

Artículo original

doi: 10.35366/115811

Retraso en el diagnóstico de osteosarcoma en adultos:
un factor pronóstico que debemos considerar*Delayed diagnosis of osteosarcoma in adults: a prognostic factor to be considered*

Clara-Altamirano MÁ,* García-Ortega DY,† Álvarez-Cano A,§ Velázquez-Rodríguez S,¶
Lizcano-Suárez AR,|| Rosas-LC,** Uribe-Saloma CE,‡ Martínez-Said H,§§
Villavicencio-Valencia V,¶¶ Cuellar-Hubbe M***

Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

RESUMEN. Introducción: diferentes variables se han asociado con un peor pronóstico de los pacientes con osteosarcoma, destacando el tamaño tumoral, la localización en esqueleto axial y la presencia de metástasis. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto pronóstico del retraso diagnóstico en osteosarcoma en adultos en población mexicana en un centro especializado en sarcomas. **Material y métodos:** estudio de tipo cohorte retrospectiva del 1 de Enero del 2005 al 31 de Diciembre de 2016, se analizaron 96 pacientes mayores de 21 años con diagnóstico de osteosarcoma. **Resultados:** la mediana de tiempo al diagnóstico desde el inicio de síntomas fue de seis meses (rango: 2-36). Esta variable se dicotomizó aplicando el análisis de curva dependiente de operador (ROC) y determinamos un valor de corte mayor a cinco meses con un área bajo la curva (AUC) = 0.93 [IC95% 0.86-0.97], sensibilidad 93.2% y especificidad 94.6%. **Conclusión:** el tiempo hasta el diagnóstico es un factor crítico en la supervivencia de los pacientes

ABSTRACT. Introduction: different variables have been associated with a worse prognosis of patients with osteosarcoma (OS), highlighting tumor size, location in the axial skeleton and the presence of metastases. The objective of this study is to analyze the prognostic impact of diagnostic delay in osteosarcoma in adults in the Mexican population in a center specialized in sarcomas. **Material and methods:** retrospective cohort study from January 1, 2005, to December 31, 2016, 96 patients over 21 years of age with a diagnosis of osteosarcoma were analyzed. **Results:** the median time to diagnosis from the onset of symptoms was six months (range: 2-36). This variable was dichotomized by applying the operator-dependent curve (ROC) analysis and we determined a cut-off value greater than five months, with an area under the curve (AUC) = 0.93 [95% CI 0.86-0.97], sensitivity 93.2% and specificity 94.6%. **Conclusion:** time until diagnosis is a critical factor in the survival of adult patients with osteosarcoma,

Nivel de evidencia: II

* Ortopedista oncólogo. Médico adscrito, Departamento De Piel y Partes Blandas, Instituto Nacional de Cancerología (INCan). México.

† Cirujano oncólogo. Médico adscrito, Departamento De Piel y Partes Blandas, INCan. México.

§ Cirujano oncólogo. Médico adscrito, Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad. Monterrey, Nuevo León, México.

¶ Ortopedista oncóloga, Ortopedista pediatra. Egresada del INCan. México.

|| Ortopedista oncólogo. Médico adscrito al Instituto del Cáncer del Hospital Internacional de Colombia.

** Cirujano ortopedista. Residente del Curso de Alta Especialidad de Ortopedia Oncológica del INCan. México.

‡ Cirujano ortopedista. Hospital Pediátrico de San Juan de Aragón. Ciudad de México.

§§ Subdirector de Cirugía del INCan. México.

¶¶ Cirujano oncólogo. Médico adscrito al Departamento de Piel, Partes Blandas y Tumores Óseos del INCan. México.

*** Cirujano oncólogo. Jefe del Departamento de Piel, Partes Blandas y Tumores Óseos del INCan. México.

Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Clara-Altamirano

E-mail: drmiguelclara@gmail.com

Recibido: 02-11-2023. Aceptado: 18-02-2024.

Citar como: Clara-Altamirano MÁ, García-Ortega DY, Álvarez-Cano A, Velázquez-Rodríguez S, Lizcano-Suárez AR, Rosas-LC, et al. Retraso en el diagnóstico de osteosarcoma en adultos: un factor pronóstico que debemos considerar. Acta Ortop Mex. 2024; 38(3): 164-171. <https://dx.doi.org/10.35366/115811>



adultos con osteosarcoma, destacando su influencia en la progresión de la enfermedad y la aparición de metástasis. La correlación entre el retraso diagnóstico y un pronóstico desfavorable refuerza la necesidad de una evaluación rápida y eficiente en casos sospechosos de osteosarcoma.

Palabras clave: osteosarcoma, retraso en el diagnóstico, supervivencia global, metástasis.

highlighting its influence on disease progression and the appearance of metastasis. The correlation between diagnostic delay and an unfavorable prognosis reinforces the need for rapid and efficient evaluation in suspected cases of osteosarcoma.

Keywords: osteosarcoma, delay in diagnosis, overall survival, metastasis.

Abreviaturas:

AUC = *area under the curve* (área bajo la curva).

HR = *hazard ratio* (cociente de riesgo).

IC95% = intervalo de confianza de 95%.

ROC = *receiver operating characteristic* (característica operativa del receptor).

Introducción

El término osteosarcoma (OS) se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias malignas óseas caracterizadas por la producción de matriz osteoide.^{1,2} Este sarcoma es el más común en niños y adolescentes.^{1,2} Según la literatura, la mayoría de los osteosarcomas en adultos podrían ser secundarios a lesiones óseas preexistentes, como la enfermedad de Paget, osteomielitis o infarto óseo; sin embargo, debido a la baja incidencia de osteosarcomas en pacientes mayores de 21 años, esta afirmación no ha sido confirmada.^{3,4,5,6,7} Como consecuencia, el osteosarcoma en adultos a menudo se diagnostica de forma tardía y en etapas avanzadas, lo que agrava su pronóstico debido a errores y demoras en el tratamiento.⁵

Una explicación común para el aumento de la incidencia del osteosarcoma primario en pacientes jóvenes es el rápido crecimiento óseo, estimulado por altos niveles de hormona del crecimiento, junto con otros factores menos comprendidos, como los nutricionales, metabólicos y genéticos.^{5,6,8} Por ende, los huesos que crecen más rápidamente, como el fémur distal y la tibia proximal, suelen ser los más afectados por el osteosarcoma.^{1,2,9} No obstante, la incidencia de osteosarcoma en adultos no se explica por el desarrollo esquelético, ni por el aumento de la edad poblacional o de la esperanza de vida, lo cual sugiere que el osteosarcoma primario en adultos podría ser una entidad biológica distinta y, por lo tanto, los factores asociados a un mal pronóstico son poco conocidos.⁵

El principal estudio epidemiológico realizado en nuestro país sobre osteosarcoma reporta que en México dicha enfermedad constituye 4.5% de todas las neoplasias y entre 46.6 y 74% de los tumores óseos malignos. La localización más común de estos tumores es alrededor de la rodilla y en el húmero proximal (50-80% de los casos).¹⁰

En México y en otros países en desarrollo, el retraso en el diagnóstico de cáncer es un problema común que impacta negativamente sobre el tratamiento y pronóstico del paciente oncológico. Este retraso no ha sido suficientemente

investigado en el contexto del osteosarcoma en adultos. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo es analizar el impacto pronóstico del retraso diagnóstico en osteosarcoma en adultos en la población mexicana, en un centro especializado en sarcomas.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva. Se analizaron los expedientes de pacientes mayores de 21 años con diagnóstico de osteosarcoma confirmado por estudio histopatológico. Todos los pacientes fueron tratados en nuestra institución durante el período del 1 de Enero de 2005 al 31 de Diciembre de 2016.

Las variables demográficas recopiladas incluyeron edad, sexo, localización del osteosarcoma y subtipo histológico. En cuanto a las variables clínicas, se recabaron datos sobre la etapa clínica según la 8ª Edición del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC),¹¹ el tipo de tratamiento recibido, la presencia de eventos de recurrencia o muerte específica y el intervalo diagnóstico; este último fue definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histopatológico. Todos los pacientes con osteosarcoma fueron evaluados por un equipo multidisciplinario especializado en sarcomas. La confirmación del diagnóstico y la decisión del tratamiento se realizaron de acuerdo con las guías locales e internacionales pertinentes.

La supervivencia global se definió como el tiempo desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento hasta la muerte del paciente o la última valoración y se encuentra expresado en meses. La recurrencia se consideró como la aparición de la enfermedad tras un mínimo de seis meses después del tratamiento, confirmada mediante estudios de imagen y valoración clínica y se reportó como ausente o presente. El período libre de enfermedad se refiere al tiempo transcurrido desde la conclusión del tratamiento primario hasta la confirmación de recurrencia o la última evaluación en caso de no recurrencia y también se midió en meses. El retraso en el diagnóstico fue definido por los autores como el período entre el comienzo de los síntomas y la confirmación histológica del osteosarcoma.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de la base de datos. Todas las variables cuantitativas se some-

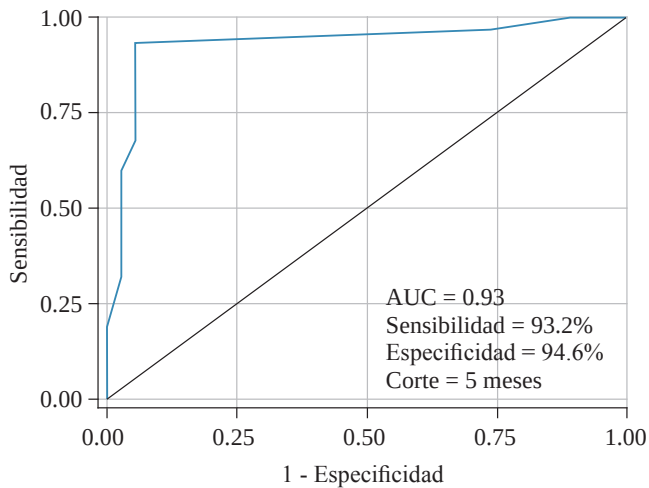


Figura 1: Curva ROC. Tiempo al diagnóstico en osteosarcoma.

tieron a la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar su distribución, la cual resultó no paramétrica; por lo tanto, se presentan como medianas y rangos. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como umbral de significación estadística. Para el análisis de los datos categóricos se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher y, para la comparación de variables cuantitativas, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney.

Para evaluar el impacto del intervalo diagnóstico, se realizó un análisis mediante la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), como se muestra en la [Figura 1](#). Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para calcular el *hazard ratio* (HR) de cada variable estudiada. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se analizaron con la prueba de *Log-Rank*. Todo el análisis estadístico se efectuó utilizando el software STATA/SE versión 17.

Tabla 1: Características demográficas de la cohorte de osteosarcoma agrupadas por el punto de corte.

Característica	Total N = 96 n (%)	≤ 5 meses N = 39 n (%)	> 5 meses N = 57 n (%)	p
Edad, (años)				NS
21-30	50 (52.1)	22 (56.4)	28 (49.1)	
31-40	21 (21.9)	10 (25.6)	11 (19.3)	
41-50	13 (13.5)	3 (7.7)	10 (17.5)	
51-60	7 (7.3)	3 (7.7)	4 (7.0)	
61-70	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.5)	
71-80	3 (3.1)	1 (2.6)	2 (3.5)	
Sexo				NS
Femenino	35 (36.5)	20 (51.3)	15 (26.3)	
Masculino	61 (63.5)	19 (48.7)	42 (73.7)	
Subtipo histológico				0.008
Osteoblástico	64 (66.7)	18 (46.2)	46 (80.7)	
Condroblástico	7 (7.3)	3 (7.7)	4 (7.0)	
Parosteal de bajo grado	6 (6.3)	6 (15.4)	0 (0.0)	
Fibroblástico	5 (5.2)	3 (7.7)	2 (3.5)	
Parosteal indiferenciado	4 (4.2)	2 (5.1)	2 (3.5)	
Telangiectásico	3 (3.1)	2 (5.1)	1 (1.8)	
Células gigantes	3 (3.1)	1 (2.6)	2 (3.5)	
Perióstico	3 (3.1)	3 (7.7)	0 (0.0)	
Células pequeñas	1 (1.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	
Localización				0.001
Esqueleto axial	13 (13.5)	0 (0.0)	13 (22.8)	
Esqueleto apendicular	83 (86.5)	39 (100.0)	44 (77.2)	
Hueso afectado				0.079
Fémur	52 (54.2)	24 (61.5)	28 (49.1)	
Tibia	15 (15.6)	9 (23.1)	6 (10.5)	
Húmero	10 (10.4)	4 (10.3)	6 (10.5)	
Pelvis	10 (10.4)	0 (0.0)	10 (17.5)	
Escápula	3 (3.1)	1 (2.6)	2 (3.5)	
Radio	2 (2.1)	1 (2.6)	1 (1.8)	
Sacro	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.5)	
Columna lumbar	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.5)	
Estadio clínico AJCC				0.001
IB	1 (1.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	
IIA	5 (5.2)	5 (12.8)	0 (0.0)	
IIB	48 (50.0)	25 (64.1)	23 (40.4)	
III	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.5)	
IVA	26 (27.1)	5 (12.8)	21 (36.8)	
IVB	14 (14.6)	3 (7.7)	11 (19.3)	

Tabla 2: Principales características del tratamiento.

Característica	Total N = 96 n (%)	≤ 5 meses N = 39 n (%)	> 5 meses N = 57 n (%)	p
Quimioterapia neoadyuvante				NS
Sí	67 (69.8)	21 (53.8)	46 (80.7)	
No	29 (30.2)	18 (46.2)	11 (19.3)	
Necrosis tumoral (Huvos)				NS
No aplica	42 (43.8)	12 (30.8)	30 (52.6)	
GI	21 (21.9)	6 (15.4)	15 (26.3)	
GII	25 (26.0)	14 (35.9)	11 (19.3)	
GIII	7 (7.3)	6 (15.4)	1 (1.8)	
GIV	1 (1.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	
Cirugía preservadora				0.001
Sí	45 (46.9)	27 (69.2)	18 (31.6)	
No	51 (53.1)	12 (30.8)	39 (68.4)	
Tipo de cirugía				NS
No aplica	22 (22.9)	2 (5.1)	20 (35.1)	
Resección amplia + artroplastia	27 (28.1)	18 (46.2)	9 (15.8)	
Resección amplia	18 (18.8)	10 (25.6)	7 (12.3)	
Amputación	20 (20.8)	6 (15.4)	14 (24.6)	
Desarticulación	8 (8.3)	3 (7.7)	6 (10.5)	
Hemipelvectomía externa	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	

Tabla 3: Principales resultados oncológicos de la cohorte. N = 96.

Característica	n (%)
Metástasis al diagnóstico	
Sí	40 (41.7)
No	56 (58.3)
Metástasis durante el seguimiento	
Sí	31 (32.3)
No	65 (67.7)
Supervivencia global, (meses)*	28 [3-60]
Período libre de enfermedad, (meses)*	25.5 [12-60]
Muerte	
Sí	59 (61.5)
No	37 (38.5)

* Valores expresados en mediana y [rango].

Resultados

Se incluyeron 96 pacientes en el estudio, con una mediana de edad de 30 años (rango: 21-78), de los cuales 35 (36.5%) eran mujeres y 61 (63.5%) hombres. El subtipo histológico más frecuente fue el osteosarcoma convencional de tipo osteoblástico, presente en 63 (66.3%) casos. La localización predominante del osteosarcoma fue en el esqueleto apendicular, con 83 (86.5%) casos, y en el esqueleto axial, con 13 (13.5%). El fémur fue el hueso más afectado, con 52 (54.2%) casos, seguido de la tibia, con 15 (15.6%) y el húmero, con 10 (10.42%). Todos los pacientes con lesiones en el esqueleto axial tuvieron un retraso diagnóstico mayor a cinco meses, lo que podría sugerir que los síntomas clínicos en estas regiones son

ambiguos y no inducen sospecha diagnóstica en una primera consulta médica.

En el momento del diagnóstico, 48 (50%) casos se encontraban en la etapa clínica IIB y 40 (41.7%) en etapa IV, subdivididos en IVA con 26 casos (27.1%) y IVB con 14 (14.6%). Las características demográficas principales de nuestra cohorte se presentan en la [Tabla 1](#).

La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de seis meses (rango: 2-36). Esta variable se dicotomizó usando el análisis de la curva ROC, determinando un valor de corte de cinco meses como óptimo para discriminar entre supervivencia y muerte, con un AUC de 0.93 [IC95%: 0.86-0.97], una sensibilidad de 93.2% y especificidad de 94.6%, como se ilustra en la [Figura 1](#).

El intervalo diagnóstico fue menor a cinco meses en 39 (40.6%) pacientes y mayor a cinco meses en 57 (59.4%). Un total de 67 (69.8%) pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y a 41 de ellos (42.7%) se les realizó cirugía preservadora de extremidad. La quimioterapia se suspendió por toxicidad o progresión de la enfermedad bajo tratamiento en 11 (11.5%) casos. Se efectuó cirugía radical inicialmente en 29 (30.21%) pacientes y 13 (13.5%) se consideraron inoperables o irresecables desde el inicio, ya fuera por el estado avanzado de la enfermedad en seis (6.3%) casos o por rechazo a la cirugía radical en siete (7.3%). Las principales características del tiempo al diagnóstico, estadio clínico y tratamiento se detallan en la [Tabla 2](#).

Cuarenta (41.7%) enfermos presentaron metástasis al momento del diagnóstico y 31 (32.3%) durante el seguimiento. Un total de 59 (61.5%) pacientes fallecieron debido a enfermedad metastásica a distancia. El sitio más común de

metástasis fueron los pulmones, afectando a 42 (43.8%) pacientes. La mediana del período libre de enfermedad (PLE) para los pacientes sometidos a cirugía preservadora de extremidad fue de 25.5 meses (rango: 12-60). La mediana de supervivencia global fue de 28 meses (rango: 3-60). La *Tabla 3* presenta las principales características de las variables de desenlace, mientras que la *Tabla 4* expone el análisis univariado y multivariado basado en factores pronósticos para la mortalidad en pacientes con osteosarcoma. La supervivencia de los pacientes diagnosticados después de cinco meses fue significativamente menor, con $p = 0.001$ (HR = 8.7; IC95%: 10.6-26.9), como se muestra en la *Figura 2*.

Se encontró asociación significativa entre un retraso diagnóstico mayor a cinco meses y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, $p = 0.001$ (HR = 10.4; IC95%: 4.1-26). Además, la presencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico se asoció con mayor riesgo de mortalidad, $p = 0.001$ (HR = 4.28; IC95%: 2.5-7.3), según se detalla en la *Figura 3*.

En nuestra serie, el subtipo histológico más frecuente fue el osteosarcoma convencional de tipo osteoblástico, observado en 64 pacientes (66.7%). Además, en nuestra serie se encontró que el osteosarcoma convencional está asociado con menor mortalidad en comparación con otros subtipos histológicos, $p = 0.001$ (HR = 2.55; IC95%: 1.32-4.93), como se ilustra en la *Figura 4*. El margen quirúrgico, como se ha observado en otros estudios, tiene un impacto pronóstico significativo (*Figura 5*).

Discusión

En la literatura actual, se reconocen varios factores pronósticos desfavorables en osteosarcoma, tales como la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, la respuesta insuficiente a la quimioterapia, los márgenes quirúrgicos

inferiores a 2 mm y la localización en el esqueleto axial (12-14). El retraso en el diagnóstico podría explicar algunas de estas variables, como la presencia de metástasis y el tamaño tumoral en este grupo de pacientes.^{12,13,14,15}

El retraso diagnóstico y las deficiencias en el proceso de atención médica son aspectos significativos en la evolución de diversas neoplasias. En este estudio, se identificó el intervalo diagnóstico superior a cinco meses como un factor pronóstico desfavorable; tan solo dos pacientes diagnosticados después de este tiempo sobrevivieron cinco años tras el diagnóstico, con $p = 0.001$ (HR = 8.7; IC95%: 10.6-26.9). El prolongado período hasta el diagnóstico puede atribuirse a la rareza de la enfermedad, la falta de sospecha clínica, errores diagnósticos y tratamientos iniciales inadecuados fuera de centros especializados en pacientes adultos con osteosarcoma, aspectos que han sido señalados en reportes de otros autores.^{5,6}

Nuestro estudio reveló un alto porcentaje de pacientes ($n = 47$, 41.7%) con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, incrementando considerablemente el riesgo de mortalidad. Por tanto, se considera que la reducción del tiempo hasta el diagnóstico podría disminuir la probabilidad de presentar enfermedad metastásica inicial. Si bien este trabajo es un estudio retrospectivo y no permite realizar afirmaciones definitivas, resaltamos la importancia de priorizar a los pacientes con osteosarcoma en las instituciones de salud.

Además, este estudio subraya el pobre pronóstico de los pacientes con osteosarcoma en el esqueleto axial; los 13 pacientes incluidos en esta categoría en nuestra cohorte habían fallecido antes de los cinco años de seguimiento, con $p = 0.02$ (HR = 4.2; IC95%: 2.4-6). Esto está en concordancia con otros estudios que consideran la localización en el esqueleto axial como un factor pronóstico adverso en osteosarcoma.^{5,6,13} De manera significativa, la ubicación en el esqueleto

Tabla 4: Análisis univariado y multivariado basado en factores pronóstico para mortalidad en pacientes con osteosarcoma.

Variables	n (%)	Análisis univariado Supervivencia a 5 años n (%)	p	Hazard Ratio	Análisis multivariado IC95%	p
Localización						
Axial	13 (13.5)	0 (0.0)	0.002	0.13	0.07-0.26	0.001
Apendicular	83 (86.5)	37 (38.5)				
Tiempo al diagnóstico						
≤ 5 meses	39 (40.6)	35 (36.5)	0.001	20.44	10.66-26.9	0.001
> 5 meses	57 (59.4)	2 (2.1)				
Metástasis al diagnóstico						
Sí	40 (41.7)	4 (4.2)	0.001	4.96	2.83-8.72	0.001
No	56 (58.3)	33 (34.4)				
Cirugía preservadora						
Sí	41 (42.7)	26 (27.1)	0.001	0.27	0.16-0.48	0.001
No	55 (57.3)	11 (11.5)				
Márgenes quirúrgicos						
≤ 2 mm	17 (17.8)	3 (3.1)	0.001	0.34	0.25-0.47	0.001
> 2 mm	49 (51.0)	31 (32.3)				

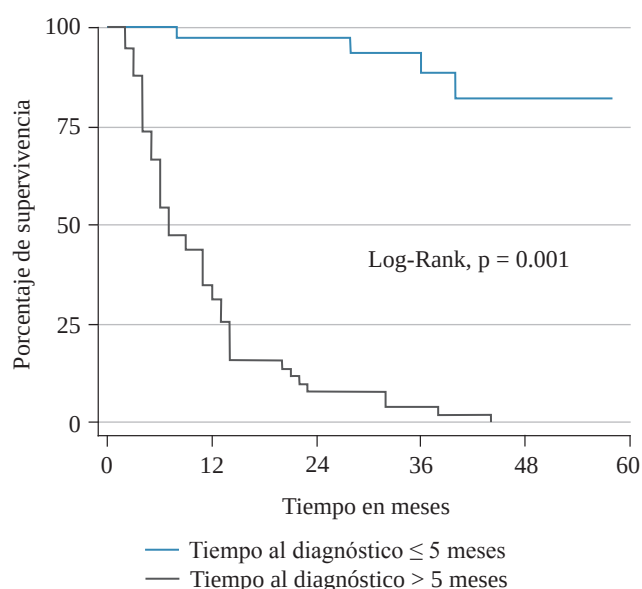


Figura 2: Análisis de Kaplan-Meier en pacientes con osteosarcoma por tiempo al diagnóstico desde el inicio de los síntomas.

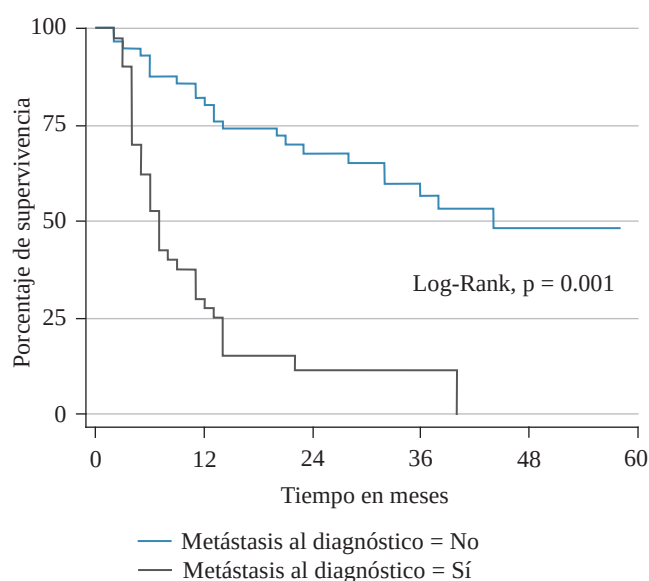


Figura 3: Análisis de Kaplan-Meier en pacientes con osteosarcoma metastásico al momento del diagnóstico.

axial también se correlacionó con la presencia de metástasis al diagnóstico, $p = 0.03$ (HR = 2.3; IC95%: 1.4-3.6).

La respuesta efectiva a la quimioterapia neoadyuvante se ha establecido como uno de los factores pronósticos más determinantes en el osteosarcoma.^{16,17,18,19,20,21,22} De los 96 pacientes evaluados en nuestro estudio, 54 (56.3%) recibieron quimioterapia neoadyuvante, tratamiento reconocido por su importancia para la supervivencia a largo plazo en osteosarcoma.¹⁶ No obstante, su toxicidad es una preocupación significativa, que en nuestro estudio motivó la interrupción del tratamiento en 11 pacientes (11.5%). Además, se observó un porcentaje muy bajo de respuesta adecuada (Huvos III y

IV), identificada únicamente en ocho (8.3%) pacientes. Es relevante destacar que la buena respuesta a la quimioterapia estuvo asociada con un pronóstico mejorado, $p = 0.003$ (HR = 0.12, IC95%: 0.02-0.8).

El número reducido de pacientes aptos para cirugía preservadora de la extremidad se atribuye a factores como el tamaño del tumor, la presencia de múltiples metástasis tanto pulmonares como en otros órganos y el deterioro del estado general de los pacientes.^{12,13,14,17} La resección amplia con reconstrucción mediante artroplastía modular fue el procedimiento quirúrgico más común, realizado en 27 (28.1%) casos. Este abordaje no sólo facilita una recuperación funcional más acelerada, sino que también alinea con las mejores prácticas actuales en el manejo del osteosarcoma.^{21,23,24,25,26}

Con respecto a las localizaciones en el esqueleto apendicular, el fémur distal y la tibia proximal fueron las más frecuentes y se asociaron con un menor riesgo de mortalidad, $p = 0.02$ (HR = 0.041, IC95%: 0.23-0.70). Estas localizaciones también presentaron mayor probabilidad de permitir la cirugía preservadora de la extremidad, $p = 0.008$, y se vincularon con un menor tiempo hasta el diagnóstico, $p = 0.004$. Estos hallazgos subrayan la relevancia de la detección temprana y el manejo quirúrgico adecuado para mejorar los desenlaces en pacientes con osteosarcoma.

De acuerdo con las directrices del grupo de Birmingham, consideramos que los márgenes quirúrgicos microscópicos negativos superiores a dos milímetros, según los informes patológicos,^{8,27} son uno de los factores pronósticos más relevantes en pacientes con osteosarcoma,^{11,22,23,26} $p = 0.001$ (HR = 0.33, IC95%: 0.24-0.45). Se observó una recurrencia local de la enfermedad en tres (3.1%) pacientes, lo cual estuvo significativamente asociado con la presencia de márgenes quirúrgicos positivos ($p = 0.001$), como se muestra en la *Figura 5*.

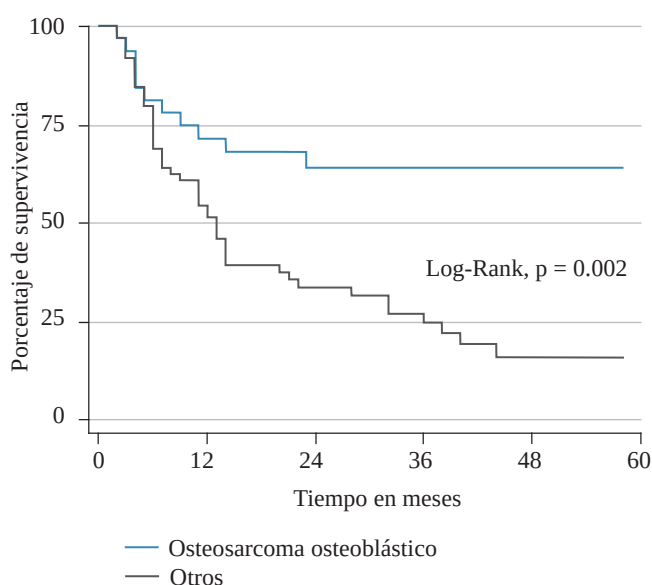


Figura 4: Análisis de Kaplan-Meier en pacientes con osteosarcoma por subtipo histológico.

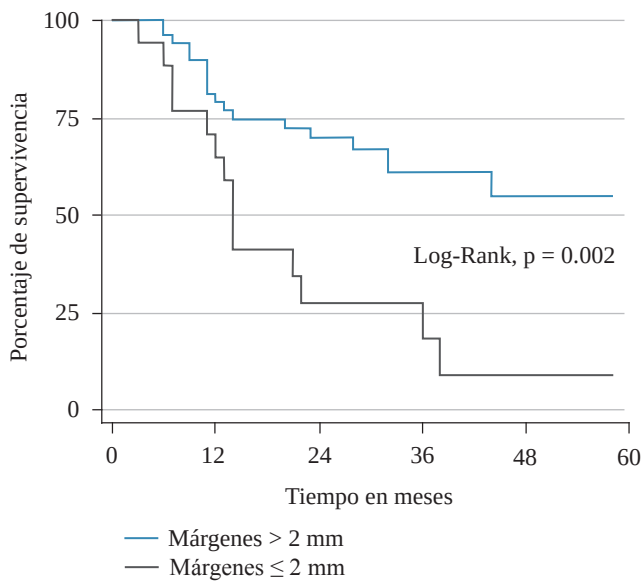


Figura 5: Análisis de Kaplan-Meier en pacientes con osteosarcoma por márgenes quirúrgicos.

Una limitación de nuestro estudio es su diseño retrospectivo, lo que subraya la necesidad de realizar un análisis prospectivo. En futuras cohortes, sería beneficioso recoger directamente variables relacionadas con el retraso en el diagnóstico, como el número de médicos consultados, la cantidad de visitas médicas y la duración de los síntomas antes de la primera consulta médica.

Aunque el osteosarcoma en adultos comparte características de localización y subtipo histológico con el osteosarcoma pediátrico, la supervivencia global es menor en adultos. Un elemento determinante en la atención de nuestros pacientes es el tiempo extendido hasta alcanzar un diagnóstico definitivo. Las barreras actuales en nuestro país para referir pacientes con sarcomas óseos a centros especializados hacen del osteosarcoma una enfermedad poco frecuente, pero devastadora, que representa un desafío significativo para la medicina contemporánea.

En el contexto de estos descubrimientos, instamos a una revisión de las políticas de salud pública para garantizar la accesibilidad y la calidad en la atención oncológica de los pacientes con sarcomas óseos. La integración de programas de educación médica continua que enfatizan la identificación precoz de síntomas y los protocolos de referencia adecuados podrían ser estrategias clave para mejorar los desenlaces clínicos. Nuestra investigación pone de manifiesto la imperiosa necesidad de estudios prospectivos adicionales que consoliden la comprensión del impacto del tiempo de diagnóstico en el osteosarcoma y que contribuyan al desarrollo de intervenciones terapéuticas más efectivas.

Conclusión

Los resultados de nuestro estudio subrayan el tiempo hasta el diagnóstico como un factor crítico en la superviven-

cia de pacientes adultos con osteosarcoma, destacando su influencia en la progresión de la enfermedad y la aparición de metástasis. La correlación entre el retraso diagnóstico y un pronóstico desfavorable refuerza la necesidad de una evaluación rápida y eficiente en casos sospechosos de osteosarcoma. Debería incentivarse la implementación de un sistema de alerta temprana que facilite la pronta derivación a centros especializados para un diagnóstico confirmatorio y manejo adecuado.

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Cancerología de México (IN-Can) por el apoyo brindado para la publicación de este artículo.

Referencias

1. Lindsey BA, Markel JE, Kleiner ES. Osteosarcoma overview. *Rheumatol Ther.* 2017; 4(1): 25-43.
2. Czarnecka AM, Synoradzki K, Firlej W, Bartnik E, Sobczuk P, Fiedorowicz M, et al. Molecular biology of osteosarcoma. *Cancers (Basel).* 2020; 12(8): 2130.
3. Carsi B, Rock MG. Primary osteosarcoma in adults older than 40 years. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 397: 53-61.
4. Jeon DG, Lee SY, Cho WH, Song WS, Park JH. Primary osteosarcoma in patients older than 40 years of age. *J Korean Med Sci.* 2006; 21(4): 715-8.
5. Kumar R, Kumar M, Malhotra K, Patel S. Primary osteosarcoma in the elderly revisited: current concepts in diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(2): 13.
6. Iwata S, Ishii T, Kawai A, Hiruma T, Yonemoto T, Kamoda H, et al. Prognostic factors in elderly osteosarcoma patients: a multi-institutional retrospective study of 86 cases. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(1): 263-8.
7. Nishida Y, Isu K, Ueda T, Nishimoto Y, Tsuchiya H, Wada T, et al. Osteosarcoma in the elderly over 60 years: a multicenter study by the Japanese musculoskeletal oncology group. *J Surg Oncol.* 2009; 100(1): 48-54.
8. Haddox CL, Han G, Anijar L, Binitie O, Letson GD, Bui MM, et al. Osteosarcoma in pediatric patients and young adults: a single institution retrospective review of presentation, therapy, and outcome. *Sarcoma.* 2014; 2014: 402509.
9. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, Laack N. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 Suppl 2: e28352.
10. Rodríguez FJH, Tecualt GR, Amaya ZRA, Atencio CA, Cario MAG, González VR. Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014. [Epidemiologic behavior of osteosarcoma in Mexican population from 2005 to 2014]. *Revista De La Asociación Argentina De Ortopedia Y Traumatología.* 2016; 81(3): 219-26.
11. Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. AJCC cancer staging manual. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL eds. AJCC cancer staging manual. New York: Springer. 2017.
12. Dharanikota A, Arjunan R, Dasappa A. Factors affecting prognosis and survival in extremity osteosarcoma. *Indian J Surg Oncol.* 2021; 12(1): 199-206.
13. Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, Hendifar A, Chawla S, Fedenko A, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma.* 2012; 2012: 704872.
14. Miller BJ, Cram P, Lynch CF, Buckwalter JA. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(13): e89.
15. Simpson E, Brown HL. Understanding osteosarcomas. *JAAPA.* 2018; 31(8): 15-19.

16. Pérez-Bañuelos A, Palomo-Collí MA, Sadowinski-Pine S, Mier-Cabrera M. Disparidades en el cumplimiento de los protocolos de tratamiento en pacientes con osteosarcoma. *Gac Mex Oncol*. 2020; 19(4): 114-20.
17. Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment - Where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(4): 523-32. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.11.006>
18. Zhang Y, He Z, Duan Y, Wang C, Kamar S, Shi X, et al. Does intensified chemotherapy increase survival outcomes of osteosarcoma patients? A meta-analysis. *J Bone Oncol*. 2018; 12: 54-60.
19. Biazzo A, De Paolis M. Multidisciplinary approach to osteosarcoma. *Acta Orthop Belg*. 2016; 82(4): 690-8.
20. Anderson ME. Update on survival in osteosarcoma. *Orthop Clin North Am*. 2016; 47(1): 283-92. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2015.08.022>
21. Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, Kager L. Advances in the management of osteosarcoma. *F1000Res*. 2016; 5: 2767.
22. Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, Lewis VO, Gorlick R. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018; 18(1): 39-50. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2018.1413939>
23. Brookes MJ, Chan CD, Baljer B, Wimalagunaratna S, Crowley TP, Ragbir M, et al. Surgical advances in osteosarcoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3): 388.
24. Li X, Zhang Y, Wan S, Li H, Li D, Xia J, et al. A comparative study between limb-salvage and amputation for treating osteosarcoma. *J Bone Oncol*. 2016; 5(1): 15-21.
25. He X, Gao Z, Xu H, Zhang Z, Fu P. A meta-analysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes. *J Orthop Surg Res*. 2017; 12(1): 5. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-016-0500-0>
26. Jeys LM, Thorne CJ, Parry M, Gaston CLL, Sumathi VP, Grimer JR. A novel system for the surgical staging of primary high-grade osteosarcoma: the birmingham classification. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475(3): 842-50.
27. Han G, Bi WZ, Xu M, Jia JP, Wang Y. Amputation versus limb-salvage surgery in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *World J Surg*. 2016; 40(8): 2016-27.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Localización del estudio: todos los datos fueron obtenidos de la base de datos del Departamento de Piel, Partes Blandas y Tumores Óseos del Instituto Nacional de Cancerología de México.