

Adaptando estrategias terapéuticas para el tratamiento de osteosarcoma en pediatría: Experiencia colaborativa de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA)

Roberta Ortiz¹, Luis Fulgencio Báez¹, Patricia Valverde², Carolina Arambú³, Soad Fuentes⁴, Emanuela Rosi⁵, Paola Friedrich⁶, Carlos Rodríguez-Galindo⁶

¹Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota, Managua, Nicaragua, ²Unidad Nacional de Oncología Pediátrica de Guatemala, Guatemala, ³Servicio de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Escuela, Materno-Infantil Tegucigalpa, Honduras, ⁴Servicio de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Bloom, San Salvador, El Salvador, ⁵Centro de Bioestadísticas para Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Milano Bicocca, Monza, Italia, ⁶Pediatric Hematology/Oncology, Global Health Program, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, Estados Unidos de Norte América.
dra.robertaortiz72@yahoo.com

RESUMEN

El osteosarcoma es el cáncer óseo más frecuente en pediatría. Existe una marcada brecha en la sobrevida de sarcomas entre países emergentes y países desarrollados, relacionada con factores no biológicos del cáncer. En 1998, cuatro países centroamericanos se unen y con apoyo de especialistas de Europa y Norte América, conforman la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA), a fin de unificar estrategias terapéuticas, que permitan mejorar las tasas de sobrevida del cáncer pediátrico. Dentro de esta colaboración, se realiza un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de tipo analítico, durante 17 años, constituyendo el primer protocolo colaborativo AHOPCA-Osteosarcoma. Las variables analizadas fueron edad, sexo, extensión de enfermedad y tipo de cirugía. Se analiza sobrevida global y sobrevida libre de eventos, mediante pruebas de Kaplan-Meier con pruebas log Rank. Se diagnosticaron 485 nuevos casos de osteosarcoma en niños en los centros AHOPCA participantes y fueron evaluables 392 pacientes. Se registró una alta tasa de pacientes metastásicos (30%). Se observó una alta tasa de abandono y desacuerdo al control local (amputación). En la segunda era se modificó la estrategia terapéutica, introduciendo amputación de entrada, lo cual no demostró diferencia significativa en la sobrevida ($p=0,69$). En ambas eras la sobrevida fue inferior al 40%. Este estudio evidenció una marcada brecha en la sobrevida del osteosarcoma comparado, a lo reportado en países desarrollados. Se recomienda abordar más a fondo determinantes sociales que impactan negativamente en la sobrevida del osteosarcoma pediátrico en la región.

Palabras Clave:

Osteosarcoma
Países emergentes
Sobrevida
Factores socio-culturales

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most frequent bone malignancy in children. There is a considerable gap in survival rates for pediatric sarcomas in Low Income Countries (LIC), related to non-biological factors of cancer tumor biology. In 1998, the Pediatric Hematology Oncology Centro America Association (AHOPCA) was created with the participation of four countries and the support of experts from Europe and North America, aiming to standardize treatment for pediatric cancer patient in the region to improve pediatric survival rates. From January 1999 December 2016, we conducted an observational, descriptive, retro-prospective and analytical study, the first AHOPCA-Osteosarcoma Collaborative Protocol. The variables included in the study were age, sex, disease extension, and type of surgery. Overall survival and event-free survival rates were obtained, using Kaplan-Meier curves and log Rank test. 485 new pediatric osteosarcoma cases were diagnosed in the participating centers. Only 392 cases met eligibility criteria. We observed high rate of metastatic disease (30%), and high rates of abandonment and refusal of local treatment (amputation). In the second era of the protocol, a new surgical strategy was introduced, with up-front amputation. This strategy did not significantly improve survival rates ($p=0.69$). In both treatment eras, overall survival rate was below 40%. The study demonstrated an important survival gap of osteosarcoma compared to reported survival rates in developed countries. New research initiatives must be conducted to evaluate and address the role of social determinants, which affect negatively the survival rates of Pediatric Osteosarcoma in Central America.

Key words:

Osteosarcoma
Low Income Countries
Survival
Socio-Cultural Factors

Introducción

La oncología pediátrica en países en vías de desarrollo ha logrado consolidarse como un modelo sostenible para mejorar la sobrevivencia del cáncer infantil mediante la implementación de modelos de cooperación denominados “twinning programs” entre países desarrollados y países emergentes³. Es así que en 1998 un grupo de profesionales de la hemato-oncología pediátrica en Centroamérica, conforman con apoyo de especialistas de Europa y Norteamérica la denominada Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA). El protocolo colaborativo para el tratamiento del osteosarcoma en niños fue el primer intento de estandarizar la terapéutica en los cuatro centros participantes pertenecientes a Guatemala, Honduras, El Salvador y Nicaragua.

A pesar que AHOPCA ha documentado el éxito de sus estudios colaborativos en el tratamiento de tumores sólidos y de leucemia, donde afirman haber aumentado la tasas de curación en los niños con cáncer en Centroamérica³. El tratamiento de sarcomas en países emergentes presenta barreras no relacionadas a factores biológicos de los tumores, sino a limitaciones de los equipos interdisciplinarios, así como factores socioculturales que impactan negativamente en la sobrevivencia de los pacientes¹.

El presente estudio evidencia la implementación de un protocolo colaborativo regional en Centroamérica, adaptando guías terapéuticas internacionales a la realidad local de cada país y tratando de incidir sobre los factores biológicos que impactan negativamente en las tasas de sobrevivencia de osteosarcoma en la población pediátrica.

Material y método

Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo, según el tiempo de ocurrencia de los hechos y recolección de la información, retrospectivo y de tipo analítico según el análisis y alcance de los resultados².

La información recolectada de los pacientes participantes se obtuvo mediante firma de consentimiento informado de los padres a los que se explica el tratamiento bajo el protocolo colaborativo AHOPCA-osteosarcoma. El protocolo y consentimiento informado cuenta con la aprobación de los comités de ética y de investigación locales de los centros AHOPCA participantes. En los cuatro centros participantes de AHOPCA, se logró diagnosticar un total de 485 nuevos casos de osteosarcoma en edad pediátrica, durante los diecisiete años consecutivos (enero 1999-diciembre 2016), y de estos se consideraron evaluables 392 pacientes.

Los criterios de no elegibilidad consistieron en rechazo del tratamiento, segunda neoplasia y enfermedad muy avanzada con intento paliativo.

Tratamiento

Durante el periodo en estudio el tratamiento estuvo constituido por terapia multimodal, con ciclos alternos de poliquimioterapia con cuatro agentes: cisplatina, adriamicina, ifosfamida y etoposide y control local del tumor con amputación (Ver Tabla 1).

La poliquimioterapia se mantuvo durante el tiempo del estudio pero se modificó la estrategia de administración: quimioterapia prequirúrgica en la primera era del protocolo, seguida de control local y ciclos de quimioterapia postoperatoria. En la segunda era se recurrió

Tabla 1: Esquema de tratamiento del protocolo centroamericano AHOPCA-osteosarcoma: primera era y segunda era

Terapia Prequirúrgica en Primera Era						
Fármaco	Dosis	Semana			Control Local	
CDDP	150 mg/m ² /d día 1	1		6	Semana 9	
DOX	75 mg/m ² /d día 1	1		6		
IFO	3 g/m ² /d días 1-3		3			
ETO	150 mg/m ² /d días 1-3		3			
Terapia Posquirúrgica						
Fármaco	Dosis	Semana			Evaluación	
CDDP	150 mg/m ² /d día 1		15		21	Semana 26 Final
DOX	75 mg/m ² /d x día 1		15		21	
IFO	3 g/m ² /d días 1-3	12		18	24	
ETO	150 mg/m ² /d días 1-3	12		18	24	

Ciclos alternos a intervalos de 3 semanas:
Cisplatino (CDDP) y Doxorubicina (DOX)
Ifosfamida (IFO) y Etoposide (ETO)

Tabla 2: Esquema de tratamiento del protocolo centro americano AHOPCA-osteosarcoma: segunda era

Drogas	Dosis	Esquema								
		1ra. Evaluación				2da. Evaluación				
CDDP	75 mg/m ² /día días 1 y 2	A1		A2			A3		A4	
DOXO	37.5mg/m ² /día, días 1 y 2	A1		A2			A3		A4	
IFOSFA	3 mg/m ² / 3 días		B1		B2			B3		B4
VP16	150 mg/m ² / 3 días		B1		B2			B3		B4

Se realiza amputación de entrada y se continúa con fase intensiva alternando esquema A y B a intervalos de 3 semanas.

Tabla 3: Esquema de quimioterapia metronómica neo-adyuvante en segunda era del Protocolo AHOPCA-Osteosarcoma

Fármaco	Dosis	Días
Metotrexate	2.5 mg	Días 1 y 2 de cada semana
Ciclofosfamida	30mg/m ² /día	Diario

La terapia de mantenimiento tiene una duración de 6 meses

a la amputación de entrada y seguida de poliquimioterapia y se introdujo una fase de quimioterapia metronómica con efecto antiangiogénico por vía oral para controlar la alta carga tumoral (Ver Tabla 2).

Las variables en estudio se obtuvieron a partir del registro pediátrico oncológico (POND) disponible en los centros AHOPCA con auspicio de *Saint Jude Children's Research Hospital* (Ver Tabla 3).

Análisis Estadístico

Para el análisis de los datos se agruparon a los pacientes de acuerdo a su edad, sexo y estadificación de la enfermedad. Se realizó análisis univariado para sobrevida global y sobrevida libre de eventos, mediante pruebas de Kaplan-Meier con pruebas log Rank, para determinar las diferencias entre las curvas de sobrevida. Se consideraron eventos desfavorables: abandono, rehusar el tratamiento, recaída, progresión de enfermedad, y muerte.

Resultados

Durante la primera era del tratamiento (enero 1999 a junio 2007) se estudiaron 110 pacientes, la edad media de presentación fue de trece años (6a-17a). El 35% de los casos correspondió al sexo masculino. La sede más frecuente de presentación fue el área de la rodilla en el 85% de los casos (fémur distal 65, tibia proximal 28).

Un 29% de los pacientes presentaron enfermedad avanzada o metastásica, de estos un 83% eran metástasis pulmonares. Se observó un alto índice de abandono del tratamiento, veinticinco de los ciento diez pacientes lo que represento el 21%, el momento del abandono se produjo en un 40% antes de la semana once, previo a la cirugía de control local (amputación).

La sobrevida global considerando el abandono como evento fue de un 32% confrontado con el 47% cuando el abandono no es considerado para el análisis (Ver Figura 1).

En la segunda era del protocolo se introdujo la amputación temprana, como medida de reducir el abandono relacionado al rechazo de la cirugía. Se logró realizar amputación de entrada en 63% de los pacientes, el 35% se rehusaron y hubo un 14% de pacientes que abandonaron en el curso de la quimioterapia posquirúrgica. En esta segunda era el rechazo a la estrategia de amputación de entrada incremento pasando del 10% al 35%. No se observó incremento de la sobrevida global en la segunda era del protocolo con la amputación de entrada (Ver Figura 2).

La sobrevida global para los pacientes tratados con el protocolo colaborativo AHOPCA, durante el periodo en estudio fue menor del 40% (Ver Figura 3), no se observó diferencia significativa entre pacientes sometidos a amputación de entrada contra amputación después de quimioterapia neoadyuvante ($p=0,69$), en ambas eras la sobrevida fue menor del 40% (Ver Figura 4).

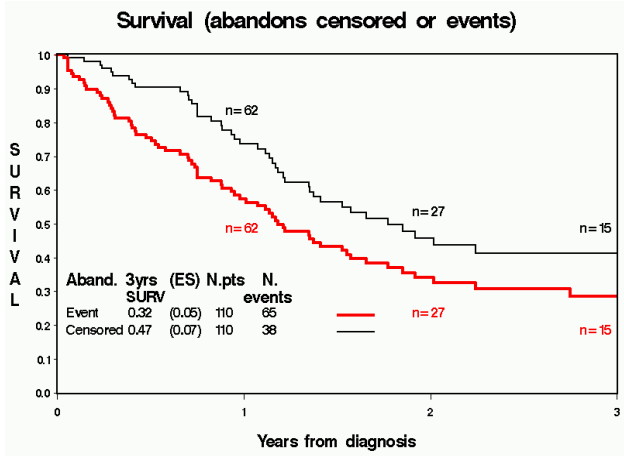


Figura 1. Sobrevida en pacientes tratados en primera era del Protocolo AHOPCA-Osteosarcoma comparando abandono como evento y abandono censurado.

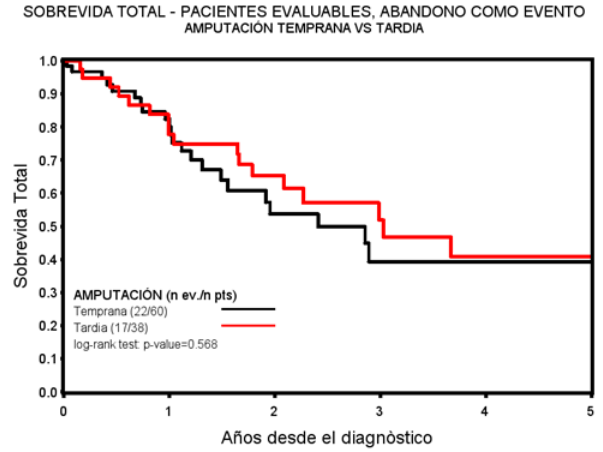


Figura 2. Sobrevida global en la segunda era del protocolo AHOPCA-Osteosarcoma con amputación de entrada

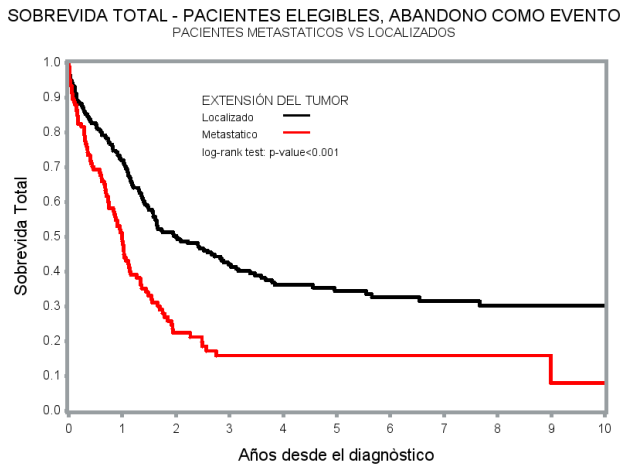


Figura 3. Sobrevida en pacientes tratados con el protocolo AHOPCA-osteosarcoma, según extensión de enfermedad.

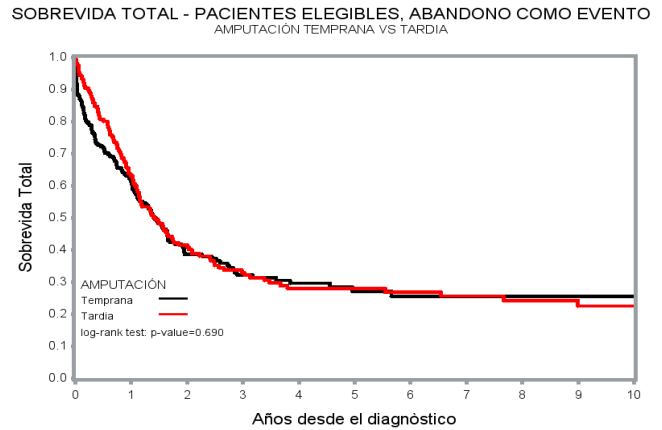


Figura 4. Sobrevida comparativa de acuerdo al tiempo del control local en los pacientes tratados con el protocolo colaborativo AHOPCA-Osteosarcoma

Tabla 4: Características de la población tratada bajo el protocolo AHOPCA-osteosarcoma

	País								Total	
	El Salvador		Guatemala		Honduras		Nicaragua			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	44		97		74		75		290	
Género										
Femenino	23	52,3	54	55,7	23	31,1	43	57,3	143	49,3
Masculino	21	47,7	43	44,3	51	68,9	32	42,7	147	50,7
Edad de Presentación										
(1-6)	3	6,8	4	4,1	1	1,4	1	1,3	9	3,1
(6-10)	10	22,7	22	22,7	12	16,2	13	17,3	57	19,7
(10-15)	25	56,8	44	45,4	38	51,4	49	65,3	156	53,8
(15-18)	6	13,6	27	27,8	23	31,1	12	16,0	68	23,5
Extensión de la Enfermedad										
Localizado	34	77,3	61	62,9	52	70,3	48	64,0	195	67,2
No-localizado	9	20,5	36	37,1	21	28,4	21	28,0	87	30,0
In situ	1	2,3	1	0,3
No data	0	0	0	0	1	1,35	6	8	7	2,41
Tipo de Control Local										
Ninguno	7	15,9	9	9,3	18	24,3	14	18,7	48	16,6
Cirugía	37	84,1	88	90,7	56	75,7	61	81,3	242	83,5
Cirugía n=242										
Tardía	10	27,0	33	37,5	15	26,8	17	27,9	75	31,0
Temprana	19	51,4	53	60,2	28	50,0	37	60,7	137	56,6

Fuente: Ficha de recolección

Discusión de resultados

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en la edad pediátrica, la sobrevida de este tumor ha mostrado importante incremento con la introducción de la terapia multimodal (EFS 60-70%) según revisiones recientes⁷. Sin embargo en nuestra experiencia en los últimos diecisiete años no se ha logrado obtener sobrevidas mayores de 30%.

Existen barreras para garantizar el adecuado cumplimiento del tratamiento en tumores sólidos en países emergentes, lo que se traduce en bajas tasas de supervivencia, entre estas existen limitaciones de recursos humanos, infraestructura y habilidades de comunicación¹. La imposibilidad de garantizar un programa de cirugía de conservación de miembro en los países AHOPCA participantes ha evidenciado el impacto negativo al rehusar la amputación en la sobrevida, con altas tasas de abandono del 21% en la

primera era e incremento de un 10% a un 35% en la segunda era del protocolo.

El diagnóstico tardío manifestado con una alta incidencia de enfermedad metastásica (30%), en este estudio fue muy elevado en comparación a lo reportado en países desarrollados donde la incidencia de metástasis pulmonares reportadas por imágenes fue del 15 al 20%⁶. Una reciente revisión ha demostrado que más de un tercio de los casos de cánceres pediátricos ingresados en el registro hospitalario de cáncer del *Hospital Nacional de Daka en Bangladesh* tomaron hasta tres meses del inicio de los síntomas para ser diagnosticados. Los factores asociados al retraso de los diagnósticos reportados en esta serie se mencionan la situación socioeconómica de la familia, nivel de educación de los padres y comprensión de los padres acerca de la malignidad de la patología⁸.

Conclusiones

La experiencia obtenida evidenció el impacto negativo de los factores no biológicos de tumor, frente a esto se propone que en las próximas estrategias terapéuticas se incluyan acciones que incidan sobre los determinantes socio-económicos y culturales; a la vez ir mejorando la capacitación de los recursos humanos y la infraestructura para el tratamiento del osteosarcoma pediátrico en la región.

Agradecimientos

Los autores agradecen el valioso aporte de los procesadores de datos de los cuatro centros participantes: Magda Arreola (Guatemala); Pablo Domínguez (Honduras), Lorena Sevilla (El Salvador) y Reyna Jirón (Nicaragua). También se agradece el apoyo al Centro de Bioestadísticas para Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina y Ciru-

gía, Universidad Milano Bicocca, Monza, Italia, a cargo de la Dra. María Grazia Valsechi y Dra. Emanuela Rosi que a lo largo de los diecisiete años de implementación de protocolo AHOPCA-osteosarcoma.

Reconocemos el aporte invaluable del Grupo de Oncología Pediátrica de Ontario (POGO) por el soporte económico para el programa de procesadores de datos lo que permite obtener información completa y de calidad a partir registro pediátrico oncológico (POND).

Agradecimiento de manera muy especial a los asesores internacionales del protocolo Dr. Carlos Rodríguez Galindo y Dra. Paola Friedrich del *Saint Jude's Children's Research Hospital- Programa Salud Global, EE.UU.*

Referencias

1. Friedrich P, Ortiz R, Fuentes S, et al. Barriers to effective treatment of pediatric solid tumors in middle-income countries: Can we make sense of the spectrum of non-biological factors that influence outcomes? *Cáncer* [Online]. 16 oct 2013 [Citado el 15 sep 2015]; 120(1):112-125. Disponible en: DOI:10.1002/cncr.28339
2. Piura, J. Introducción a la Metodología de la Investigación Científica. 7a ed. Managua: CIES-Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2006. 120 p.
3. Barr R, Antillon K, Baez F, et al. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA): a model for sustainable development in pediatric oncology. *Pediatric Blood Cancer* [Online]. 2014 feb [Citado 16 de mar. 2015];61(2):345-54. Disponible en: DOI: 10.1002/pbc.24802.
4. Howard S, Marinoni M, Castillo L, et al. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I. 2007. *Pediatric Blood Cancer* [Online]. 2007 mar [Citado 20 de mar 2015];48(3):364-9. Disponible en: DOI: 10.1002/pbc.21003.
5. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5a ed. México McGraw-Hill Interamericana; 2006. 149 p.
6. Kaste SC, Pratt CB, Cain AM. Metastasis Detected at the Time of Diagnosis of Primary Pediatric Extremity Osteosarcoma at Diagnosis: Imaging Features. *Cancer* [Online]. 1999 oct [Citado 18 de mar. 2015];86: 1602-1608. Disponible en: DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19991015)86:8<1602::AID-CN-CR31>3.0.CO;2-R
7. Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al. Biology and Therapeutic Advances for Pediatric Osteosarcoma. *The Oncologist* [Online]. 2004 mar [Citado 18 de mar 2015]; 9(4):422-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266096>
8. Begum M, Islam MJ, Akhtar MW, Karim S. Evaluation of Delays in Diagnosis and Treatment of Childhood Malignancies in Bangladesh. *Cancer* [Online]. 2016 oct [Citado 18 de mar 2015]; 5(4):192-193. Disponible en: DOI: 10.4103/2278-330X.195343.
9. Saminathan S, Healey J. Making Case for Socioeconomic Determinacy of Survival in Osteosarcoma. *Clinical Orthopedics and Related Research* [Online]. 2013 mar [Citado 18 de mar 2015]; 471(3): 784-791. Disponible en: DOI: 10.1007/s11999-012-2575-1