relativa (%)		
		1 año	5 años	10 años
Sin tratamiento	1758	79	70	-
Cirugía	4858	95	88	65
Cirugía + Quimioterapia	4001	93	69	65
Quimioterapia	2558	74	50	40
Cirugía + Radioterapia	3092	100	76	76
Otros	3010	88	62	42

*Gráfica 45. Supervivencia por actitud terapéutica.*



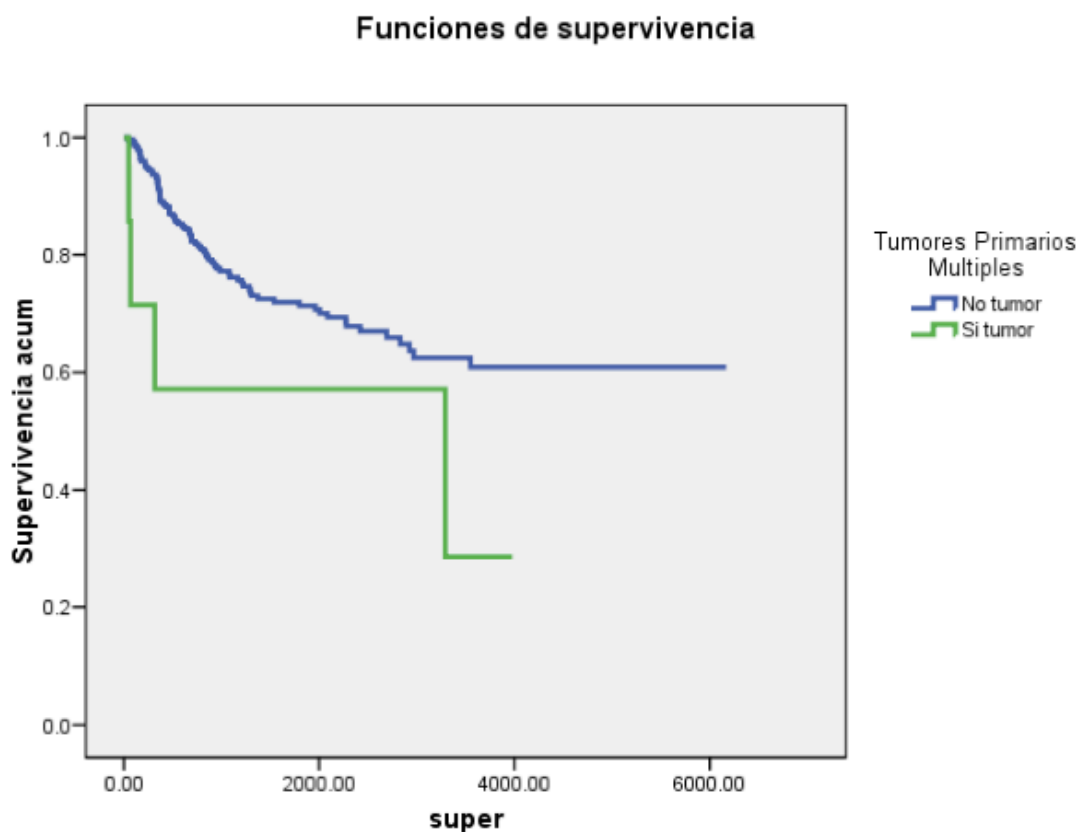
### ***POR TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES:***

Cuando analizamos la supervivencia en función de tener o no un tumor primario múltiple, hallamos diferencias estadísticamente cuasi significativas ( $p < 0,057$ ), con la particularidad de que el número de pacientes que presentaban estos tumores primarios múltiples eran muy escasos con relación al total, (7 casos) y la diferencia de supervivencia es de mas de 5 años, lo que indica la fuerza de asociación de esta variable.

*Tabla 27. Medias del tiempo de supervivencia por T. P. M.*

TPM	Media de supervivencia días	Ratio de supervivencia relativa (%)		
		1 año	5 años	10 años
No tumor	4219	91	72	61
Si Tumor	2138	57	57	29

*Gráfica 46. Supervivencia por T. P. M.*



## **RESULTADOS DEL MODELO DE COX:**

Se ha construido un primer modelo con las variables que habían presentado diferencias estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan y Meier.

A la vista de los resultados del primer modelo de Cox, se construye un segundo, con exclusión de aquellas variables que resultaron no significativas en el primer modelo, en ambos casos los resultados obtenidos han sido:

### ***PRIMER MODELO DE COX:***

Se comportan como factores pronósticos independientes con respecto a la supervivencia, los descritos a continuación:

- En la variable Extensión la condición de “Regional” o “Diseminado” frente a la condición de Localizado. Con una significación clínica de  $p < 0,001$ .
- En la Variable Tumores Primarios Múltiples la Condición de tenerlo frente a no tenerlo con una significación estadística de  $p < 0,001$ .
- En la Variable Sexo se comportaría como un factor de protección el ser mujer frente al ser varón con una  $p < 0,01$ .
- También se comporta como factor de protección el tener un Condrosarcoma frente a padecer un osteosarcoma, en este caso la significación clínica es de  $p < 0,001$ .
- El resto de las variables estudiadas no se comporta de modo independiente ni como factor de riesgo, ni como factor de protección.

Tabla 28. Tabla de análisis de COX: primer modelo.

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
<b>Sexo y Edad</b>								
Sexo Varón	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Sexo Mujer	-,571	,238	5,726	1	,017	,565	,354	,902
< 28 años	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 28 años	,294	,308	,915	1	,339	1,342	,734	2,453
<b>Extensión Tumoral</b>								
Localizado	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.			
Regional	1,067	,304	12,348	1	,001	2,908	1,603	5,273
Diseminado	1,751	,294	35,495	1	,001	5,758	3,237	10,243
<b>Histología</b>								
Osteosarcoma	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Condrosarcoma	,690	,394	3,059	1	,010	,360	,165	,783
<b>Localización</b>								
Extremidades	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Otros	,948	,309	9,430	1	0,002	2,580	1,490	4,723
<b>Actitud terapéutica</b>								
Sin tratamiento y Paliativos			Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Cirugía	-,516	,651	,627	1	,428	,597	,166	2,140
Cirugía + Quimioterapia	,142	,516	,076	1	,782	1,153	,420	3,168
Quimioterapia	,718	,524	1,882	1	,170	2,051	,735	5,725
Cirugía + Radioterapia	-,538	,890	,365	1	,546	,584	,102	3,344
Otros	,273	,569	,231	1	,631	1,314	,431	4,008
<b>Demora</b>								
Demora < 40 días	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Demora ≥ 40 días	,238	,331	,516	1	,473	1,269	,663	2,428
<b>Tumores Primarios Múltiples</b>								
No TPM	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
TPM	2,271	,636	12,763	1	,001	9,690	2,787	33,688
<b>Localización</b>								
Extremidades	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Otras	0,803	0,265	9,160	1	0,002	2,233	1,327	3,758

## SEGUNDO MODELO DE COX:

En este segundo análisis, en el que se prescinde de aquellas variables que no alcanzaron la significación estadística, se han obtenido unos resultados muy similares a los del primer modelo en todos los valores con influencia pronóstica.

Tabla 29. Tabla de análisis de COX: segundo modelo.

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
<b>Sexo</b>								
Varón	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Mujer	-,581	,229	6,423	1	,01	,560	,357	,877
<b>Extensión</b>								
Localizado	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Regional	1,117	,297	14,151	1	,000	3,054	1,707	5,465
Diseminado	1,952	,270	52,259	1	,000	7,046	4,150	11,963
<b>Localización</b>								
Extremidades	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Otras	0,803	0,265	9,160	1	0,002	2,233	1,327	3,758
<b>Histología</b>								
Osteosarcoma	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Condrosarcoma	-,894	,340	6,898	1	,009	,409	,210	,797
<b>Tumor Primario Múltiple</b>								
TPM	1,997	,598	11,163	1	,001	7,364	2,283	23,758

## **DISCUSIÓN.**

### **PRESENTACIÓN A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO:**

La distribución cronológica detectada por nosotros, presenta un incremento en el segundo quinquenio con respecto al primero, lo que puede obedecer al hecho de haber aumentado la declaración de la enfermedad al registro, máxime si tenemos en cuenta que la declaración de los hospitales públicos se inicia a finales de 1989. Una vez estabilizada la declaración de la enfermedad se puede comprobar cómo hay un discreto incremento del tercero con respecto al cuarto quinquenio. Los datos que publica America Cancer Society (ACS) detecta un discreto incremento para el periodo 2005-2012 (2570, 2760, 2370, 2380, 2570, 2650, 2810, 2890)(107-114).

### **EDAD:**

La edad media publicada por el SEER es superior a la encontrada por nosotros 40 años vs 26,74; en cuanto a la distribución etaria coincidimos con la serie americana, en el sentido de presentarse la mayoría de nuestros pacientes antes de los 20 años, sin embargo discrepamos en los grupos etarios de 35 y más años en los que el SEER está claramente por encima de nuestros resultados(89).

En la serie de Qureshi et al., de 261 pacientes presenta una zona de agregación etaria en torno a el grupo de 11 a 20 años para los osteosarcomas, en nuestro caso sucede algo parecido. El mismo autor y en una serie de 164 pacientes referidos al condrosarcoma presenta unos resultados que se asemejan mucho a los detectados por nosotros, es decir, se centralizan en sujetos por encima de los 29 años(115).

Ritter et al. encuentran una distribución etaria en torno al grupo de 15 a 19 años de edad para el osteosarcoma, en nuestro caso de un total de 186 pacientes 170 eran menores de 28 años(68).

Igualmente Mascarenhas et al. y refiriéndose a adolescentes y adultos jóvenes publican que el 3% del total de los tumores de este grupo etario son tumores óseos; encontrando un 47% de osteosarcomas en el grupo de 15-29 y un 15% de condrosarcomas para idéntico grupo(116).

Para podernos comparar hemos dividido nuestra población en grupos quinquenales y sumando los osteosarcomas encontrados en el grupo etario de 15-29 y lo mismo para los condrosarcomas comprobamos como en nuestra serie hemos detectado menor proporción (31%) en osteosarcomas y para los condrosarcomas una aproximación importante (18%).

### **SEXO:**

La razón de sexo encontrada por nosotros ha sido de 1,04, discrepando con la ACS que establece una razón de sexo de 1,35; 1,25; 1,28; 1,14; 1,25;1,36; 1,36; 1,24, para los años 2005-2012(107-114).

## **HISTOLOGÍA:**

A la vista del número tan elevado de presentaciones histológicas hemos decidido agruparlas en dos; osteosarcoma y condrosarcoma; que por otra parte ha obedecido a dos razones, una de índole práctico, había una gran dispersión de datos y no se llegaría a conclusiones operativas y dos que las distintas formas encontradas fácilmente se podrían encuadrar en dos tipos histológicos, los osteosarcomas y los condrosarcomas, en este sentido la literatura generalmente refiere sus datos, sus tratamientos y su supervivencia a estas dos formas histológicas. En el caso del tumor de Ewing nosotros no lo hemos abordado porque se considera un tumor neuroectodérmico(27).

Unni et al., Sobin et al. y Arndt et al. publican que el osteosarcoma es el tumor sólido primario maligno más frecuente en el hueso, en nuestro caso el 69,7 % del total de la serie(75,117,118). Por su parte Lewis et al. considerando al tumor de Ewing y al resto de tumores de partes blandas, el osteosarcoma ocupa el 27,5% de estos tumores y el condrosarcoma el 41,5%; en nuestro caso los resultados, sin tener en cuenta ni el sarcoma de Ewing ni los de partes blandas, sucede justo lo contrario es decir hay un mayor porcentaje de osteosarcomas que de condrosarcomas (119).

## **EXTENSIÓN TUMORAL:**

Se ha establecido la gradación de Localizados, Regional y Diseminado, agrupando además los “in situ” con localizados toda vez que la IARC no admite la situación de in situ más que para mama y vejiga. Igualmente no seguiremos otro tipo de clasificación.

Bielack et al. encuentran un 87,6% de tumores localizados, cifra esta sensiblemente superior a la encontrada por nosotros (65,2%) y no hace referencia a la situación de localizado totalizando un 12,4% de neoplasias con metástasis a distancia, discretamente inferior a la detectada por nosotros (15,9%)(77).

Considerando que en la practica totalidad de las publicaciones se establecen dos grandes formas histológicas: condrosarcomas y osteosarcomas, nosotros vamos a referirnos en este punto de la discusión a ambos tipos histológicos separadamente.

### ***CONDROSARCOMAS:***

Giuffrida et al. en una serie de 1826 condrosarcomas encuentra en situación localizada un 56,8 %, un 35,7% en extensión regional y un 7,4% de neoplasias diseminadas, en nuestro caso con una serie menor (88 condrosarcomas) encontramos un mayor porcentaje de casos localizados, y diseminados y un menor número de regionales (64,8%. 22,7% y 12,5% respectivamente)(120).

Un tanto de lo mismo sucede al comparar nuestra extensión tumoral en el sentido de encontrar mayor número de pacientes en extensión localizada y diseminada y menor en la extensión regional, con lo que publican Lewis et al. 50,7%, 36,3% y 6,5 para localizados regionales y diseminados respectivamente (119).

### ***OSTEOSARCOMAS:***

Bielack et al. en una serie de 1702 pacientes encuentra para extensión localizada un 87,6% sensiblemente superior a lo encontrado por nosotros (65,3%) y en situación de diseminados un 12,7%, algo inferior al detectado por nosotros (17,3%), no podemos establecer una comparación con este autor ya que no ha encontrado casos en situación de regional(77).

En el caso de Lewis et al. se puede apreciar como nuestros casos con extensión localizada, es sensiblemente mayor con número de 202 pacientes de nuestra serie vs 625 encontrado en este trabajo 65,3% vs un 32%, en el caso de la extensión regional nuestro numero es bastante menor, 14,4% vs 41,3% y curiosamente coincidimos plenamente con el caso de metástasis a distancia 17,3% en ambas series(119).

## **LOCALIZACIÓN TUMORAL:**

Las dos formas histológicas en el caso del condrosarcoma en las extremidades Lewis et al. encuentra 54,3% y 45,7% en otras localizaciones en nuestra serie hemos encontrado un 46,9% en las extremidades y un 53,4% en otras, es decir menor localización en extremidades y mayor en otros localizaciones(119).

En el caso de los osteosarcomas en nuestra serie el 86.1% estaban en extremidades vs 63,5% de Lewis et al. y el 13,8% vs un 36,5% publicado por el mismo autor (119).

Bielack et al. encuentran un 93,7% vs 86,1% de nuestra serie y un 6,3% en otras localizaciones frente 13,8%, es decir en nuestro caso hemos encontrado un menor porcentaje de pacientes con localización en las extremidades y mayor en el caso de otras localizaciones(77).

Coincidimos prácticamente con Qureshi et al. que encuentra que un 85,4% de los osteosarcomas se localizan en las extremidades (115).

Hemos encontrado un porcentaje algo menor en el caso de los condrosarcomas con Qureshi et al. 51% vs 46,9% para las extremidades y algo mayor en el caso de otras localizaciones 49% vs 53,4% (115).

## **TRATAMIENTO:**

El tratamiento de estas neoplasias es un tanto complejo y hay quien insiste en la necesidad de establecer centros de referencia European Society for Medical Oncology (ESMO), en nuestra comunidad existe una cierta tendencia a cumplirse el deseo que expresa este grupo de trabajo(67,121).

Bispo et al. establecen, en el caso de los osteosarcomas una actitud terapéutica consistente en una quimioterapia adyuvante en todos los pacientes y posteriormente una actuación quirúrgica en todos los sujetos, bien con cirugía radical o conservadora, si bien es cierto que su serie es pequeña (24 pacientes) pero podemos afirmar que en nuestro caso un 51% de los pacientes reciben quimioterapia y tratamiento quirúrgico, y sólo el 20,3% es tratado únicamente con cirugía, queremos reseñar que la tendencia encontrada por nosotros podría compararse si su serie hubiera sido mayor ya que, y presumiblemente, los datos se ajustarían mejor(122).

Giuffrida et al. en una serie de 2890 pacientes con condrosarcomas encuentra que el 85,4% ha recibido tratamiento quirúrgico, en nuestro caso sumando a los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico bien como única terapia o bien unido a quimioterapia y radioterapia comprobamos que se les ha indicado en el 85.2%(120).

Bielack et al. en su serie encuentra una actitud terapéutica consistente en aplicación de quimioterapia en algún momento de la enfermedad sola o asociada a cirugía en el 93,9%, si nos centramos en el total de pacientes con la enfermedad, veremos que han recibido cirugía mas quimioterapia el 85.2%, ahora si sumamos los pacientes de nuestra serie que han recibido cirugía más quimioterapia y los pacientes que han recibido quimioterapia, veremos que las diferencias no son tan marcadas (en nuestro caso 71,3%) con tratamiento

sólo quirúrgico en el 10% y en nuestro caso ha sido del 10,9%, nos ha llamado la atención que en su serie, son intervenido 85 paciente sin tener un diagnóstico claro de osteosarcoma(77).

Ottaviani et al. publican que el tratamiento de elección es el quirúrgico, en nuestro caso como tal tratamiento monodisciplinar se indicó en el 28,3% de los pacientes; si ahora sumamos el tratamiento quirúrgico sólo o combinado con otros gestos terapéuticos vemos cómo han recibido cirugía el 70,3%(123).

### **DEMORA:**

La inmensa mayoría de los pacientes han sido atendidos dentro de los primeros 40 días desde el diagnóstico (81%), otros autores y con diferentes enfermedades cancerosas llegan a la misma conclusión; es decir, que dentro de los primeros 40 días han sido atendidos más del 64% (con rango de 64% al 80%)(95-100,124,125).

### **TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES:**

Parecería lógico el detenernos en este punto dado el número, sólo 7 (2,4%), detectado pero pueden aportar un peso importante en la supervivencia de estos tumores. Bielack et al., por su parte encuentra un resultado muy similar (1'8%) (77). Curiosamente en una serie de 3.000 casos de neoplasia de vejiga, se detectó un 4% de estos tumores y se pudo ver el "peso" de este hecho en la expectativa de vida de los pacientes(100); por otra parte Jeffrey et al. publican la muerte de un varón de 39 años a los 5 años de haber sido tratado de un cáncer de base de la lengua, fallece a consecuencia de un tumor broncopulmonar(126).

## **MORTALIDAD:**

La mortalidad por cáncer a nivel mundial es superior a la que se presenta por SIDA, paludismo y tuberculosis; además se estima que para el año 2.030 la mortalidad se incrementará en un 80% en los países en vías de desarrollo(127).

La mortalidad por nuestros tumores viene disminuyendo de un modo importante, más de un 50% en los últimos años (NCI), en el mismo sentido Bray et al publican que la mortalidad ha disminuido a lo largo del tiempo, lo refieren al periodo de 1964-2003 algo parecido nos sucede a nosotros pudiendo comprobar como la disminución ha sido ostensible para el periodo 2005-2009(128).

La mortalidad encontrada en nuestra serie ha sido realmente baja al compararnos con series americanas(112) 28,3% considerando no sólo las debidas a la progresión del tumor sino también las secundarias a complicaciones clínicas vs 55%.

## ***MORTALIDAD Y SEXO:***

La mortalidad por géneros es mayor entre los varones que entre las mujeres 34,5% vs 22,30%, no coincidiendo con otros, que encuentra tasas más elevadas para mujeres (56%y 54%); además en ambos sexos nuestra mortalidad ha sido menor(77,120).

Coincidimos en series inglesas que también encuentran una mayor mortalidad entre varones.

### ***MORTALIDAD Y EDAD:***

Por edades el NCI encuentra una mortalidad que ha oscilado desde el año 1992 al 2008 entre el 22 y el 28% para menores de 50 años para el mismo periodo de un 86-96% entre los de 50 y más años, en nuestro caso y con pacientes reclutados desde 1990 al 2009 la mortalidad ha sido de 21% y del 79% para menores de 50 y de 50 y más respectivamente(4).

Referido al periodo 2004-2008 el NCI publica una edad media de mortalidad de 58 años, aproximadamente un 13'8% entre los menores de 20 años; un 14,5% entre 20 y 34 años; un 6.5 entre 35 y 44 un 10,3% entre 45 y 54; un 12.3% entre 55 y 64; 14.3% entre 65 y 74; 17.3% entre 75-84 años y 11.1% en los de 85 y más años(89).

En la práctica totalidad de los grupos coincidimos con el NCI, excepto en el grupo de los menores 20 años, que superamos la mortalidad con creces nosotros, ello puede obedecer a que en nuestra serie el 84,2% se corresponde con osteosarcomas(4).

### ***MORTALIDAD E HISTOLOGÍA:***

Zhang et al. encuentran una mortalidad de 35,7% para los osteosarcomas vs 31,7% encontrado en nuestra población(129).

Dimosthenis et al. encuentran en una serie de 115 sujetos una mortalidad en condrosarcomas mayor que la encontrada por nosotros (27,8% vs 20,5%) (130).

### ***MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL:***

Para poder compararnos con series internacionales y dado que en ellas no se expresa con claridad la mortalidad por cada una de las situaciones de localizado, regional y diseminado, hemos tomado la mortalidad como el complementario de la supervivencia en cada una de las situaciones, así y referido a diez años de seguimiento hemos encontrado(89):

*Tabla 30. Comparación de series de extensión tumoral y mortalidad.*

<b>EXTENSIÓN</b>	<b>DENISE R. (%)</b>	<b>NOSOTROS (%)</b>
Localizado	39,6	16,9
Regional	38,1	40,8
Diseminado	75,3	65,20

La mortalidad referida a las distintas extensiones del tumor es inferior en nuestra serie, excepto en el caso de la localización regional.

### ***MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN:***

No hemos sido capaces de encontrar en la literatura una referencia explícita a lo que aparece en el epígrafe, sólo Ottaviani et al. publica que el osteosarcoma aporta el 8,9% de la mortalidad total por neoplasias en poblaciones infantiles y de adultos jóvenes(123), si ahora pensamos que este tumor suele darse con gran frecuencia en estos grupos etarios, nos podríamos orientar de la mortalidad, así en nuestro caso el 74,48% entre los menores de 28 se localizaba en las extremidades; por otra parte el 74% de nuestra serie aparecían en extremidades, lo que coincide con Pérez et al. que publica que la inmensa mayoría se ubican en las diáfisis(16).

### ***MORTALIDAD Y ACTITUD TERAPEUTICA:***

Sólo hemos encontrado una publicación que hagan referencia a unión de mortalidad y terapéutica, pero bien entendido que es una relación un tanto “sui generis” ya que la mortalidad que encuentra no se relaciona directamente con la neoplasia, sino que es debida a complicaciones de la misma, Ozaki et al., hace referencia a la secundaria al propio tumor, en una serie de 67 pacientes describe que 51 mueren, de ellos 44 por causa del tumor, 6 por causas ajenas al tumor y uno de causa desconocida(82).

### ***MORTALIDAD Y DEMORA TERAPEUTICA:***

Investigadores anteriores a nosotros y siguiendo la misma metodología no han encontrado diferencias estadísticamente significativas(96,97,124), sin embargo en el caso de aquellos que encontraron una significación estadística, se pudo demostrar que la asociación era espuria(95,100,101,125). En nuestra serie las diferencias encontradas se han debido al azar.

### ***MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES:***

Es cierto, como ya se ha comentado, que el número encontrado no ha sido elevado, pero queremos destacar la importancia de los mismos en la muerte, en nuestro caso su aportación ha sido del 2,4%, si bien la mortalidad no es como la publicada por otros, en otro tipo de tumor, tal el caso del cáncer de vejiga porque en nuestros pacientes la edad es sensiblemente menor que la del cáncer de vejiga(100), o lengua(98).

## **SUPERVIVENCIA.**

### ***GLOBAL:***

La ACS encuentra una supervivencia global a los 5 años que ha oscilado desde un 69% a un 73% en los años 2005-2012(107-114), coincidiendo nosotros con estos resultados (71%); Otaviani et al. encuentran una supervivencia del 68%, si bien su serie no es muy amplia(123).

Devita et al. publica que en los años 80 se ha llegado a obtener una supervivencia que oscila entre el 55% al 80%(15), tasas éstas con las que virtualmente coincidimos.

Bray et al., referido a los países nórdicos para el periodo 1999-2003 encuentra una supervivencia global a los cinco años de un 55% al 65%(128), coincidimos parcialmente con este autor en la distribución cronológica sin embargo nuestra supervivencia es mayor (71%).

Nos ha llamado la atención que los datos que publican Cabane et al. contrasten tanto con los nuestros, es decir encuentran una supervivencia global a los 5 años de 53,9%(131), no sabiendo explicar con claridad este importante decalaje (71% en nuestra serie), pudiéramos pensar que hayan considerado además los sarcomas de partes blandas, pero este extremo no nos lo explicitan.

### ***POR EDADES:***

Llegados a este punto y para poder cotejar nuestra supervivencia con la publicada por NCI(89), hemos recurrido a establecer los mismos grupos etarios, no considerando a los menores de 20 años, al igual que hace el NCI y calcular la supervivencia no sólo por Kaplan y Meier sino también por el método actuarial, en el grupo etario de 20-39 años la supervivencia tanto al año como a los 5 años nuestros resultados son inferiores a los del SEER, ocurriendo todo lo contrario con el resto de grupos etarios y con los años de supervivencia(89).

*Tabla 31. Comparación de series de supervivencia por edades.*

	<b><u>Nuestra serie</u></b>			<b><u>SEER</u></b>		
	<b>1(%)</b>	<b>5(%)</b>	<b>10(%)</b>	<b>1(%)</b>	<b>5(%)</b>	<b>10(%)</b>
<b>20-39 años</b>	89	67	62	92	70,3	58,8
<b>40-59 años</b>	91	79	73	84,7	60,2	47,8
<b>&gt; 60 años</b>	89	74	40	56,4	27,9	25,6

Igualmente al considerar ahora la expectativa de vida publicada por otros(89), hemos establecido los mismos grupos etarios concluyendo que la expectativa de vida en todos los grupos etarios establecidos a tal fin presentan una esperanza de vida mayor, excepto en el grupo de 20-39 años (2598 vs 3600).

### ***POR GÉNERO:***

Ottaviani et al. no encuentran diferencias por sexo, sin embargo nosotros si la hemos detectado, viendo además que la expectativa de vida es mayor en el sexo femenino(123).

En el NCI se puede comprobar como son las mujeres las que tienen una mayor longitud de vida, un tanto de lo mismo nos sucede a nosotros teniendo las mujeres una esperanza de vida desde diagnóstico de 4245 días vs 2811(89).

*Tabla 32. Comparación de series de supervivencia por género.*

Sexo	Ratio de supervivencia relativa (%)					
	Nuestra serie			SEER		
	1 Año	5 Años	10 Años	1 Año	5 Años	10 Años
Varón	89	63	53	83,4	59,9	50,6
Mujer	91	79	66	81	58,3	53,1

La supervivencia media por género es mayor entre las mujeres, si bien las diferencias se han debido al azar, sin embargo coincidimos en este extremo con el NCI(89), es cierto que la esperanza de vida de la serie americana es menor; (3753 vs 2499 y 4245 vs 2810 para varones y mujeres respectivamente) es de justicia comentar que nuestra serie contempla a los menores de 20 años, y es aquí donde se han detectado el 84% de los osteosarcomas, que por otra parte tienen un peor pronóstico, quod vita que los condrosarcomas.

Schoenstadt et al. encuentra una supervivencia por sexo a los 5 años de 67,5% y 72,1% para varones y mujeres respectivamente, siendo nuestra expectativa de vida menor en los varones y mayor en las mujeres (63 y 79%) (132).

### ***POR HISTOLOGÍA:***

La expectativa media de vida desde diagnóstico ha sido superior para el condrosarcoma con respecto al osteosarcoma; igual ocurre en la serie americana que refiere el NCI, a mayor abundamiento hemos encontrado una mayor longitud de vida en nuestros pacientes con osteosarcoma que la encontrada en el NCI (3721 días vs 2535 días), algo parecido sucede con el condrosarcoma (4520 vs 3600 días), queremos hacernos la misma reflexión que más arriba, es decir la serie americana no recoge a los menos de 20 años(89).

Eyre et al. y referido al grupo etario de 0 a 39 años encuentra una supervivencia para el osteosarcoma a los cinco años del 62%(133), en nuestro caso la supervivencia es algo mayor, pero, insistimos, se han contemplado además otros grupos. Igualmente encuentra una supervivencia del 76% en el caso de los condrosarcomas, en tanto que nosotros hemos detectado un 82%.

Por su parte Guiffrida et al. encuentra para los condrosarcomas una supervivencia del 72,5% a los cinco años(120) algo más baja que la nuestra para la misma forma histológica.

Bermann et al. publican una supervivencia a los cinco años del 60% para los osteosarcomas, en una serie de 1702 pacientes, cifra inferior a la encontrada por nosotros(134).

### ***POR EXTENSIÓN TUMORAL:***

Schoendstadt et al. encuentran a los cinco años una supervivencia parecida a la nuestra para los tumores localizados (84,5% vs 83%), y superior para los regionales (69,4% vs 63%), invirtiéndose los datos en el caso de la situación diseminada (30,65 vs 34%)(132). Con el NCI la expectativa de vida en nuestra serie es mayor para las situaciones localizada y regional e inferior en la diseminada, la supervivencia en la situación de localizado es muy similar nuestros resultados con los del autor, en cambio nuestros resultados en la situación regional son algo mejores, sucediendo lo mismo en el caso de las formas diseminadas(89).

*Tabla 33. Comparación de series de supervivencia por extensión tumoral.*

Extensión tumoral	Ratio de supervivencia relativa (%)					
	Nuestra serie			SEER		
	1 Año	5 Años	10 Años	1 Año	5 Años	10 Años
Localizado	94	83	74	96,3	81,2	76,4
Regional	90	63	51	86,5	60,2	50,8
Diseminado	75	34	16	48,8	14,9	insuficientes intervalos

### ***POR ACTITUD TERAPÉUTICA:***

Hasta los años 70-80 el tratamiento de elección consistía en la amputación, posteriormente se recurre a una cirugía más conservadora, debido al desarrollo de las técnicas tanto quirúrgicas como ortopédicas, en esas dos décadas la expectativa de vida a los 5 años era menor del 20%, evidentemente la nuestra es bastante superior, pero no es menos cierto que nuestra serie es muy posterior.

La quimioterapia a los 5 años publicada ha sido del 20%, nos hacemos la misma reflexión anterior a la que añadimos que estos datos están referidos sólo al osteosarcoma, en tanto que los datos de nuestra serie engloban tanto a los osteosarcomas como a los condrosarcomas.

### ***POR DEMORA TERAPÉUTICA:***

Como era de esperar no tienen una esperanza de vida mayor los que han sufrido una mayor demora ya que las diferencias detectadas son debidas al azar.

A estos mismos resultados han llegado otros investigadores empleando el mismo método, igual punto de corte, en otras neoplasias(97-99,101,124).

En cualquier caso esta variable que hemos destacado en el apartado de objetivos merece que hagamos una reflexión para concluir, que incluso en el supuesto de haberse detectado diferencias estadísticamente significativas, en el sentido de que a mayor tiempo de espera mayor expectativa de vida, la variable “per se” se habría comportado como una tercera variable y decimos esto en base a lo siguiente:

- El 5,5% de los tratamientos paliativos se han realizado antes de los 40 días.
- El 62,7% de los tumores se han localizado en extremidades, se han tratado antes de los 40 días, pero es que además la mortalidad de estos tumores en estas localizaciones alcanza el 25,1%.
- El 79% de los osteosarcomas (tumor con elevada mortalidad, 31,7%) se han asistido antes de los 40 días.
- El 13,4% en fase de diseminada se han atendido igualmente antes de los 40 días.

### ***POR TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES:***

El concepto de "Tumor primario múltiple" , no es nuevo, en 1889 Billoth et al.(135) documentó varios casos de pacientes con tumores malignos en distintas localizaciones calificándolo como una rareza; Warren y Gates, en 1932, propusieron los criterios de clasificación y seguimiento(136); Peller et al., hace mención en 1941 del concepto de "Tumores múltiples metacrónicos"(137); en las revistas científicas se hace frecuente su referencia como Werthamer en 1961(138), Thomas en 1964(139), y Möertel, que en 1966 publicó un estudio sobre 37.580 casos encontrando tumores primarios múltiples en el 10,6% de los exámenes de autopsias, y un 4,6% en los casos quirúrgicos(140). Todos éstos estudios comienzan a hacer notar la importancia del diagnóstico, seguimiento, prevención y tratamiento de los distintos "Tumores primarios múltiples", pues en muchos casos en los que el primer tumor es tratado, incluso con éxito, son éstos otros tumores primarios los que se encargan de ensombrecer el pronóstico de los pacientes que los sufren, reduciendo la supervivencia, según Alvarez Marcos(141). Ya Goodman(142), hace mención de que en el 70% de los pacientes con tumores primarios múltiples, éste 2º tumor es la causa de muerte en el 71%, sin encontrar responsabilidad en la autopsia del tumor primitivo, lo que nos obliga a mantener la vigilancia permanente de los pacientes con cáncer en espera de un posible 2º tumor primario múltiple hasta el final de su vida, aunque estén aparentemente curados.

Se han obtenido distintos porcentajes de tumores primarios múltiples según el origen del tumor primitivo, así las mujeres que padecen tumor de cuello uterino asocian en un 4,4% un cáncer de pulmón. En los pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello la aparición de tumores primarios múltiples se expresa en el 11%, siendo la cavidad oral, la laringe hipofaringe y pulmón donde más casos se van a encontrar.

En nuestro estudio hemos hallado un porcentaje de un 2,4% de tumores primarios múltiples, que se encuentran por debajo del rango que publica Roffo et al. en 2008 y que presenta una incidencia variable entre el 4% y el 12% de los pacientes oncológicos en general.

Todo el concepto de tumores primarios múltiples sugieren una influencia de la genética, epigenética y sus posibles alteraciones, que pueden constituir una auténtica responsabilidad en la carcinogénesis y el posterior desarrollo del cáncer bien primario o bien primario múltiple.

## **MODELO DE COX:**

La amplitud del intervalo de confianza en la variable TPM obedece al escaso número de sujetos que cumplen la condición (7); sin embargo ha mantenido la significación estadística en todos los modelos, lo que nos lleva a pensar en el “peso” de la variable en la supervivencia de los pacientes, piénsese que son sólo 7 sujetos que cumplen la condición frente a 283 que no.

Bispo et al. encuentran una asociación negativa para el osteosarcoma, en nuestro caso no lo hemos detectado, si bien su serie no es muy grande, sólo 45 pacientes(122).

Bielack et al. concluyen en una serie de 1702 pacientes que se han comportado, entre otros, factores pronósticos positivos el tratamiento quirúrgico y la quimioterapia en los osteosarcomas, en nuestro caso no lo han mostrado, coincidimos en el género, mejor expectativa el femenino y en la localización, peor pronóstico una localización diferente a la de las extremidades(77).

Giuffrida et al. encuentra como factores pronósticos independientes para la supervivencia y referida al condrosarcoma, la extensión tumoral , un tanto de lo mismo nos ha ocurrido a nosotros(120).

Para finalizar queremos reseñar que nuestros datos van referidos al total de las histologías no a una en concreto, razón ésta que pudiera justificar algunas discrepancias en lo que a supervivencia se refiere.

## **CONCLUSIONES.**

1ª La edad media de los pacientes de nuestra población ha sido de 26,74 años (DT 19,78), siendo la media en los varones de 26,63 años (DT 19,12) y en las mujeres de 26,85 años (DT 20,45). La razón de sexo ha sido de 1,04.

2ª No se han detectado diferencias en cuanto a la histología con respecto a los dos grupos etarios ni con respecto al sexo.

3ª El gesto terapéutico más frecuente ha sido la combinación de cirugía más quimioterapia (38,6%) seguido de cirugía sola (28,2%) y quimioterapia (14,8%).

4ª La mortalidad encontrada a lo largo del estudio ha sido del 28,3% tras un seguimiento de quince años.

5ª La supervivencia ha sido al primer año del 90%, a los cinco años del 71%, y a los diez años del 60%.

La extensión tumoral localizada ha sido la que ha presentado mejor supervivencia.

El gesto terapéutico con mayor supervivencia se ha correspondido con la cirugía, seguida de cirugía mas radioterapia y de la combinación cirugía más quimioterapia.

6ª Se han mostrado factores pronósticos positivos:

- Ser mujer.
- Extensión tumoral localizada vs regional o diseminada.
- Condrosarcoma vs osteosarcoma.
- La no coexistencia con otros tumores primarios vs la existencia de los mismos.

7ª La demora en el tratamiento no ha influido en la supervivencia.

Los pacientes que han recibido tratamiento después de los cuarenta días desde el diagnóstico presentan una supervivencia prácticamente igual a los que recibieron tratamiento antes de los 40 días.

El análisis de esta variable es necesaria, debido al planteamiento que de la misma hemos establecido en los objetivos, pero hay que valorarla siempre con muchísima cautela por la posibilidad de presentar sesgos, como ha sucedido en nuestro caso.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. CA: a cancer journal for clinicians. 2009 Jul. 9;59(4):225–49.
2. Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Springer Verlag; 2010. p. 312.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol. 2010 Jun.;49(5):725–36.
4. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. National Cancer Institute; 2010.
5. Gráficas tablas de mortalidad e incidencia por cáncer. <http://193.146.50.130/mapserver/Mapcons.php>.
6. Mortalidad por cáncer y otras causas en España. <http://193.146.50.130/mapserver/maps.php#maps>.
7. Cáncer de hueso. <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Cancerdehuesos/Guiadetallada/cancer-de-hueso-causes-what-causes1>.
8. Cáncer óseo. <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Cancerdehuesos/Guiadetallada/cancer-de-hueso-causes-risk-factors1>.
9. Kalra S, Grimer RJ, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Radiation-induced sarcomas of bone: FACTORS THAT AFFECT OUTCOME. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume. 2007 Jun. 1;89-B(6):808–13.
10. BOBADILLA D. Aspectos médico-legales de la radiación [Internet]. arrakis.es . [cited 2012]. Available from: <http://www.arrakis.es/~jacoello/radiac.pdf>
11. Amendola B, Amendola M. Radiation-associated sarcoma: a review of 23 patients with postradiation sarcoma over a 50-year period. American Journal of Clinical Oncology. 1989;12:411–5.
12. Patel S. Radiation-induced sarcoma. Current treatment options in oncology. 2000;1:258–61.
13. Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-Associated Sarcoma of Bone and Soft Tissue. Archives of Surgery. 1992 Dec. 1;127(12):1379–85.
14. Zafra Anta M, Amor Cabrera M, Diaz Mier F, CAMARA MORANO Y. Efectos en la salud por el desastre de Chernobil. Quince años después. Anales españoles de pediatría. Ergon; 2002;56(4):324–33.
15. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, principles & practice of oncology. Surendra Kumar; 2001. p. 3399.
16. Perez C. Principles and practice of radiation oncology. 1987.

17. Porter D, Holden S, Steel C, Cohen B. A significant proportion of patients with osteosarcoma may belong to Li-Fraumeni cancer families. *Journal of Bone and joint surgery (British edition)*. 1992.
18. Ragland BD, Bell WC, Lopez RR, Siegal GP. Cytogenetics and molecular biology of osteosarcoma. *Lab. Invest.* 2002 Apr.;82(4):365–73.
19. McNairn JD, Damron TA, Landas SK, Ambrose JL, Shrimpton AE. Inheritance of osteosarcoma and Paget's disease of bone: a familial loss of heterozygosity study. *J Mol Diagn.* 2001 Nov.;3(4):171–7.
20. *Cáncer de hueso*. ACS; 2011. p. 1–41.
21. Verdegaal SHM, Bovée JVMG, Pansuriya TC, Grimer RJ, Ozger H, Jutte PC, et al. Incidence, Predictive Factors, and Prognosis of Chondrosarcoma in Patients with Ollier Disease and Maffucci Syndrome: An International Multicenter Study of 161 Patients. *The Oncologist.* 2011 Dec. 1;16(12):1771–9.
22. Jhala D, Eltoum I, Carroll A, Lopez-Ben R. Osteosarcoma in a patient with Mccune-Albright syndrome and Mazabraud's syndrome: a case report emphasizing the cytological and cytogenetic findings\* 1. *Human pathology.* 2003.
23. Croce C. *Oncogenes and Cancer — NEJM*. New England Journal of Medicine. 2008.
24. Krontiris T. *Krontiris: Molecular and Cellular Biology of Cancer - Google Scholar*. Internal Medicine; 1994.
25. Henrikson RC, Kaye GI, Mazurkiewicz JE. *Histology*. Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 512.
26. Bloom W, Fawcett D. *Histologia*. USA: McGrawHill; 1995.
27. Majó J, Gracia I. Diagnóstico de los tumores primarios óseos. *Traumaonline.* 2011 Mar. 19;:1–40.
28. Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. *Cancer.* 1995 Mar. 1;75(5):1208–14.
29. Helms CA. *Fundamentos de Radiología del Esqueleto (Spanish Edition)*. Marban Libros; 2006.
30. Jee W-H, Park Y-K, McCauley TR, Choi K-H, Ryu K-N, Suh J-S, et al. Chondroblastoma: MR Characteristics with Pathologic Correlation. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 1999;23(5): 721.
31. Weatherall P, Maale G, Mendelsohn D. Chondroblastoma: classic and confusing appearance at MR imaging. *Radiology.* 1994.
32. Dahlin D. *Tumores Oseos, segunda edicion*. Ediciones Toray; 1980.
33. Levine G. Chondroblastoma—the nature of the basic cell. A study by means of histochemistry, tissue culture, electron microscopy, and autoradiography - Levine - 2006 - *Cancer - Wiley Online Library*. *Cancer.* 1972.
34. Murphey M. World Health Organization classification of bone and soft tissue tumors: modifications and implications for radiologists. *Seminars in musculoskeletal radiology.* 2007 Jan. 1.
35. Bahk Y-W. *Combined Scintigraphic and Radiographic Diagnosis of Bone and Joint Diseases*. Springer

Verlag; 2007. p. 538.

36. Mavrogenis AF, Gambarotti M, Angelini A, Palmerini E, Staals EL, Pietro Ruggieri, et al. Chondrosarcomas revisited. *Orthopedics*. 2012 Feb. 29;35(3):e379–90.
37. Geirnaerdt MJ, Hermans J, Bloem JL, Kroon HM, Pope TL, Taminiau AH, et al. Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Oct.;169(4):1097–104.
38. Seton-Rogers S. Chondrosarcoma: p53 and Gli combine forces. *Nat. Rev. Cancer*. Nature Publishing Group; 2009 Oct.;9(10):688–9.
39. Bovée JVMG, Hogendoorn PCW, Wunder JS, Alman BA. Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat. Rev. Cancer*. 2010 Jul.;10(7):481–8.
40. van Beerendonk HM, Rozeman LB, Taminiau AH, Sciort R, Bovée JV, Cleton-Jansen A-M, et al. Molecular analysis of the INK4A/INK4A-ARF gene locus in conventional(central) chondrosarcomas and enchondromas: indication of an important gene for tumour progression. *J. Pathol*. 2004 Feb. 24;202(3):359–66.
41. Willman C. Genomic alterations and chromosomal aberrations in human cancer. *Cancer medicine*. 2006.
42. Rozeman LB, Hameetman L, Cleton-Jansen A-M, Taminiau AHM, Hogendoorn PCW, Bovée JVMG. Absence of IHH and retention of PTHrP signalling in enchondromas and central chondrosarcomas. *Journal of Pathology*. 2005 Mar.;205(4):476–82.
43. Kransdorf MJ, Murphey MD. *Imaging of soft tissue tumors*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
44. Donati D, Ghoneimy El A, Bertoni F, Di Bella C, Mercuri M. Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Nov.;87(11):1527–30.
45. Rajani R, Gibbs CP. *Treatment of Bone Tumors*. *Surg Pathol Clin*. 2012 Feb. 29;5(1):301–18.
46. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminiau AHM, et al. The Clinical Approach Towards Chondrosarcoma. *The Oncologist*. 2008 Mar. 1;13(3):320–9.
47. Chaabane S, Bouaziz MC, Drissi C, Abid L, Ladeb MF. Periosteal chondrosarcoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jan.;192(1):W1–6.
48. Brien EW, Mirra JM, Luck JV Jr. Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. II. Juxtacortical cartilage tumors. *Skeletal Radiology*. 1999 Jan. 27;28(1):1–20.
49. Schajowicz F. Juxtacortical chondrosarcoma. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. *JBJS (Br)*; 1977;59(4):473.
50. Frassica F, Unni K, Beabout J. Dedifferentiated chondrosarcoma. A report of the clinicopathological features and treatment of... - Abstract - UK PubMed Central. *The Journal of bone and ....* 1986.
51. Kim M-J, Cho K-J, Ayala AG, Ro JY. *Chondrosarcoma: With Updates on Molecular Genetics*. *Sarcoma*.

2011;2011:1–15.

52. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma. *Cancer*. Wiley Online Library; 2006;106(12):2682–91.
53. Franchi A, Baroni G, Sardi I, Giunti L, Capanna R, Campanacci D. Dedifferentiated peripheral chondrosarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of four cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 2012 Mar. 15;460(3):335–42.
54. Mitchell AD, Ayoub K, Mangham DC, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Jan.;82(1):55–61.
55. Mercuri M, Campanacci L. Dedifferentiated chondrosarcoma. *Skeletal Radiology*. 1995 Aug.;24(6):409–16.
56. Huvos AG, Rosen G, Dabska M, Marcove RC. Mesenchymal chondrosarcoma a clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer*. Wiley Online Library; 1983;51(7):1230–7.
57. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003 Aug.;23(5):1245–78.
58. Steiner G, Mirra J. Mesenchymal chondrosarcoma. A study of the ultrastructure. *Cancer*. 1973.
59. Devoe K. Immunohistochemistry of small round-cell tumors. [Semin Diagn Pathol. 2000] - PubMed result. *Seminars in diagnostic pathology*. 2000.
60. Kumar R, David R, G Cierney 3. Clear cell chondrosarcoma. *Radiology*. 1985 Jan. 1;154(1):45–8.
61. Kuroda N, Sogoh T, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K, Hayashi Y, et al. Clear cell chondrosarcoma: an ultrastructural study. *Med Mol Morphol*. 2009 Sep.;42(3):185–8.
62. Saccomanni B. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine: a review of the literature. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. Springer; 2009 Mar. 1;2(1):65.
63. Lucas DR. Osteoblastoma. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2010 Oct.;134(10):1460–6.
64. Ruiz Santiago F, Castellano García MDM, Guzmán Álvarez L, Martínez Montes JL, Ruiz García M, Tristán Fernández JM. Percutaneous treatment of bone tumors by radiofrequency thermal ablation. *Eur J Radiol*. 2011 Jan.;77(1):156–63.
65. Berberoglu S, Oguz A, Aribal E. Osteoblastoma response to radiotherapy and chemotherapy. *Med. Pediatr. Oncol*. 1997.
66. Camitta B, Wells R, Segura A, Unni KK, Murray K, Dunn D. Osteoblastoma response to chemotherapy. *Cancer*. Wiley Online Library; 1991;68(5):999–1003.
67. Saeter G. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. *Ann Oncol*. US Patent Office; 2003 Aug. 1;14(8):1165–6.
68. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Annals of Oncology*. 2010 Oct. 1;21(suppl\_7):320–5.

69. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KLB, Eary JF, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008. p. 163–70.
70. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: Anatomic and Histologic Variants. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006 Apr. 1;125(4):555–81.
71. Kavanagh T, Cannon, Pringle J, Stoker D, Kemp H. Parosteal osteosarcoma. Treatment by wide resection and prosthetic replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. JBJS (Br); 1990 Nov. 1;72-B(6):959.
72. R O VDH, J R VR. Juxtacortical Osteosarcoma DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, TREATMENT, AND AN ANALYSIS OF EIGHTY CASES. *J Bone Joint Surg Am. The Journal of Bone and Joint Surgery*; 1967;49(3):415–39.
73. Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA, Sim FH, Pritchard DJ, Shives TC, et al. Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology*. 1985 Jun.;155(3):709–18.
74. Frank JA, Ling A, Patronas NJ, Carrasquillo JA, Horvath K, Hickey AM, et al. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Nov.;155(5):1043–8.
75. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1999 Jul. 29;341(5):342–52.
76. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986 Jun. 19;314(25):1600–6.
77. Bielack SS. Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk: An Analysis of 1,702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Feb. 1;20(3):776–90.
78. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980 Oct.;(153):106–20.
79. Li F. Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. A familial syndrome? *Annals of Internal Medicine*. 1969;71:747–52.
80. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitbueger A, Winkelmann W, Harges J. Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Sep.;450:164–71.
81. Grimer R. Surgical options for children with osteosarcoma. *Lancet Oncol*. 2005.
82. Ozaki T. Osteosarcoma of the Pelvis: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Jan. 15;21(2):334–41.
83. Cortes E, Holland J, Wang J, Sinks L. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *New England Journal of Medicine*. 1974;291:998–1000.
84. Fukuma H, Beppu Y, Chuman H, Yagi T, Yamawaki S, Isu K, et al. Cis-dichlorodiammineplatinum in

- osteosarcoma. Osteosarcoma Cooperative Study Group report. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1989 Apr.;16(4 Pt 1):811–7.
85. Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, Shochat SJ, Ayala AG, Ferguson WS, et al. 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*. 1995 Feb.;24(2):87–92.
  86. Grem JL, King SA, Wittes RE, Leyland-Jones B. The Role of Methotrexate in Osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst*. 1988 Jul. 6;80(9):626–55.
  87. Chou AJ, Kleinerman E, Krailo MD, Betcher D, Healey J, Nadel H, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 May 20;26(15\_suppl):10018.
  88. Sauerbrey A, Bielack S, Kempf-Bielack B, Zoubek A, Paulussen M, Zintl F. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(9):933–7.
  89. NCI. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. NCI; 2007.
  90. Activities IUACCOIC, National Cancer Institute (U.S.). The International cancer patient data exchange system. 1982. p. 76.
  91. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (6th Edition). 6th ed. Springer; 2002. p. 435.
  92. Cancer IUA. Atlas TNM. 1992. p. 359.
  93. Demaret E, Ferlay J, Parkin M, Tyczynski J. International Rules for Multiple Primary Cancers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2005.
  94. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (Publicación científica) (Spanish Edition). 10th ed. OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 1995.
  95. Garrido Romera P. Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid: análisis de supervivencia. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011.
  96. Rosado MG. Epidemiología del cáncer de mama en Hospitales Públicos de la comunidad de Madrid: análisis de supervivencia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2008.
  97. Espinosa Urbina J. Epidemiología descriptiva de los tumores del sistema nervioso central en niños en Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2009.
  98. Dominguez Gordillo AA. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2006.
  99. Fernández Huertas R. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de cuello de

útero en Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.

100. Cabrera JC. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de vejiga en hospitales públicos de Madrid. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2009.
101. García Macarrón J. Epidemiología descriptiva del melanoma cutáneo en los Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2008.
102. Matthews DE, Farewell VT. Estadística médica: aplicación e interpretación. Salvat Editores; 1988.
103. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American statistical association. 1958 Jan. 1.
104. Kleinbaum D, Kupper L, Muller K. Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods. Thomson; 1988. p. 217–64.
105. Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analyses. Am. J. Epidemiol. 1987 Feb.;125(2):319–23.
106. González Navarro A. El control de calidad en los registros de tumores hospitalarios de la Comunidad de Madrid. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2003.
107. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. 2005 Feb. 12.
108. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. 2006 Feb. 12.
109. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. 2007 Feb. 12.
110. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. 2008 Feb. 12;:1–68.
111. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. 2009 May 1;:1–72.
112. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. 2010th ed. 2010 Feb. 1;:1–68.
113. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. 2011;:1–68.
114. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
115. Qureshi A, Ahmad Z, Azam M, Idrees R. Epidemiological data for common bone sarcomas. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2010;11(2):393–5.
116. Mascarenhas L, Siegel S, Spector L, Arndt C. SEER AYA Monograph. SEER; 2007. p. 97–109.
117. Fletcher C, Unni K. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization; 2002. p. 427.
118. Sobin L. UICC (2002) TNM Classification of malignant tumours, 6th. Wiley & Sons.
119. Lewis DR, Gloeckler LA. National Cancer Institute. Bethesda. 2009;Capítulo 10:81–8.

120. Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, Gutierrez JC, Duncan R, Scully SP. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 May;91(5):1063–72.
121. Hogendoorn PCW, Group EEW, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, Tos APD, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 Apr. 30;21 Suppl 5(supplement 5):v204–13.
122. Júnior RZB, De Camargo OP, Bispo Júnior R, Camargo O. Prognostic factors in the survival of patients diagnosed with primary non-metastatic osteosarcoma with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Clinics. SciELO Brasil;* 2009;64(12):1177.
123. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma.* Springer; 2010;:3–13.
124. Figueras AL. Epidemiología descriptiva del cáncer de ovario en la Comunidad de Madrid: análisis de supervivencia. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
125. Cancela Rivas G. Cáncer de hígado en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
126. Myers J, Elkins T, Roberts D. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2000 Jan.;122(1):44–51.
127. World cancer day. [www.cdc.gov/features/worldcancerday/](http://www.cdc.gov/features/worldcancerday/).
128. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer.* 2002 Jan. 1;38(1):99–166.
129. Zhang B, Pang Q, Zhang H. Multivariate analysis for prognostic factors among 43 patients with osteosarcoma. *Zhongguo gu shang.* 2011.
130. Andreou D, Ruppin S, Fehlberg S. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma. *Acta Orthop.* 2011;82:749–55.
131. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, AragonésN PM, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. 2009.
132. Schoenstadt A. Bone cancer. <http://bone-cancer.emedtv.com/bone-cancer/bone-cancer.html>.
133. Eyre R, Feltbower RG, James PW, Blakey K, Mubwandarikwa E, Forman D, et al. The epidemiology of bone cancer in 0 - 39 year olds in northern England, 1981 - 2002. *BMC Cancer.* 2009 Dec. 31;10(1): 357–7.
134. Biermann JS, Adkins DR, Benjamin RS, Brigman B, Chow W, Conrad EU, et al. Bone cancer. *J Natl Compr Canc Netw. National Comprehensive Cancer Network;* 2010. p. 688–712.
135. Billroth T. *Die Allgemeine Chirurgische Pathologie Und Therapie.* 2012. p. 738.

136. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study. *American Journal of Cancer*. 1932;;1358–414.
137. Peller S. Metachronous multiple malignance in 5.876 patients. *Am J of Hyg*. 1941;;1–14.
138. Werthamer S, Jabush M, Schulman J. Multiple primary malignances. *JAMA*. 1961;175:558–62.
139. Thoma G. The incidence and significance of multiple primary malignant tumours, a study of 2.364 necropsies from a cancer research hospital. *Am. J. Med. Sci*. 1964;247:427–30.
140. Moertel C. Multiple primary malignant neoplasm- their incidence and significance- Recent Results in Cancer Research. Springer-Verlag. 1966.
141. Marcos C, Pendás J, Gutiérrez V. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2006;57:462–6.
142. Goodman MT, Yamamoto J. Descriptive study of gallbladder, extrahepatic bile duct, and ampullary cancers in the United States, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2007 May;18(4):415–22.