



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**VALOR DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y TOMOGRAFÍA EN
PREDICCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL OSTEOSARCOMA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS**

2010-2016

PRESENTADA POR

JUAN MANUEL LÓPEZ AGUILAR

ASESOR

DORIS MEDINA ESCOBAR

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA**

LIMA – PERÚ

2017



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**VALOR DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y TOMOGRAFÍA EN
PREDICCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL OSTEOSARCOMA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
2010-2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
JUAN MANUEL LÓPEZ AGUILAR**

**ASESORA
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

LIMA, PERÚ

2017

ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	01
1.2 Formulación del problema	03
1.3 Objetivos	03
1.3.1 Objetivo general	03
1.3.2 Objetivos específicos	03
1.4 Justificación	04
1.4.1 Importancia	04
1.4.2 Viabilidad	06
1.5 Limitaciones	06
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	07
2.2 Bases teóricas	14
2.3 Definición de términos básicos	26
CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	28
3.2 Variables y su operacionalización	28
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	30
4.2 Diseño muestral	30
4.3 Procedimiento de recolección de datos	30
4.4 Procesamiento y análisis de datos	31
4.5 Aspectos éticos	32
CRONOGRAMA	33
FUENTES DE INFORMACIÓN	34
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	43
2. Instrumentos de recolección de datos	44

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El osteosarcoma es el segundo tumor maligno primario de hueso más frecuente después del mieloma múltiple, representa aproximadamente el 20% de todos los sarcomas óseos. La cifra puede alcanzar entre 560 niños y adolescentes anualmente, afectados por esta enfermedad, según estadísticas obtenidas en los Estados Unidos de Norteamérica. En el Perú no existe una revisión similar a los datos a nivel mundial.

Los pacientes que pasan por la segunda década de vida son los que tiene más probabilidad de desarrollar esta enfermedad, se puede ver una ligera incidencia en el sexo masculino con respecto al femenino en una relación de 1,3 a 1, puede presentarse en cualquier estructura ósea del organismo, pero ser más constantes en el esqueleto apendicular y en el 50% de estas lesiones se localizan en las zonas metafisiarias distales del fémur.

El cuadro clínico se puede presentar con dolor en la zona afectada de comienzo insidioso, paulatinamente aumenta en el tiempo y llega a ser intenso sobre todo en la noche y al momento del reposo. Mientras avanza la enfermedad se aprecia un incremento de volumen de la zona afectada, consistencia dura y adherida a planos profundos, cuando la enfermedad avanza se detecta anemia, astenia, anorexia entre otros síntomas y signos generales. Los lugares de más alta frecuencia de aparición de metástasis son los pulmones y huesos.

La expectativa de vida de los pacientes con osteosarcoma está relacionada con el pronto diagnóstico, el tipo histológico que se puede presentar y los métodos de tratamiento que pudieran ser empleados en el paciente.

Cuando se logra detectar el osteosarcoma en el paciente, tiene que ser evaluado por todo un equipo multidisciplinario quienes están conformados por oncólogo médico, traumatólogo especializado en este tipo de tumores y el radiólogo oncólogo para que se pueda encontrar estrategias individuales de manejo para cada paciente.

Cercano al 85% de los osteosarcomas son de tipo primario y estos, a su vez, dividen de acuerdo al comportamiento clínico que presentan, a las características radiológicas y al tipo histológico, es así como pueden ser intramedulares (convencional, telangectásico, bajo grado y de célula pequeñas) y de superficie (paraostal, periostal y alto grado).

Es conocido que pese a la tecnología que se cuenta no se logra encontrar los factores pronósticos como en otro tipo de neoplasias, y a su vez nos ayuden en estudiar a los pacientes al momento del diagnóstico y en la toma de decisiones. La búsqueda de necrosis del tumor que produce la quimioterapia es uno de los principales factores que tiene mayor relevancia, por eso se trata de buscar herramientas que nos permitan encontrarlo antes de la cirugía. La tomografía y la resonancia magnética son tecnologías nuevas que ayudan en determinar el porcentaje de necrosis tras la respuesta al tratamiento y además el pronóstico en la mayoría de pacientes con sarcomas óseos, quienes reciben tratamiento como la quimioterapia neoadyuvante. Al realizar este tipo de estudios donde se puedan usar la tomografía y resonancia magnética como métodos diagnósticos ayudará a

tener datos válidos y extrapolables, para ayudar a diagnosticar a pacientes con osteosarcoma que no tiene pronósticos tan favorables.

No existen estudios similares en el Perú donde valoran la resonancia magnética y la tomografía en la predicción del tipo histológico de los osteosarcomas.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuál es el valor de la resonancia magnética y la tomografía en la predicción del tipo histológico del osteosarcoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2010-2016?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Conocer el valor de la resonancia magnética y la tomografía en la predicción del tipo histológico del osteosarcoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2010-2016.

1.3.2 Objetivo específicos

Establecer las características radiológicas de la resonancia magnética y la tomografía para diferenciar el tipo histológico del osteosarcoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Comparar los tipos histológicos de osteosarcoma que tienen mejor correlación radiológica en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Indicar el grupo etario de presentación inicial de osteosarcoma que tienen mejor correlación radiológica en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Precisar la frecuencia de correlación radiológica e histológica del osteosarcoma paraostal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Establecer el tipo histológico de osteosarcoma que presenta metástasis al momento del diagnóstico inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La investigación beneficiará a los radiólogos generales y patólogos. El estudio a través de la caracterización de los hallazgos imagenológicos contribuirá para el conocimiento de las formas de presentación con la correlación histológica.

El trabajo aportará datos para diseños alternativos de investigaciones ulteriores; por ejemplo, para una investigación de multivariantes en la caracterización de hallazgos tomográficos o por resonancia magnética.

Con el conocimiento de los hallazgos de la presente investigación se dará aporte a la institución para desarrollar una base de datos de los principales tipos histológicos de osteosarcoma.

El trabajo ayudará a caracterizar las lesiones a través de los hallazgos imagenológicos y con esto a los radiólogos a interpretar las imágenes y a su vez dar aporte a la ciudadanía para tener diagnósticos con mayor precisión.

Estos datos encontrados tienen que ser prioridad en nuestro país ya que se tiene conocimiento que mayormente afecta a la población pediátrica y que en estadios tempranos de la enfermedad la tasa de supervivencia se puede prolongar.

Los pacientes serán beneficiados con los datos encontrados ya que gracias a esto podemos tener una base histórica y una correlación clínico-patológica.

Este estudio tiene que ayudar a disminuir costo ya que el paciente deberá tener un estudio ideal y no gastar en exámenes complementarios adicionales además de conseguir que el paciente tenga un tratamiento oportuno gracias a la visualización de las imágenes y a la identificación de la enfermedad.

El no realizar el estudio conlleva a que no se tenga datos reales acerca de esta enfermedad en nuestro país, y a la vez tener dificultad para datos estadísticos y población afectada como sucede en los países del primer mundo.

Estos datos se utilizarán para dar a conocer a los grupos multidisciplinarios de trabajo de esta enfermedad y ellos a su vez evaluar la realidad que tenemos en la actualidad y definir mejores tratamientos.

Para compartir la información y los hallazgos que encontramos en nuestro estudio se realizará mediante las páginas web de las instituciones reconocidas en nuestro país y a través de las revistas científicas relacionadas con la oncología ya sea en el Perú como en el extranjero.

1.4.2 Viabilidad

El estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios. Existe una buena oportunidad en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para la investigación.

En el Instituto, el jefe institucional y demás autoridades tienen una actitud favorable hacia la investigación, por lo que debe contarse con la autorización de los permisos a solicitar, tal como el acceso historias clínicas que tienen el privilegio de la reserva. Además, el investigador tiene contacto directo con los radiólogos y patólogos, para las consultas correspondientes.

El investigador está motivado para publicar el artículo correspondiente en la revista de la Sociedad Peruana de Radiología. Finalmente, el presupuesto de la investigación es accesible a los recursos personales del graduando.

1.5 Limitaciones

La validez de este trabajo está limitada a los pacientes que tienen acceso al Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas.

También hay limitaciones bibliográficas, pues las investigaciones nacionales son escasas.

Limitación en la recolección de datos, debido a que muchas imágenes no se encuentran en el archivo histórico de la institución.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El 2009, se realizó una actualización del osteosarcoma en el Hospital Italiano de Buenos Aires, donde se menciona que la radiografía en es estudio inicial con las características radiográficas que se pueden evidenciar como lesiones líticas asociado a tumor. El estudio de resonancia magnética tiene que ser posterior sobre todo para delimitar adecuadamente la lesión y para realizar la planificación quirúrgica.¹

El 2012, se hizo un artículo de revisión donde se incluyó múltiples estudios de investigación de años anteriores, estableciendo que la resonancia magnética ayuda a determinar el área de necrosis tumoral posterior al tratamiento neoadyuvante y concluyeron que la resonancia es la herramienta ideal para la estimación del área de necrosis tumoral en paciente tratados y este ayuda en el pronóstico del paciente.²

En el 2012, en una revisión de tema donde se incluyó casos clínicos y patológicos además de evaluar las distintas fases del osteosarcoma para poder evaluar la importancia del radiólogo en la lectura de esta patología y se concluyó que el radiólogo es imprescindible en cada fase de la enfermedad así como el trabajo en conjunto con el equipo multidisciplinario para tener una correcta actuación y toma de decisiones.³

El 2015, en un informe de caso, se menciona que la tomografía axial computadorizada, es importante porque se puede determinar la extensión de la enfermedad en la médula ósea. La resonancia magnética es tan igual o más efectiva que el estudio tomográfico para realizar la determinación de la extensión del tumor. Esto consiste en poder evidenciar edema peritumoral, zonas de necrosis y licuefacción. Las aéreas que contienen cartílago son más fáciles de distinguir con el uso de gadolinio.⁴

En el 2010, en un informe, se menciona que tanto el osteosarcoma convencional y sus variantes como el osteosarcoma secundario en la anatomía patológica son indistinguibles y ahí ayudan los estudios de imágenes donde se va a apreciar características radiográficas típicas como es en el caso del osteosarcoma convencional que se va a ver un masa de patrón destructivo y lesiones líticas múltiples en las aéreas afectadas en cambio en el osteosarcoma secundario se evidencia sobre una lesión ya existente como la enfermedad de Paget.⁵

En el 2009, en una revisión, se menciona que los osteosarcomas telangiectásicos son neoplasias malignas de patrón destructivo donde, además, se pueden ver áreas necróticas y sangrado interno con afectación de las partes blandas y presencia de niveles liquido-liquido. El estudio tomográfico es ideal para demostrar la parte interna de la lesión; el de resonancia magnética por su alta resolución de contraste puede caracterizar mejor la lesión en lo que se refiere a extensión tumoral con adecuada visualización de los niveles líquidos. Y estos

hallazgos son importantes para el radiólogo que sirve para diferenciar este tipo de osteosarcoma de lesiones benignas como el quiste óseo aneurismático.⁶

En el 2008, un reporte menciona que el estudio de resonancia se debe utilizar para poder realizar la evaluación y estadificación local de los osteosarcomas; su resolución de contraste permite determinar la extensión del tumor en los tejidos blandos y médula ósea. Esta investigación, además, sirve para evaluar la extensión del tumor extraóseo, la relación con la articulación, con el paquete muscular y con el complejo neurovascular. También ayuda en la identificación de la *skip* metástasis sobre todo porque es importante para el pronóstico del paciente ya que esto determina una menor tasa de supervivencia a cinco años que para aquellos que no lo hacen.⁷

En el 2012, en una revisión, se menciona que el osteosarcoma extraesquelético es una neoplasia mesenquimal rara, histológicamente similar a la primaria del hueso. Pero existen diferencias en cuanto a su forma de presentación, edad, imágenes, pronóstico y manejo. Esta lesión se presenta en edad aproximada adulta mayor y la lesión generalmente es en las partes blandas ubicada en el muslo. En el estudio de imágenes no tiene un patrón característico. Cuando se logra evidenciar matriz osteoide mejora el diagnóstico, aunque solo se observa en el 50%. Las metástasis que se muestran muchas veces no presentan la mineralización como en el tumor primario. El pronóstico global es pobre, con recurrencia y metástasis locales que ocurre hasta en el 90% de los casos.⁸

En el 2009, en un reporte de caso, se menciona que las lesiones osteolíticas puras no son características de un tipo de osteosarcoma sino que el diagnóstico diferencial es amplio en relación a sus variantes, además de corresponder a lesión de tipo no formadores de material osteoide como los tumores fibrohistiocíticos o lesiones benignas como son quiste óseo aneurismático o tumor de células gigantes del hueso. En los estudios de resonancia magnética reflejan característica importante para diferenciarlos como la alta intensidad de señal en lesiones cartilaginosas, lesiones de baja intensidad de señal en tejidos fibrosos, estas características van a depender del grado de reacción osteoblástica.⁹

En el 2004, en una investigación de tipo retrospectivo multiinstitucional que incluyo como población de estudio 155 pacientes, la investigación determino la eficacia de la resonancia magnética para detectar metástasis no continuas y evaluar el pronóstico de estos pacientes tratados, concluyo que a pesar de los avances del tratamiento en los pacientes que tiene osteosarcoma cuando presenta metástasis al momento del diagnóstico continúan teniendo mal pronostico.¹⁰

En el 2004, en una investigación de tipo retrospectivo que incluyo como población de estudio 1,765 participantes concluyeron que las metástasis óseas regionales síncronos son raras en el osteosarcoma, y la detección preoperatoria se basa en imágenes de diagnóstico apropiado. La terapia multimodal agresiva mantiene la promesa de lograr una supervivencia prolongada, sobre todo en pacientes en los que estas metástasis se producen dentro del mismo hueso como la lesión primaria y cuyos tumores responden bien a la quimioterapia.¹¹

En el 2007, en una investigación de tipo prospectivo multicéntrico que incluyó como población de estudio 46 participantes, la investigación determinó que tanto el FDG- PET y CIMs fueron eficaces en la detección de tumores primarios, mientras que la TC era más confiable que la FDG - PET en la representación de metástasis pulmonares. Y el trabajo concluyó que en la estadificación del sarcoma pediátrico, el PET-FDG representa una importante información adicional y tiene un impacto relevante en la planificación del tratamiento cuando se analizan en conjunto con el CIMs.¹²

En el 2006, realizó una evaluación de casos de 5572 entre niños y adolescentes diagnosticados con tumores óseos malignos antes de los 20 años donde determinó que la incidencia de aparición fue similar para niños y niñas de 0-14 años. Entre los adolescentes de 15-19 años, los varones tuvieron mayor incidencia. Entre los niños, el osteosarcoma representó el 51% de los registros y el sarcoma de Ewing de 41%. Entre los adolescentes, el 55% de los registros fueron el osteosarcoma y el 28% sarcoma de Ewing. Tanto los tumores tuvieron su mayor incidencia en la infancia tardía o adolescencia temprana. Las estimaciones de supervivencia de cinco años para los pacientes fueron de 59% y 51% entre los niños y adolescentes con osteosarcoma y el 62% y el 30% entre los niños y adolescentes con sarcoma de Ewing.¹³

En el 2015, en una investigación de tipo multicéntrico que incluyó como población de estudio 232 pacientes, la investigación determinó que el estudio histológico del osteosarcoma en pacientes mayores de 40 años es diferente en relación a los pacientes niños y adolescentes, existe una alta incidencia de aparición en las

regiones axiales, patrones de presentación osteolíticas y las características radiográficas son mixtas, además de la alta frecuencia de los subtipos histológicos inusuales y de mal pronóstico. Contrariamente a pacientes de edad avanzada occidentales con osteosarcoma, no había enfermedad de Paget en este estudio, lo que puede resultar en una menor incidencia de osteosarcoma secundario.¹⁴

El 2009, en la investigación de tipo retrospectivo, multicéntrico, de diseño no experimental, que incluyó como población de muestra 12 pacientes, la investigación determinó que existen pacientes que tuvieron osteosarcoma secundario, sin asociación con la enfermedad de Paget. Los lugares que presentaron la enfermedad son los miembros y tronco, la supervivencia fue global y del 42,8 % y la supervivencia libre de enfermedad fue del 40,8 % a los cinco años en el grupo de alto grado. Y el trabajo concluyó que pacientes mayores de 60 años con enfermedad y que al momento del diagnóstico presenten lesión axial y metástasis tienen un mal pronóstico.¹⁵

En el 2008, en la investigación de tipo retrospectivo de diseño no experimental, que incluyó como población de muestra 43 pacientes, donde concluyó que los pacientes mayores de 65 años con osteosarcoma tienen un peor pronóstico en comparación con los pacientes más jóvenes. Este grupo de mayor edad se caracteriza por un lapso de tiempo más largo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico y los casos de metástasis en el momento del diagnóstico.¹⁶

En el 2006, en la investigación de tipo retrospectivo que incluyó como población de 54 participantes donde se concluyó que incluso en la era moderna de la tomografía, solo existe una correlación muy aproximada entre la tomografía y el número de lesiones identificadas en la toracotomía. En más de un tercio de toracotomías en nuestra serie, las metástasis se han perdido por cualquier táctica, además de palpación manual del pulmón durante la toracotomía abierta. Procedimientos de acceso mínimo no debe ser el enfoque de elección si el objetivo es la resección de las metástasis pulmonares en el osteosarcoma.¹⁷

En el 2006, en una investigación de tipo retrospectivo que incluyó como población a 14 participantes, donde se concluyó que el grado histológico predice el comportamiento clínico de los pacientes con osteosarcoma, la resección completa del tumor es el tratamiento indicado e indispensable para determinar el subtipo del tumor, mientras que la quimioterapia no está indicada en el tratamiento del osteosarcoma paraostal.¹⁸

En el 2011, en la investigación de tipo retrospectivo que tiene como población objetivo de 32 pacientes donde determinó que la tasa de supervivencia global a los 10 años fue del 84 %. La supervivencia no fue influenciada por el uso de la quimioterapia. El trabajo concluyó que el osteosarcoma perióstico es una variante rara del osteosarcoma, el tratamiento ideal es el quirúrgico y que el tratamiento complementario con quimioterapia no mejora la supervivencia.¹⁹

En el 2014, en la investigación de tipo retrospectivo que tiene como población objetivo 53 participantes donde se concluye que para los pacientes que cursan con osteosarcoma extraesquelético, la tasa de supervivencia libre de eventos a tres años fue mayor para los pacientes con tumores superficiales y los márgenes negativos en la resección. La radiación y el tratamiento de quimioterapia no se asociaron con una menor incidencia de muerte por enfermedad o una supervivencia libre de enfermedad.²⁰

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Bases clínicas del osteosarcoma

El osteosarcoma: epidemiología, patogenia, clínica, diagnóstico, e histología: El osteosarcoma es la neoplasia maligna primaria ósea caracterizado por generación de trabéculas óseas inmaduras gracias a la infiltración de las células neoplásicas malignas. Son neoplasias malignas de rara aparición.²¹ Cercano entre 750 a 900 nuevos casos son diagnosticados cada año en el principal país referente como es Estados Unidos, donde 400 fluctúan entre niños y adolescentes menores de 20 años de edad.²² Pese de ser una neoplasia rara, es la mas común en niños y adolescentes, y el quinto cáncer entre los adolescentes y los adultos jóvenes de 15 a 19.²³

La supervivencia ha mejorado gracias a la quimioterapia. Antes del uso de este, entre el 80 a 90 por ciento de pacientes con osteosarcoma lograban presentar metástasis, pese a tener control local del tumor; sin embargo, se veía alta tasa de mortalidad por la neoplasia. Se ha demostrado que la

mayoría de los pacientes tenían enfermedad metastásica subclínica al momento del diagnóstico, incluso en ausencia de metástasis clínicos manifiestos.²⁴

Gracias a la quimioterapia se logra bajar los depósitos de material osteoide si este se logra iniciar en el paciente que tenga cantidades bajas de carga de enfermedad. Como resultado de estos hallazgos, la mayoría de pacientes con este tipo de neoplasia maligna son iniciados con tratamiento de quimioterapia adyuvante, antes de pasar a la cirugía. Con este tipo de terapia multimodal, por lo menos dos tercios de pacientes con enfermedad en la extremidad y no presentan metástasis podrán ser supervivientes a largo plazo, hasta el 50 por ciento de aquellos con metástasis pulmonar limitada pueden ser curados y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo puede esperar en aproximadamente el 25 por ciento de todos los pacientes que se presentan enfermedad metastásica extensa.²⁵

Epidemiología: El osteosarcoma es un tumor maligno raro; representa el uno por ciento de todos los cánceres diagnosticados anualmente en América. A diferencia del sarcoma de Ewing, que es muy raro en la edad adulta mayor, además existe una distribución bimodal de edad de incidencia del osteosarcoma, con picos en la adolescencia temprana y en adultos mayores de 65.²⁶ Entre estos existen diferencias en relación a la localización y a la supervivencia de acuerdo a la edad de presentación.

En los niños, el osteosarcoma representa el 3% de los tumores en esa edad, pero es el tumor óseo maligno más común, en adolescentes tempranos es el 56% de todos los cánceres óseos.²⁶

Lo que se ha visto que es más común en niños que en niñas y mayor en raza negra, pero las razones no están esclarecidas.²⁷ En cambio en los adultos son mayoritariamente secundarios sobre todo a transformaciones por la enfermedad de Paget, sobre estructuras óseas irradiadas o infartos óseos u otra lesión benigna

Factores de riesgo y patogenia: Los osteosarcomas en los niños son esporádicos, pero existe una pequeña minoría que tiene predisposición hereditaria. En cambio, en el adulto mayor es más por una transformación maligna o como una segunda neoplasia.

Existen varios factores que fueron identificados.²⁸

La radiación previa: El segundo cáncer primario maligno óseo en el osteosarcoma el cual se presenta 20 años después de recibir terapia de radiación para un cáncer principalmente en la infancia.²⁹ El lapso entre la exposición a la irradiación y el inicio de un osteosarcoma secundario en promedio es de 12 a 16 años, el tiempo es más estrecho en los paciente infantiles supervivientes de cáncer.³⁰ Quienes recibieron terapia alquilante tiene una alta incidencia además potencian el efecto de la irradiación anterior.³¹

Enfermedad de Payet: La enfermedad de Payet está asociada a casos de osteosarcoma en pacientes mayores de 40 años de edad.³² El cual es caracterizado por recambio óseo acelerado. El desarrollo de osteosarcoma se ve en enfermedades con mayor tiempo de presentación, pero no se relaciona con la magnitud de compromiso esquelético. El pronóstico es malo y la afectación ósea múltiple es común.³³ El agente causal de la enfermedad de Paget es poco conocida, pero se dice que algunos factores genéticos pueden estar en la patogénia. El cromosoma 18 podría estar en relación con este conocimiento de la enfermedad. Existe una mutación en el gen en el cromosoma 5q35 SQSTM1 que ha sido identificado en la enfermedad de Paget, así como osteosarcomas pagéticas.³⁴

Además de la enfermedad de Paget, se conoce de otras lesiones óseas benignas que tiene un mayor riesgo de degeneración maligna a un tumor óseo primario. Estos incluyen la osteomielitis crónica, displasia fibrosa, sitios de infartos óseos y tumores óseos benignos.

También hay informes en la proximidad de los sitios de implantes metálicos, pero no se ha establecido una relación causal definitiva, y esto solo puede ser coincidencia.

Existen pacientes con osteosarcoma, sobre todo niños, que pueden tener predisposición genética. Se conoce que las mutaciones podrían estar en

relación con los genes RB1 (gen asociado al retinoblastoma) y TP53 (el gen asociado con el síndrome de Li-Fraumeni).

La anomalía genética que se encuentra asociada con las formas hereditarias de retinoblastoma son más propensos a desarrollar segundos tumores primarios, de los cuales el 60 por ciento son sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas. El riesgo que se puede presentar para la aparición del sarcoma óseo no sólo es dentro de los campos irradiados, también en los huesos adyacentes.³⁵ Existen pacientes con tipo esporádico de retinoblastoma que tienen menor riesgo en comparación con los pacientes con enfermedad hereditaria.³⁶

El síndrome de Li-Fraumeni es un cáncer familiar donde los miembros de la familia que se encuentra afectados pueden desarrollar diversos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, tejido blando, la corteza suprarrenal y los tumores cerebrales, leucemias y osteosarcomas.³⁷

Cabe mencionar que el número de pacientes con osteosarcoma que puedan ser consecuencia del síndrome de Li-Fraumeni es pequeño.³⁸

Aparte del retinoblastoma hereditario y el síndrome de Li-Fraumeni, existen condiciones genéticas diferentes que tienen con predisposición conocida a osteosarcoma como el síndrome de Rothmund-Thomson y Bloom - Werner.

Síndrome de Rothmund-Thomson es una enfermedad autosómica recesiva donde se presenta alteraciones cutáneas como atrofia, telangiectasias e incremento de la pigmentación, además de otras alteraciones como escaso cabello, cataratas, estatura pequeña, anomalías esqueléticas, y un aumento significativo del riesgo de osteosarcoma.³⁷ Estos tumores pueden desarrollarse a una edad corta en relación a la población general.

Otros miembros de la familia de genes RecQ están mutados en el síndrome de Bloom y síndrome de Werner, dos enfermedades con características clínicas superpuestas, incluyendo una predisposición a desarrollar osteosarcoma.³⁹ Es importante la historia clínica familiar debido a la elevada asociación con estos síndromes.⁴⁰

Patogenia molecular: La causa de aparición del osteosarcoma no está definida, solo se sabe que la relación entre el crecimiento rápido del hueso y el desarrollo de osteosarcoma por lo que se sugiere lo siguiente:

El pico de la meseta en la incidencia de osteosarcoma se inicia durante el crecimiento de la adolescencia.

Esta lesión aparece con más frecuencia en lugares donde existe mayor incremento de longitud y tamaño del hueso por eso se puede producir en las regiones metafisiarias de los huesos largos.

En las niñas el osteosarcomas ocurre a edad más temprana, por lo que puede corresponder a edad ósea más avanzada.

Gracias a estos enunciados es que se ha podido correlacionar el crecimiento normal óseo y las áreas que son susceptibles a los agentes oncogénicos, errores mitóticos, que pueden desarrollar la transformación neoplásica.⁴¹ Sin embargo, existen estudios que no encontraron un patrón uniforme.⁴²

Presentación clínica: Los síntomas se presentan con dolor localizado de varios meses de evolución donde puede comenzar después de la aparición de una lesión, y puede aumentar o disminuir con el tiempo. Los síntomas como fiebre, pérdida de peso y malestar general están ausentes. En la exploración física el hallazgo más usual es una masa de tejido blando, grande y sensible a la palpación. Los osteosarcomas frecuentemente se presentan en la región metafisiaria de las estructuras óseas largas. Los sitios más comunes de compromiso son el fémur distal, tibia proximal, el húmero proximal, fémur proximal y media, y otros huesos.⁴³

El examen de laboratorio generalmente es negativo salvo la aparición de marcadores elevados de fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y velocidad de sedimentación globular. Los niveles elevados de laboratorio no se correlacionan con el grado de malignidad de la enfermedad.⁴⁴

En muchos de los pacientes al inicio de la enfermedad se encuentra metástasis a distancia. Los lugares preferidos son los pulmones, pero también puede implicar el hueso.⁴⁵ Las micrometástasis ocultas pueden

estar presentes en la mayoría de pacientes con enfermedad clínicamente localizada.⁴⁶ El pronóstico es malo en los pacientes adultos con la enfermedad del osteosarcoma, sobre todo mayores de 65 años.

Diagnóstico y evaluación: La primera prueba diagnóstica de descarte ante una sospecha de un tumor óseo primario es la radiografía simple de la zona a estudiar.⁴⁷ Algunos criterios característicos de los osteosarcomas convencionales pueden ser la destrucción del hueso, zona de transición amplia. El hueso afectado se caracteriza por aparición de patrones mixtos, discontinuidad de la corteza, y aparición de hueso nuevo perióstico, con la formación de triángulo de Codman. La masa de partes blandas asociada al patrón radial o "rayos de sol" es la clave diagnóstica.

Diagnóstico diferencial: El osteosarcoma en mayor parte tiene alguna apariencia radiográfica característica, presencia de características clínicas, y también es importante la ubicación de aparición del tumor. Pero ningún hallazgo de imagen es patognomónico, por lo que siempre tiene que ser necesario realizar la biopsia para el diagnóstico definitivo. Los diagnósticos diferenciales principales incluyen tumores óseos malignos como el sarcoma de Ewing, linfoma y algún tipo de metástasis a distancia, también es el caso de que pueden ser tumores óseos benignos como el condroblastoma, osteoblastoma entre otros y además las condiciones no neoplásicas, como la osteomielitis, histiocitosis de células de Langerhans y el quiste óseo aneurismático.

También es necesario el uso de la resonancia magnética bajo la sospecha clínica. Además, este estudio es importante porque ayuda en la planificación quirúrgica.⁴⁸ La mayoría de pacientes que en el diagnóstico inicial cursan con enfermedad metastásica tiene menos expectativa de vida que los pacientes sin metástasis.

Para realizar el seguimiento de estos pacientes debe incluir lo siguiente:

El estudio de resonancia magnética se realiza en todo el eje longitudinal de la zona afectada. En una evaluación de pacientes con osteosarcoma tanto la tomografía como la resonancia magnética fueron eficaces sin embargo se prefiere el estudio de resonancia magnética por la mayor definición de contraste que tiene sobre la tomografía para la visualización de las estructuras adyacentes.⁴⁹

El estudio tomografía se prefiere para la región torácica en busca de metástasis a distancia ya que el osteosarcoma tiene una predilección por esta zona.⁴⁶ Pero si existen dudas el estudio histopatológico de confirmación es necesaria.⁵⁰ Algunas lesiones metastásicas se puede presentar como calcificaciones pudiendo simular enfermedades granulomatosas.

El estudio de gammagrafía ósea donde se usa en trazador como el tecnecio es un estudio que es mejor que el PET para la búsqueda de lesiones a distancia. Sobre todo para detectar a nivel pulmonar.⁵¹

Biopsia: Cuando se sospecha de tumor óseo primario, se realiza la biopsia diagnóstica. Existe la biopsia abierta, donde debe ser realizada por un cirujano ortopédico con experiencia en este tipo de lesiones. Si se opta por la biopsia con aguja gruesa lo realiza el radiólogo intervencionista. La planificación de la biopsia se realiza considerando la futura cirugía definitiva.⁵²

Clasificación histológica: El osteosarcoma se deriva de tejido mesenquimatoso de tipo sarcomatoso de difícil diferenciación con tejido fibroso o cartilaginoso donde la clave diagnóstica se encuentra en la producción de material osteoide tumoral que lo diferencia del resto. Debido a que algunos osteosarcomas tienen un grado limitado de producción osteoide e histomorfología variables, la inmunohistoquímica puede ser requerida para la confirmación del diagnóstico.⁵³

Osteosarcomas convencionales: Son el tipo histológico más común es esta patología desde llegan hasta el 90%.⁵⁴ Este tipo es más común en la diáfisis de los huesos largos y en edades más tempranas. Por el contenido celular que domina en mayor cantidad se puede subclasificar en osteoblástico, condroblástico, fibroblástico.⁴⁷ Pero pese a la diferencia el tratamiento es el mismo.

Osteosarcoma osteoblástico es el que tiene tejido osteoide abundante y el grado de mineralización es variable.

Osteosarcoma fibroblástico tiene estroma de forma células ahusadas y tienen producción focal de tejido osteoide.

Osteosarcomas condroblásticos, tiene matriz cartilaginosa donde predomina en la lesión.

Las variantes histológicas: Existen diversas variantes:

Células pequeñas

Telangiectásico

Multifocal

Sarcoma indiferenciado de alto grado pleomórfico de hueso

Osteosarcoma de superficie

Este tipo de variantes se comportan de manera similar y con un manejo adecuado pueden asemejarse en sus pronósticos. Los subtipos parosteal, juxtacortical y osteosarcoma perióstico tienen una historia de enfermedad menos lesiva.

Osteosarcoma de células pequeñas: Es de la familia de las pequeñas redondas y azules el cual tiene múltiples diagnósticos diferenciales y se usa la inmunohistoquímica para hacer el diagnóstico.⁵⁵

Osteosarcomas telangiectásico: Es una lesión donde predomina el componente quístico y hemorrágico el cual tiene también múltiples

diagnósticos diferenciales.⁵⁶ Tiene similar manejo de los osteosarcomas convencionales.

Osteosarcoma multifocal: Son de muy difícil diagnóstico porque se aprecia múltiples focos de lesión donde no se puede distinguir si son lesiones primarias o secundarias alrededor de la lesión.

Sarcoma indiferenciado de alto grado pleomórfico de hueso muy similar al osteosarcoma con diferencia que no forma material osteoide.

Osteosarcomas superficie (juxtacortical): Son tipos histológicos de mejor pronóstico donde la cirugía es la indicación inicial.⁵⁷

Osteosarcoma parosteales: Es una lesión compuesta de fibroblastos, tiene predilección por edades tempranas.⁵⁸

Osteosarcoma perióstico: Más común en la tibia cefálica productor de condroblastos y la edad temprana de aparición es la predilección.

Osteosarcoma superficial de alto grado: Pueden desarrollarse en la cortical ósea. Son tratados similares a los osteosarcomas intramedulares convencionales.

Osteosarcoma extraóseo: Es un tumor maligno originado en el tejido blando, sin involucrar al hueso, produce material mixto. Surgen por irradiación previa.

2.3 Definiciones de términos básicos

Neoplasia: Es tejido anormal independiente crece de manera exponencial e incontrolada donde su tasa de crecimiento es mayor a la normal e independiente pueden deberse a un estímulo, afecta a cualquier tipo de tejido y localización.

Metástasis: Son lesiones malignas que aparecen en zonas distintas al tumor primario estas pueden tener diseminación linfangítica, sanguínea, por contigüidad entre otras.

Histología: Es la caracterización de los tejidos que contiene el ser vivo esta se visualiza a través de un microscopio.

Sarcoma: Tejido maligno que aparece en los tejidos blandos y óseos su clasificación depende del lugar y la zona de aparición, este tiene una tasa de proliferación acelerada.

Reacción perióstica: Nos indica la tasa de crecimiento de una lesión en el hueso esta se puede dividir en lento y acelerado depende del tipo histológico de la enfermedad no es exclusiva de neoplasias algunas enfermedades infecciosas y degenerativas pueden presentar esta característica.

Predisposición hereditaria: Toda código genético tiene un fenotipo y esta puede ser modificable con el medio ambiente; este fenotipo tiene ciertas características que se heredan.

Terapia de radiación: Se usa radiación ionizante para destruir las células cancerígenas que se encuentra en el cuerpo, esto evita su proliferación pero a su vez tiende a afectar tejido sano.

Estadio clínico: Es la clasificación que se da a una enfermedad de acuerdo a las características que la lesión esta afectando, si tiene extensión fuera del área local, diseminación hematológica o linfática.

Región metafisaria: Es la zona de crecimiento ósea que se encuentra entre la región epifisaria y diafisaria, esta constituida por cartílago de crecimiento.

Resonancia magnética. Es el estudio donde la adquisición de imágenes es a través de un pulso de radiofrecuencia donde excita a los átomos y estos a su vez generan la imagen.

Tomografía computarizada. El estudio consta de la adquisición de imágenes a través de radiación ionizante y mediante cálculos matemáticos son transformados a imágenes.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

3.1.1 Hipótesis general

El conocimiento del valor de la resonancia magnética y la tomografía en la predicción del tipo histológico del osteosarcoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2010-2016 es importante.

3.2 Variables y su Operacionalización

VARIABLE	DEFINICION	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIAS	VALORES DE LAS CATEGORIAS	MEDIO DE VERIFICACION
Características radiológicas de tomografía	Es la imagen que se adquiere con el tomógrafo y presentan características específicas de la lesión	Variable cualitativa	Área de necrosis Presencia de reacción perióstica Afectación de partes blandas Captación del contraste Tamaño tumoral Presencia de metástasis	Ordinal	Presente Tipo de reacción perióstica Presente Tipo Bajo grado Alto grado Presente	Si – No Interrumpida Ininterrumpida Si-No Homogénea Heterogénea Mayor de 5cm Menor de 5cm Si-No	Reporte de examen en historia clínica
Características radiológicas	Es la imagen que se	Variable cualitativa	Área de necrosis	Ordinal	Presente	Si – No	Reporte de examen en

de resonancia magnética	adquiere con el resonador y presentan características específicas de la lesión		Presencia de reacción perióstica Afectación de partes blandas Captación del contraste Tamaño tumoral Presencia de metástasis		Tipo de reacción perióstica Presente Tipo Bajo grado Alto grado Presente	Interrumpida Ininterrumpida Si-No Homogénea Heterogénea Mayor de 5cm Menor de 5cm Si-No	historia clínica
Tipo histológico de osteosarcoma	Características histológicas de los diferentes tipos de osteosarcoma	Variable cualitativa	Tipo histológico	Ordinal	Convencional Yuxtacortical Telangiectásico Intraoseo bien diferenciado Células pequeñas	Porcentaje	Reporte de examen en historia clínica
Sexo	Sexo biológico	Variable cualitativa	Tipo de sexo	Ordinal	Femenino Masculino	Porcentaje	Ficha de recolección de datos
Edad	Según edad en el momento del examen inicial	Variable cuantitativa	Rango de edad	Ordinal	0-12 13-17 18-29 30-59 >60	Porcentaje	Ficha de recolección de datos

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Cuantitativa, correlacional, transversal, prospectivo, no experimental y de estudio estadístico inferencial.

4.2 Diseño muestral

La población estará constituida por todas las historias clínicas con diagnósticos de osteosarcoma del INEN 2010-2016, unos 800.

Criterios de inclusión: Historias clínicas con imágenes y correlación histológica.

Criterios de exclusión: Historias clínicas sin informes de imágenes, ni resultado de anatomía patológica.

La muestra será no probabilística intencionada, causal accidental; es decir, con las historias clínicas que tienen los estudios de tomografía, resonancia magnética y resultado de anatomía patológica en el periodo de atención del 2010-2016, presumiblemente el 60%.

4.3 Procedimiento de recolección de los datos. Instrumento

La recolección de la información de las características radiológicas tomografías y resonancia magnética se hará mediante ficha de recolección de datos. Se establecerán días con los informes tomográficos y por resonancia magnética de cada paciente a evaluar así también se establecerán pautas para la recolección de datos de los estudios histológicos para luego contrastar con la información inicial de las características radiológicas. Los resultados se tabularán, con el programa Excel, en tipo histológico, área de necrosis, tamaño de lesión, presencia de

calcificaciones, presencia de reacción perióstica, captación de la sustancia de contraste. La copia de seguridad como base de datos se hará con el programa *Access*.

La recolección de la información se tomará de Informes de los estudios radiológicos y patológicos de junio del 2010 a junio del 2016. Tal información se recogerá con el programa Excel y se archivará en *Access*.

Instrumento

Para realizar la recolección de datos de los informes radiológicos y patológicos, se usará la ficha de recolección elaborada por los investigadores y debidamente validada para el Perú. Es un instrumento de recolección que se debe confeccionar debido a que no existe algún parámetro similar. La Prueba contiene 10 preguntas que recolecta información de tipo histológicos, edad, sexo, características radiológicas.

4.4 Procesamiento y plan de análisis de los datos

Se utilizarán estadísticas de correlación para las dos variables: características radiológicas (X) y tipo histológico (Y). De acuerdo a nuestra hipótesis general, esperamos que a mayor X, menor Y; es decir, aguardamos una correlación negativa o inversa.

Con este fin y obtenidos todos los datos, primero se construirá una tabla de dos columnas, para los valores X (características histológicas) y Y (tipo histológico).

Acto seguido, se hará un diagrama de dispersión (X, Y) en un sistema de coordenadas rectangulares para obtener una curva de aproximación.

4.5 Aspectos éticos

Existe un momento de cuidado ético al recoger los datos.

Al recoger los datos del tipo histológico y las características radiológicas, mediante la ficha, se tendrá cuidado en no publicar nombres de los pacientes ni de los médicos que realizaron los estudios.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MESES											
	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE
MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Actividad Mensual												
Presentación proyecto investigación	X											
Investigación Bibliográfica		X	X									
Solicitud de historias clínicas				X	X							
Recolección de Información en historias						X	X					
Procedimientos								X	X			
Registro de Información en ficha								X	X			
Análisis de la Información										X		
Revisión de Resultados										X		
Elaboración del Informe final											X	
Presentación de Trabajo de Investigación												X

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Muscolo L, Farfalli G, Aponte Tinao L y Ayerza M. A. Actualización En Osteosarcoma, Rev Asoc Argent Ortop Traumatol año 2009, pp 85-101
2. Palomo-Colli MA, Castellanos-Toledo Araceli, Peña-del Castillo Humberto, Juárez-Villegas Luis Enrique, Zapata-Tarrés Marta. Magnetic Resonance Imaging utility in osteosarcoma, GAMO Vol. 11 Núm. 5, septiembre – octubre 2012
3. Teruel A., Bernabeu D., Canales Lachén E., Tapia Viñé M., López Barea F., Ortiz Cruz E.; Madrid/ES, Manejo multidisciplinario del osteosarcoma. Importancia del radiólogo en cada etapa, 10.1594/seram2012/S-1279
4. Msc. Dra. Marimón Carrazana Isabel Cristina, MSc. Dra. Erazo Torres Patricia. Osteosarcoma de rodilla, diagnóstico por resonancia magnética. A propósito de una paciente Acta Médica del Centro / Vol. 9 No. 3 2015
5. Yarmish Gail, MD, Klein, MD, Landa Jonathan, Lefkowitz, MD, and Hwang Sinchun, MD Imaging Characteristics of Primary Osteosarcoma: Nonconventional Subtypes, Radiographics 2010 Volume 30, Issue 6
6. Discepola Federico, MD, Powell, MD, and Nahal Ayoub, MD, Telangiectatic Osteosarcoma: Radiologic and Pathologic Findings, Radiographics 2009, Volume 29, Issue 2
7. Zwaga Tjeerd, MD, Bovée G., MD, PhD, and Kroon Herman M., MD, PhD, Osteosarcoma of the Femur with Skip, Lymph Node, and Lung Metastases, Radiographics 2008, Volume 28, Issue 1

8. Mc Auley Grainne, Jagannathan Jyothi, O'Regan Kevin, Krajewski Katherine M., Hornick Jason L., Butrynski James y Ramaiya Nikhil, Extraskelatal Osteosarcoma: Spectrum of Imaging Findings, AJR January 2012, Volume 198, Number 1
9. Joo Ijin, MD Choi Jung-Ah, MD, Haeng Chung, MD Han Joo Oh, MD Hwan Hong Sung, MD Sik Kang Heung, MD, Fibroblastic Type Osteosarcoma of the Ulna: a Case Report of a Tumor in a Rare Location with Atypical Imaging Findings, Korean J Radiol 2009;10:85-88
10. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, Rao BN, Daw N, Rodriguez-Galindo C, Hoffer FA, Stacy GS, Peabody TD, Simon MA, The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. Clin Orthop Relat Res. 2004.
11. Kager L, Zoubek A, Kastner U, Kempf-Bielack B, Potratz J, Kotz R, Exner GU, Franzius C, Lang S, Maas R, Jürgens H, Gardner H, Bielack S, Cooperative Osteosarcoma Study Group, Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group, J Clin Oncol. 2006;24(10):1535.
12. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H, Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol. 2007;25(34):5435.
13. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer. 2006;42(13):2124

14. Joo MW, Shin SH, Kang YK, Kawai A, Kim HS, Asavamongkolkul A, Jeon DG, Kim JD, Niu X, Tsuchiya H, Puri A, Wang EH, Chung SH, Chung YG Osteosarcoma in Asian Populations Over the Age of 40 Years: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3557-64. Epub 2015 Feb 13
15. Nishida Y, Isu K, Ueda T, Nishimoto Y, Tsuchiya H, Wada T, Sato K, Tsukushi S, Sugiura H Osteosarcoma in the elderly over 60 years: a multicenter study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *J Surg Oncol*. 2009;100(1):48.
16. Longhi A, Errani C, Gonzales-Arabis D, Ferrari C, Mercuri M. Osteosarcoma in patients older than 65 years. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5368.
17. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, Meyers P, LaQuaglia MP, Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 2006;41(1):200.
18. Kaste SC, Fuller CE, Saharia A, Neel MD, Rao BN, Daw NC. Pediatric surface osteosarcoma: clinical, pathologic, and radiologic features *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Aug;47(2):152-62.
19. Cesari M, Alberghini M, Vanel D, Palmerini E, Staals EL, Longhi A, Abate M, Ferrari C, Balladelli A, Ferrari S Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer*. 2011;117(8):1731.
20. Choi LE, Healey JH, Kuk D, Brennan MF Analysis of outcomes in extraskeletal osteosarcoma: a review of fifty-three cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Jan;96(1):e2.

21. Hawgins MM, Draper GJ, Kingston JE. Incidencia of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br J Cancer* 1987;56:339.
22. Grimer RJ, Taminiu, AM, Cannon, SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:395.
23. Smith GD, Chalmers J, Mc Queen MM. Osteosarcoma arising in relation to an enchondroma. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Br* 1986;68:315.
24. Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, et al. Hematogenous micrometastases in osterosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:4666.
25. Goortin AM, Schwartzenruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical Chemoterapy Compared With Inmediate Surgery and Adjuvant Chemoterapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574.
26. Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenberg SA. Pronostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer* 1979;43:2178.
27. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al (eds). *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub 99-4649. Bethrsda, MD 1999.
28. Fichs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop* 2002;40.
29. Hawkins MM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270.

30. Newton WA Jr, Meadows AT, Shimada H, et al. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 1991; 67:193.
31. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumors during childhood. *Int J Cancer* 1998;77:370.
32. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003;39:157.
33. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 1992;70:2802.
34. Hansen MF, Nellisery MJ, Bhatia P. Common mechanisms of osteosarcoma and Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1999;14 suppl 2:39.
35. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6216.
36. Wong FI, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278:1262.
37. Leonard A, Craft AW, Moss, Malcolm AJ. Osteogenic sarcoma in the Rothmund-Thomson syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:249.
38. McIntyre JF, Smith-Sorensen B, Friend SH, et al. Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12:925.
39. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:669.

40. Hauben EI, Arends J, Vandenbroucke JP, et al. Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of Osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet* 2003;11:611.
41. Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma. In: Pizzo, PA, Poplack, DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed, Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia 2002.p1051.
42. Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing`s sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children`s Cancer Group. *Cancer* 1998;83:1440.
43. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:973.
44. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991;8.
45. Mialos V, Philip T, Kalifa C, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis. *Cancer* 2005;104:1100.
46. Ferguson WS, Goorin Am. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001;28:418.
47. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Vlastou C, et al. Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics* 2000;23:858.
48. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M. Partial epiphyseal preservation and intercalary allograft reconstruction in high-grade metaphyseal osteosarcoma of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2686-2693.

49. Sajadi Kr, Heck RK, Neel MD, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004;:92.
50. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:200.
51. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1305.
52. Peabody TD, Simon MA. Making the diagnosis: keys to a successful biopsy in children with bone and soft tissue tumors. *Orthop Clin North Am* 1996;27:453.
53. Fletcher JA, Gebhardt MC, Kozakewich HP. Cytogenetic aberrations in osteosarcomas. Nonrandom deletions, rings, and double-minute chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;77:81.
54. Kesselring FO, Penn W. Radiological aspects of classic primary osteosarcoma: value of some radiological investigations: A review. *Diagn Imaging* 1982;51:78.
55. Dwyer A, Kissane JM, Costa J. Small-cell osteosarcoma. *Cancer* 1982;50:990.
56. Inwaes CY, Unni KK. Classification and grading of bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:545.
57. Picci P, Bacci G, Ferrari S, Mercuri M. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma located in the

extremities: analogies and differences between the two tumors. *Ann Oncol* 1997;8:1107.

58. Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, et al. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer* 1996;78:2136

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Título del Plan de trabajo de investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Valor de resonancia magnética y tomografía en predicción del tipo histológico del osteosarcoma instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2010-2016	¿Cuál es el valor de la resonancia magnética y la tomografía en la predicción del tipo histológico del osteosarcoma en el Instituto de Enfermedades neoplásicas 2010-2016?	Conocer el valor de la resonancia magnética y la tomografía en la predicción del tipo histológico del osteosarcoma en el Instituto de Enfermedades neoplásicas 2010-2016	El conocimiento del valor de la resonancia magnética y la tomografía en la predicción del tipo histológico del osteosarcoma en el Instituto de Enfermedades neoplásicas 2010-2016 es importante	Cuantitativo, correlacional, transversal, prospectivo, no experimental y de estudio estadístico inferencial	Población de estudio 800. Procesamiento de datos mediante estadísticas de correlación para dos variables	Ficha de recolección de datos

