



## Disparidades en el cumplimiento de los protocolos de tratamiento en pacientes con osteosarcoma

Alfonso Pérez-Bañuelos<sup>1</sup>, Miguel Á. Palomo-Collí<sup>2\*</sup>, Stanislaw Sadowinski-Pine<sup>3</sup>, Mónica Mier-Cabrera<sup>4</sup>, José F. Gaytán-Morales<sup>2</sup> y Luis E. Juárez-Villegas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología, Hospital Infantil Teletón Oncología, Santiago de Querétaro, Qro.; <sup>2</sup>Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; <sup>3</sup>Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México;

<sup>4</sup>Departamento de Oncología, Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapalapa, Edo. Méx. México

### Resumen

**Introducción:** La supervivencia en osteosarcoma (OS) ha mejorado debido a la quimioterapia prequirúrgica y el tratamiento multimodal. La intensidad de dosis es un factor que puede modificar la supervivencia. **Objetivo:** Evaluar la adherencia a los protocolos de tratamiento en OS y la intensidad de dosis en niños. **Métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes con OS del año 2009 al 2014. Se calculó la intensidad de dosis relativa (IDR), dividiendo la dosis de cada uno de los fármacos entre el tiempo comprendido entre el inicio del tratamiento y la cirugía (IDC), posteriormente comparando con la intensidad de dosis planeada. **Resultados:** Treinta y dos pacientes fueron incluidos, 13 recibieron cisplatino (CDDP)/adriamicina (ADR)/metotrexato y 19 CDDP/ADR. La media de IDR fue de  $0.65 \pm 0.21\%$  y el IDC medio de  $19.25 \pm 8.54$  semanas. El 23.5% de los pacientes rechazaron la cirugía. A 23 se les realizó cirugía de control local, el 34.7% de ellos tuvieron buena necrosis ( $\geq 90\%$ ). **Conclusiones:** La intensidad de dosis no es adecuada en este grupo de pacientes; la cual se reporta en protocolos internacionales del 85% o más. En nuestros pacientes la cirugía no se practicó en el tiempo recomendado. Algunos factores identificados en nuestra población que evitan la adherencia al tratamiento fueron: rechazo a la cirugía radical, problemas económicos y sistema de salud sobre poblado.

**Palabras clave:** Quimioterapia. Intensidad de dosis. Osteosarcoma. Niños. Cumplimiento.

### Disparities in compliance of treatment in patients with osteosarcoma

### Abstract

**Introduction:** Long term survival rates in osteosarcoma had improved because of neoadjuvant chemotherapy and multimodal therapy. Dose intensity is a factor than can determine outcome in cancer patients. **Objective:** Evaluate adherence to international osteosarcoma treatment protocols and dose intensity in a pediatric population. **Methods:** We analyzed 34 medical records of pediatric patients with osteosarcoma between the year 2009 and 2014. The relative dose intensity (RDI) was estimated by dividing each drug dose / the time (days) between day 1 of chemotherapy and the surgery. After that we compared it with the planned dose intensity. **Results:** Thirty-two patients were included, 13 of them were treated with cisplatin (CDDP)/adriamycin (ADR)/metotrexate and 19 with CDDP/ADR. The RDI average was  $0.65 \pm 0.21\%$  and the median of time

### Correspondencia:

\*Miguel Á. Palomo-Collí

E-mail: phalomi@hotmail.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-06-2019

Fecha de aceptación: 26-05-2020

DOI: 10.24875/j.gamo.20000310

Disponible en internet: 22-07-2020

Gac Mex Oncol. 2020;19(4):114-120

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

between day 1 of chemotherapy and surgery was  $19.25 \pm 8.54$  weeks. Local control surgery was rejected by 23.5% of patients. Local control surgery was practiced in 23 patients, of which 34.7% reported more than 90% of necrosis. **Conclusions:** Dose intensity is not suitable in this group of patients; which is reported around 85% in international treatment protocols. About surgery, in our patients, it was not practiced on recommended time. Some identified factors in our population that avoid the treatment adherence were: reject to radical surgery, economical issues and overcrowded healthy system.

**Key words:** Chemotherapy. Dose intensity. Osteosarcoma. Children. Compliance.

## Introducción

El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario del hueso más frecuente en pediatría. Con la quimioterapia, dos tercios de los pacientes con OS no metastásico vivirán, lo que implica el éxito de la quimioterapia en la erradicación de micrometástasis. La cirugía es la piedra angular del tratamiento, pero por sí sola no es curativa. Los factores previos al tratamiento que inciden en el resultado son: la localización, el tamaño del tumor primario y la enfermedad metastásica<sup>1-7</sup>.

En 1970 la adriamicina (ADR) y el metotrexato (MTX) son los primeros fármacos que se emplean. El cisplatino (CDDP) y la ifosfamida se añadieron posteriormente, con una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años. Se reconoce que el factor más importante es la cirugía en forma oportuna<sup>4-8</sup>.

Rosen introdujo la quimioterapia preoperatoria para erradicar las micrometástasis, reducir la carga tumoral y evaluar la respuesta histológica a la quimioterapia<sup>3,4</sup>. En pacientes con OS localizado, la respuesta a la quimioterapia preoperatoria fue buena ( $\geq 90\%$  de necrosis) en el 59%. El pronóstico se correlacionó significativamente con la respuesta histológica: la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 68% en los buenos respondedores y del 52% en los malos respondedores ( $p = 0.0001$ )<sup>9</sup>. Después de la quimioterapia neoadyuvante, los factores que influyen en el resultado son la resecabilidad quirúrgica y el grado de necrosis tumoral<sup>10</sup>.

El grupo EURAMOS (*European and American Osteosarcoma Studies*) administra 10 semanas de neoadyuvancia con MAP (MTX, ADR y CDDP)<sup>11</sup>. La quimioterapia preoperatoria se completó en el 94% de los pacientes. En la cirugía definitiva, el 50% de los pacientes tenía al menos un 90% de necrosis<sup>12</sup>.

Bacci sugirió que la dosis de ADR fue el fármaco más importante en el esquema. Posteriormente llegó a la conclusión de que el nivel pico en suero de MTX ha influenciado significativamente el porcentaje de necrosis tumoral<sup>13-15</sup>.

Se han empleado diversos métodos para calcular la intensidad de dosis en los esquemas de quimioterapia.

Longo en 1991 comparó dichos métodos y ofreció una guía de fórmulas matemáticas para el cálculo de la intensidad de dosis<sup>16,17</sup>.

Hryniuk y Bush definieron la importancia de la intensidad de dosis y crearon el concepto de intensidad de dosis, definido en unidad de  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$  del fármaco. Miller en 1990, describió la fórmula:  $(d_1 + d_2 + d_3) / (3 * n_i)$  para calcular individualmente la intensidad de dosis de cada ciclo de quimioterapia. Al comparar ambos métodos en un mismo protocolo, el método de Hryniuk resultó más efectivo en predecir la respuesta al tratamiento<sup>16-18</sup>.

En cuanto al OS, la relación que existe entre la intensidad de dosis con la respuesta histológica y la supervivencia es un tema de discusión. En 1998, Bacci analizó los factores pronósticos de respuesta histológica en pacientes con OS localizado y concluyó que el subtipo histológico condroblástico y los bajos niveles séricos de MTX predicen una mala respuesta histológica; también concluyó que intensificar la quimioterapia neoadyuvante no tiene relación con la respuesta histológica<sup>19-21</sup>.

El COSS (*Cooperative Osteosarcoma Study Group*) no pudo probar que una mayor intensidad de dosis de múltiples fármacos ofreciera mayor SLE. Sin embargo, múltiples estudios han reconocido la relación que existe entre una mayor intensidad de dosis de MTX y la supervivencia en pacientes con OS<sup>22,23</sup>.

## Métodos

Los objetivos en este estudio fueron:

- Identificar la intensidad de dosis de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con diagnóstico de OS.
- Evaluar el cumplimiento de los protocolos de tratamiento empleados en el tratamiento de niños con OS con los protocolos internacionales.

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de los pacientes diagnosticados con OS en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2009 al 2014. Se incluyeron pacientes con OS *de novo*, menores de 18 años, que recibieron tratamiento con quimioterapia

neoadyuvante y que contaran con los datos completos para los fines de los objetivos de este estudio. Se recolectaron y analizaron los datos relacionados con los ciclos de quimioterapia administrados durante la neoadyuvancia (protocolo, número de ciclos y la frecuencia de la administración de los ciclos: semanal o cada 21 días). Se registraron el sexo, la edad, la superficie corporal, la localización del tumor primario y su clasificación (localizado o metastásico), el tipo de cirugía realizado y el porcentaje de necrosis del tumor. Se calcularon las intensidades de dosis de cada fármaco administrado con base en el método de Hryniuk. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 18. Para la descripción de variables cualitativas se emplearon porcentajes y para las variables numéricas se utilizó la media y desviación estándar.

### Tratamiento programado

El tratamiento consistió en cirugía, quimioterapia preoperatoria y postoperatoria. En el hospital se emplearon dos esquemas de quimioterapia que fueron establecidos en relación con el año y la actualización de los protocolos de tratamiento normados por la institución. El esquema de tratamiento con CDDP/ADR empleó las siguientes dosis: CDDP 120 mgm<sup>2</sup>sc y ADR a 75 mgm<sup>2</sup>sc con administración cada 3 semanas (21 días) administradas a las semanas 0, 3, 6 y 9. El esquema MAP empleó CDDP 120 mgm<sup>2</sup>sc y ADR a 75 mgm<sup>2</sup>sc en las semanas 1 y 6, altas dosis de MTX 12 g/m<sup>2</sup>sc con rescates de ácido folínico en las semanas 4, 5, 9 y 10.

### Intensidad de dosis: evaluación del tratamiento recibido

– Intensidad de dosis planeada (IDP):

Dosis total del fármaco de acuerdo con el protocolo de quimioterapia

\_\_\_\_\_

Tiempo definido por el protocolo del inicio del tratamiento hasta el día de la cirugía

– Intensidad de dosis calculada (IDC):

Dosis total del fármaco recibido

\_\_\_\_\_

Tiempo transcurrido del inicio del tratamiento hasta el día de la cirugía

– Intensidad de dosis relativa (IDR):

Intensidad de dosis calculada (IDC)

Intensidad de dosis planeada (IDP)

Unidad de medición: miligramos o gramos/metro cuadrado/semana (mg/m<sup>2</sup>/semana).

El esquema MAP consiste en dos bloques divididos en 10 semanas de tratamiento, la IDP de los fármacos en la neoadyuvancia fue: CDDP 240 mgm<sup>2</sup>, ADR 150 mgm<sup>2</sup> y MTX 48 gm<sup>2</sup>, el tiempo definido para la cirugía fue la semana 11 posterior a 2 bloques de tratamiento (6 ciclos). Las IDP calculadas en semanas fueron: para el CDDP de 24 mgm<sup>2</sup> semanal, para la ADR de 15 mgm<sup>2</sup> semanal y para el MTX 4.8 gm<sup>2</sup> semanal.

En el esquema CDDP/ADR, la IDP fue de 480 mgm<sup>2</sup>/300 mgm<sup>2</sup> respectivamente. El tiempo para la cirugía fue la semana 12 de tratamiento. La IDP para el CDDP fue 40 mgm<sup>2</sup> semanal y para la ADR 25 mgm<sup>2</sup> semanal.

En pacientes que recibieron una cantidad de ciclos diferente a 4 se estimó el tiempo de manera individualizada.

Se consideró cumplimiento del tratamiento si se lograba una intensidad de dosis relativa acumulada igual o mayor al 85% de lo establecido por el protocolo de tratamiento y si la cirugía se realizaba en las semanas establecidas por el protocolo ± una semana (semanas 11 a 12). Se debían de cumplir ambos criterios para esta definición.

### Resultados del estudio

En el periodo de selección se identificaron 34 pacientes. Las características al diagnóstico se describen en la [tabla 1](#).

De los 34 pacientes, 33 recibieron al menos un ciclo de quimioterapia neoadyuvante; las distribuciones de los fármacos empleados se presentan en la [tabla 2](#).

Diecinueve pacientes recibieron neoadyuvancia con CDDP y ADR, siete recibieron 4 ciclos previos a la cirugía de acuerdo con lo planeado. En seis pacientes la cirugía se llevó a cabo antes de completar la quimioterapia planeada: cuatro pacientes recibieron 2 ciclos y dos recibieron 3 ciclos.

A partir del año 2014, se inició el tratamiento con el esquema MAP, donde cinco pacientes recibieron 2 bloques MAP (CDDP/ADR + MTX + MTX).

En los 23 casos que se revisaron para la evaluación solo un paciente reunió el criterio de cumplimiento del protocolo, 22 pacientes no cumplieron los protocolos establecidos, ya que incluyeron más ciclos de quimioterapia de lo establecido o incluyeron fármacos en el protocolo cuando no debían de ser incluidos: cinco recibieron más ciclos de lo planeado. Seis pacientes recibieron MTX en el protocolo que solo incluía CDDP-ADR, cuatro de ellos recibieron un curso y dos

**Tabla 1.** Características de la población de niños con osteosarcoma

Característica	N.º	%
Sexo		
Masculino	22	64.7
Femenino	12	35.3
Edad (años)		
Media	11.5	
Intervalo	(4-17)	
Sitio primario		
Fémur distal	13	38.2
Húmero proximal	9	26.4
Tibia proximal	6	17.7
Fémur proximal	2	5.9
Tibia distal	1	2.9
Maxilar	1	2.9
Peroné proximal	1	2.9
Multicéntrico	1	2.9
Metástasis al diagnóstico		
Pulmón	15	44.1
Sistema nervioso central	0	0
Sin metástasis	19	55.9
Total	34	100

**Tabla 2.** Fármacos empleados en la quimioterapia (QT) neoadyuvante

	N.º	%
CDDP + ADR	19	56%
CDDP + ADR + MTX	14	41%
No recibe QT	1	3%

CDDP: cisplatino; ADR: adriamicina; MTX: metotrexato.

recibieron 2 cursos, como se refleja en la [tabla 3](#) en la parte de IDC. Con respecto al procedimiento quirúrgico solo tres pacientes se operaron en los tiempos establecidos (semanas 11-12), sin embargo solo uno cumplió el criterio de cumplimiento del protocolo. Los tipos de cirugía se describen en la [tabla 4](#).

Las medidas de variación de la intensidad de dosis relativa y el IDC de control local se muestran en la [tabla 5](#).

De los 34 pacientes incluidos, tres fueron excluidos: uno rechazó tratamiento, uno murió por toxicidad (sepsis/mielosupresión) y otro más abandonó tratamiento posterior a un ciclo. Ocho pacientes (23.52%) rechazaron el tratamiento quirúrgico una vez completada la neoadyuvancia, seis de ellos perdieron seguimiento y dos entraron a cuidados paliativos. Los motivos para

explicar dicha situación fueron el rechazo del paciente y/o los familiares a la cirugía radical.

## Discusión

La intensidad de dosis fue inadecuada. El tiempo entre el IDC que se esperaba para pacientes que recibieron MAP de acuerdo con EURAMOS-1 es de 11 semanas, y para los que recibieron CDDP/ADR de 12 semanas. De los 23 pacientes, solamente en dos de ellos se realizó el control local dentro de las primeras 10 semanas, sin embargo, se trata de los pacientes que fueron operados posterior a 2 ciclos CDDP/ADR. De los cinco pacientes que recibieron CDDP/ADR/MTX de acuerdo con EURAMOS-1, el tiempo medio a la cirugía fue de  $14.08 \pm 1.2$  semanas, con un rango de 11 a 17.7 semanas. En los pacientes que recibieron 4 o más cursos de CDDP/ADR, el tiempo medio a la cirugía fue de  $23.21 \pm 1.96$  semanas, con un rango de 15.29 a 43.57 semanas. Los motivos que explican el retraso en la cirugía: el tiempo que se tomó para la planeación quirúrgica, complicaciones infecciosas de la quimioterapia y la renuencia de los pacientes y familiares a la cirugía radical.

La proporción de pacientes que retrasan o abandonan tratamiento por rechazo de la cirugía es alta. Los factores que influyen en el tipo de cirugía que se recomienda son: la edad del paciente, la localización anatómica del tumor, los factores culturales, la experiencia de cirujano, las expectativas del paciente y su familia, los riesgos quirúrgicos tempranos y tardíos, y las limitaciones inherentes a la reconstrucción. La planificación quirúrgica también debe considerar el esquema de la quimioterapia del paciente y coincidir con la recuperación de la médula ósea después del último curso programado de la quimioterapia preoperatoria. Con una planificación preoperatoria cuidadosa, se puede preparar al paciente para disminuir los riesgos intraoperatorios y postoperatorios. Al tener una adecuada coordinación, idealmente, la interrupción de la quimioterapia es breve, y el reinicio de la terapia puede comenzar por lo general dentro de 2 semanas después de la operación<sup>8</sup>.

Es necesario un manejo multidisciplinario para abarcar todos los aspectos que influyen en el tratamiento del OS, en especial en la planeación quirúrgica. La coordinación entre el oncólogo médico y el cirujano es esencial, sin embargo, también es necesaria la intervención del equipo de psicología y de trabajo social.

Debido a la biología del OS, una vez que se completa la quimioterapia neoadyuvante debemos evitar

**Tabla 3.** Intensidad de dosis en neoadyuvancia

Paciente	CDDP			ADR			MTX			Tiempo a la Qx (semanas)	IDR Acumulada
	IDC	IDP	IDR	IDC	IDP	IDR	IDC	IDP	IDR		
1	14.87	24	0.62	9.29	15	0.62	2.85	4.80	0.62	16.14	0.62
2	21.82	24	0.91	13.64	15	0.91	4.36	4.80	0.91	11.00	0.91
3	18.46	24	0.77	11.54	15	0.77	3.69	4.80	0.77	13.00	0.77
4	13.55	24	0.56	8.47	15	0.56	2.71	4.80	0.56	17.71	0.56
5	19.09	24	0.80	11.93	15	0.80	3.82	4.80	0.80	12.57	0.80
6	28.73	40	0.72	17.95	25	0.72	0.00	0	0.00	16.71	0.72
7	19.88	40	0.50	12.43	25	0.50	0.50	0	0.50	24.14	0.50
8	15.07	40	0.38	9.42	25	0.38	0.38	0	0.38	31.86	0.38
9	20.24	40	0.51	12.65	25	0.51	1.01	0	1.01	23.71	0.51
10	27.76	40	0.69	17.36	25	0.69	0.00	0	0.00	17.29	0.69
11	28.47	40	0.71	17.80	25	0.71	0.00	0	0.00	16.86	0.71
12	31.39	40	0.79	19.63	25	0.79	0.00	0	0.00	15.29	0.79
13	10.12	40	0.25	6.33	25	0.25	0.51	0	0.51	23.71	0.25
14	43.09	40	1.08	26.92	25	1.08	0.00	0	0.00	5.57	1.08
15	34.99	40	0.88	21.88	25	0.88	0.00	0	0.00	6.86	0.88
16	20.50	40	0.51	12.80	25	0.51	0.00	0	0.00	11.71	0.51
17	11.20	40	0.28	7.00	25	0.28	0.37	0	0.37	32.14	0.28
18	15.46	40	0.39	9.66	25	0.39	2.06	0	2.06	23.29	0.39
19	32.07	40	0.80	20.04	25	0.80	0.00	0	0.00	18.71	0.80
20	30.21	40	0.76	18.88	25	0.76	0.00	0	0.00	19.86	0.76
21	33.33	40	0.83	20.83	25	0.83	0.00	0	0.00	18.00	0.83
22	31.11	40	0.78	19.44	25	0.78	0.00	0	0.00	23.14	0.78
23	19.28	40	0.48	12.05	25	0.48	0.00	0	0.00	43.57	0.48

CDDP: cisplatino; ADR: adriamicina; MTX: metotrexato; Qx: cirugía; IDC: intensidad de dosis calculada (mg/m<sup>2</sup>/sem); IDP: intensidad de dosis planeada (mg/m<sup>2</sup>/sem); IDR: intensidad de dosis relativa (mg/m<sup>2</sup>/sem).

**Tabla 4.** Tipo de cirugía

	N.º	%
Cirugía de preservación	9	26.5
Amputación	15	44.1
Sin cirugía	10	29.4
– Rechazan	8	
– Abandono	1	
– Muerte	1	

**Tabla 5.** Intensidad de dosis y tiempo a la cirugía de control primario

	Media	Intervalo	DE
IDR acumulada	0.65	(0.25-1.08)	0.21
Tiempo a la cirugía*	19.25	(5.57-43.57)	8.54

\*Tiempo expresado en semanas.

IDR: intensidad de dosis relativa; DE: desviación estándar.

que pase más tiempo del permisible entre el último ciclo y el evento quirúrgico, ya que puede permitir el crecimiento tumoral, y no permitiría estimar de manera adecuada la respuesta a la quimioterapia, lo cual es un factor que puede impactar en la supervivencia<sup>24</sup>.

Encontramos que la intensidad de dosis no es apropiada en este grupo de estudio. Algunos de los factores que identificamos fueron debidos a la saturación de los servicios (falta de espacio físico en las áreas de infusión de quimioterapia), a la decisión del paciente y familiares y a la falta de coordinación entre servicios tratantes y la falta de insumos para realizar el control local (entre ellos podemos mencionar la posibilidad de tener una prótesis disponible al momento de requerirse el control local); aunque como se ha mencionado anteriormente la proporción de pacientes en los que se realiza el salvamento de extremidad es baja, los hallazgos de este estudio permiten detectar problemas y ofrecen una oportunidad de mejora en optimizar la planeación de la cirugía y aprovechar los beneficios de la neoadyuvancia.

Para poder alcanzar tasas de supervivencia como las que se reportan en la literatura mundial es necesaria una mayor integración del equipo multidisciplinario y que exista un buen apego con los protocolos establecidos y la educación del paciente y los familiares. No fue un objetivo en este estudio evaluar los factores relacionados con aspectos socioculturales de la población que se incluyó que pueden contribuir a los resultados de tratamiento. Los estudios para el análisis

retrospectivo de la intensidad de dosis no son fáciles de realizar debido a la variabilidad de las cohortes de pacientes, pero es ideal que se realicen de manera uniforme y con un seguimiento estricto. Un grupo importante de pacientes recibe quimioterapia adicional a lo planeado en la neoadyuvancia.

Los factores que pueden influir en la adherencia al cumplimiento y favorecer las disparidades son múltiples, algunos de ellos relacionados como la fase del desarrollo del paciente, como la adolescencia, que es una época de grandes cambios físicos y de maduración cerebral debe de ser considerada como uno de los más importantes cuando se planea un tratamiento que impactará la calidad de vida y modificará esta etapa del desarrollo. No es sorprendente que esta fase se caracterice por la experimentación con comportamiento tanto constructivo como destructivo. Estudios en muchas áreas de enfermedades crónicas han demostrado que los adolescentes frecuentemente descuidan su cuidado y se rebelan contra las reglas establecidas durante su infancia. Por lo tanto, es de esperar que los adolescentes diagnosticados con una enfermedad potencialmente mortal, como el cáncer, en ocasiones no cumplan con su terapia. El camino que seguir incluye la mejora de la comunicación y la participación total de estos jóvenes en la planificación de su tratamiento, pasando así del cumplimiento a la concordancia. Se deben buscar mejoras adicionales en la medicación, el reconocimiento temprano y el apoyo de problemas familiares o sociales, y el uso de un equipo multidisciplinario específico para adolescentes<sup>25</sup>.

## Conclusiones

A pesar de que empleamos los fármacos que se han descrito en la mayoría de los protocolos internacionales nuestra intensidad de dosis es subóptima con respecto a lo definido en otros protocolos, los tiempos en los que se realiza la cirugía no son los definidos por los protocolos internacionales de tratamiento. Consideramos necesario mejorar la coordinación en el equipo multidisciplinario para lograr el control del sitio primario en los tiempos estimados en los protocolos internacionales de tratamiento. La frecuencia de abandono es alta en nuestra población de estudio, por lo que tendremos que establecer estrategias para favorecer el mejor apego a tratamiento y mejorar nuestra supervivencia global, tratando de enfatizar la aceptación de la enfermedad en los pacientes para poder mejorar las tasas de supervivencia y reflejar un modelo apropiado

de atención en las clínicas de pacientes con tumores óseos.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

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

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

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

1. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115:1531-43.
2. Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;16:15-23.
3. 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.
4. Longhi A, Errani C, De Paolis M, Mercuri M, Bacci G. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(6):423-36.
5. Gorlick R, Bielack S. Osteosarcoma: Biology, diagnosis, treatment, and remaining challenges. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and practice of pediatric oncology*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp.1015.
6. Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamoto T, Kotoura Y, Takada N, Kawaguchi N, et al. Allelotype analysis in osteosarcomas: frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q. *Cancer Res*. 1992;52:2419-23.
7. Gorlick R, Khanna C. Osteosarcoma. *J Bone Miner Res*. 2010;25:683-91.
8. Jaffe N, Bruland OS, Bielack S. Pediatric and adolescent osteosarcoma. New York: Springer; 2009.
9. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer*. 2003;97:3068-75.
10. Huovis A. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
11. A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy [Internet]. ISRCTN registry; 24/08/2004. Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN67613327?q=&filters=conditionCategory:Cancer,recruitmentCountry:Switzerland,recruitmentCountry:Finland&sort=&offset=6&totalResults=7&page=1&pageSize=10&searchType=basic-search>
12. Whelan J, Bielack S, Marina N, Smealand S, Whelan J, Bernstein N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. 2015;26:407-14.

13. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83:1460-70.
14. Delepine N, Delepine G, Bacci G, Rosen G, Desbois JC. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteosarcoma: Analysis of the literature. *Cáncer.* 1996;78:2127-35.
15. Bacci G, Ferrari S, Picci P, Zolezzi C, Gherlinzoni F, Iantorno N, et al. Methotrexate serum concentration and histological response to multiagent primary chemotherapy for osteosarcoma of the limbs. *J Chemother.* 1996;8:472-8.
16. Lewis IJ, Weeden S, Machin D, Stark D, Craft AW. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:4028-37.
17. Longo DL, Duffey PL, DeVita VT Jr, Wesley MN, Hubbard SM, et al. The calculation of actual or received dose intensity: A comparison of published methods. *J Clin Oncol.* 1991;9:2042-51.
18. Miller TP, Dahlberg S, Weick JK, Files JC, Eyre HJ, Pendergrass KB. Unfavorable histologies of non-Hodgkin's lymphoma treated with ProMA-CE-CytaBOM: A groupwide Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1990;8:1951-8.
19. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1984;2:1281-8.
20. Hryniuk W, Frei E III, Wright FA. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose-intensity. *J Clin Oncol.* 1998;16:3137-47.
21. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, Bertoni F, Picci P, Mercuri M, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: Study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol.* 1998;16:658-63.
22. Bacci G, Forni C, Ferrari S, Longhi A, Bertoni F, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: Intensification of preoperative treatment does not increase the rate of good histologic response to the primary tumor or improve the final outcome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:845-53.
23. Lingling S, Yingjun L, Hengyuan Li, Jian Z, Binghao L, Zhaoming Y. Analysis of chemotherapy dosage and dosage intensity and survival outcomes of high-grade osteosarcoma patients younger than 40 years. *Clinical Therapeutics.* 2014;36:567-78.
24. Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. *Cancer.* 1985; 56:1515-21.
25. Windebank KP, Spinetta JJ. Do as I say or die: Compliance in adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(5 Suppl):1099-100.