

279

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O D

"USO DE CISPLATINO INTRA-ARTERIAL EN  
PACIENTES CON OSTEOSARCOMA EN  
PROTOCOLO DE SALVAMENTO DE MIEMBRO"

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A :**

**DR. RAMON PEREZ RIVERA**

TUTORA Y ASESOR DE TESIS: DRA ANA ESPERANZA AYON CARDENAS

MEXICO, D. F.

2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

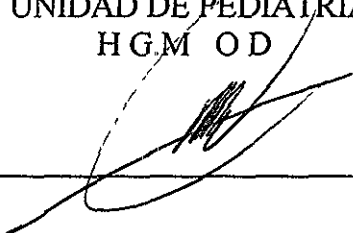
**“USO DE CISPLATINO INTRA-ARTERIAL EN PACIENTES  
CON OSTEOSARCOMA EN PROTOCOLO DE  
SALVAMENTO DE MIEMBRO”**

DR FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS  
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA  
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA  
HGM O D



---

DR ALEJANDRO ECHEGARAY DEL VILLAR  
JEFE DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DE PEDIATRIA  
HGM O D



---

DRA ANA ESPERANZA AYON CARDENAS  
ONCÓLOGA PEDIATRA  
TUTOR DE TESIS  
HGM O D



---

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE UNIDADES DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

## INDICE

INTRODUCCION	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
JUSTIFICACIÓN	6
OBJETIVOS	7
DISEÑO DE ESTUDIO	8
POBLACIÓN Y MUESTRA	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	9
MATERIAL Y METODOS	10
MARCO TEORICO	12
RESUL IADOS	25
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	32
FIGURAS	I – IX
BIBLIOGRAFÍA	33

## INTRODUCCIÓN

El progreso realizado en el campo de la oncología en los últimos años, esta permitiendo la curación del mas del 50% de los tumores malignos, y ellos gracias a un enfoque multidisciplinario, en el que participan la cirugía, la radioterapia y el tratamiento médico, principalmente la quimioterapia. Concretamente esta última es capaz de conseguir la curación de hasta 12 tipos de tumores diferentes, cuando estos se encuentran en etapa avanzada. Además la quimioterapia tiene un importante papel como tratamiento adyuvante una terapéutica local para “barrer” las posibles células neoplásicas existentes que sería responsables de una posterior y posiblemente incurable enfermedad avanzada.

En otras ocasiones el objetivo del tratamiento adyuvante no es tanto la destrucción de las micrometástasis como salvar miembros u órganos, que indudablemente se traduce en una mejor calidad de vida.

Es precisamente en el campo de los tumores del niño y del joven donde los progresos en el tratamiento médico del cáncer son más relevantes. Ello es lógico, dado que la quimioterapia actúa únicamente en las células que se dividen, por lo que un tumor será tanto más quimiocurable, cuanto mayor sea su fracción de crecimiento y menor el tiempo de doblamiento: Así pues los tumores considerados como agresivos y rápidamente mortales son precisamente los que presentan mayores oportunidades de respuesta. En ellos, además los fenómenos de resistencia secundaria son más fácilmente modificables aumentando la dosis, por lo que la quimioterapia de intensificación representa un papel extraordinario.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinar la eficacia del cisplatino intra-arterial en pacientes del Hospital General de México, que presentan oteosarcoma, para salvamento de miembro, con la finalidad de obtener mejores resultados en cuanto al pronóstico y calidad de vida del paciente.

## JUSTIFICACIÓN

Dado que el osteosarcoma es un tumor maligno frecuente en la edad pediátrica, es importante lograr un tratamiento que mejore en estos pacientes el pronóstico de vida y la función, ya que muchos de ellos presentan incapacidad física al someterse a la amputación de una extremidad

Es por ello que las investigaciones recientes en este aspecto aparte de lograr mejoras en el pronóstico de vida libre de enfermedad, intentan buscar una mejor calidad de vida y función mediante la preservación del miembro afectado, lo que es llamado “ salvamento de miembro “, a través del manejo de quimioterapia intra-arterial; en este caso cisplatino

Se considera en la actualidad la modalidad terapéutica primaria el uso de quimioterapia neoadyuvante, resección quirúrgica del tumor, y preservación de la extremidad afectada



## OBJETIVO GENERAL

Lograr mejores resultados con la quimioterapia intra-arterial a base de cisplatino en pacientes con osteosarcoma en cuanto al pronóstico y la función, con mínimos efectos adversos o colaterales que el tratamiento sistémico conlleva

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Disminuir el tamaño de la tumoración mediante la aplicación de quimioterapia intra-arterial a base de cisplatino
- Valorar la eficacia de la quimioterapia intra-arterial de cisplatino, como tratamiento preoperatorio, con la finalidad de evitar la amputación de la extremidad, logrando salvar el miembro afectado

## DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, analítico, con revisión de expediente clínico, en pacientes con osteosarcoma de extremidad durante el año 2001, manejado con aplicación de cisplatino intra-arterial.

## UNIDAD DE INVESTIGACION

Pacientes con osteosarcoma del Hospital General de México

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dos pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que fueron manejados con quimioterapia intra-arterial

## DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, analítico, con revisión de expediente clínico, en pacientes con osteosarcoma de extremidad durante el año 2001, manejado con aplicación de cisplatino intra-arterial.

## UNIDAD DE INVESTIGACION

Pacientes con osteosarcoma del Hospital General de México

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dos pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que fueron manejados con quimioterapia intra-arterial

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con osteosarcoma atendidos en el Hospital General de México, en edad pediátrica
- Que no hayan recibido tratamiento previo
- Contar con carta de consentimiento informado firmada
- Pruebas de función hepática, cardíaca y renal básicas normales
- Tensión arterial basal normal, sin manejo con antihipertensivos

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no pudieron apegarse al programa del tratamiento
- Padecimientos que contraindicaban la realización de arteriografía
- Pacientes que se negaron a la aplicación de quimioterapia intra-arterial, a pesar de que se les había informado de los beneficios
- Hipersensibilidad conocida a los medicamentos empleados
- Inestabilidad hemodinámica que requiriera apoyo aminérgico
- Pacientes con manejo médico o quirúrgico previo
- Datos incompletos en expedientes

## MATERIAL Y METODOS

El diagnóstico y abordaje se estableció mediante:

- 1 Historia clínica y examen físico
- 2 Placa de rayos X AP y lateral comparativa del sitio afectado
- 3 Biopsia del sitio afectado
- 4 Tomografía axial computarizada
- 5 Gamagrafía ósea
- 6 Tomografía de tórax simple y contrastada
- 7 Placa de rayos X de Tórax
- 8 Exámenes de laboratorio, BH, QS, PFH, ES
- 9 Angiografía tumoral

Utilizando equipo de angiografía, previa asepsia y antisepsia de la región inguinal contralateral al tumor, bajo anestesia general y colocación de campos estériles, se procede a efectuar punción arterial con aguja de 22g, con aplicación de introductor 4F<sub>I</sub>, se realiza cateterización selectiva de arteria femoral contralateral al sitio de la punción e inyección manual de medio de contraste hidrosoluble, una vez que se identifica a partir de que arteria se consigna el mayor porcentaje de vasos de neoformación, se cateteriza dicha arteria selectivamente, una vez identificado el sitio de tumor, se inyecta nuevamente medio de contraste, y se obtiene una imagen con sustracción digital para valorar adecuadamente la vascularidad de neoformación, la tinción parenquimatosa del tumor y su involucro de partes blandas, así como el retorno venoso o bien el compromiso venoso por compresión tumoral, posteriormente se fija el catéter, y se conecta bomba de infusión para administración de cisplatino

Una vez que se infunde toda la quimioterapia se retira el catéter, introductor y se efectúa compresión arterial por 5 minutos, con vigilancia posterior de extremidad

### **Esquema de Quimioterapia:**

Los pacientes recibieron el siguiente esquema de quimioterapia una vez que se tuvo el diagnóstico histológico de osteosarcoma, y los estudios de extensión completos

- 1 Hidratación Intravenosa con :
  - Solución mixta a 3000 cc m2SC/día
  - Sulfato de magnesio 50 mg m2SC/día
  - KCL 30 mEq/día
  - Ondansetron a 8 mg/ m2SC
  - Dexametasona 4 mg m2SC/dosis

La hidratación se mantuvo 16 horas previas y hasta por 48 hrs posteriores a la administración de cisplatino
- 2 Solución Hartman a 300 cc m2SC para 1 hora 30 minutos antes del cisplatino, y 30 minutos después de terminado
- 3 Manitol al 20% , 12.5 gr m2SC, 30 minutos antes e inmediatamente al terminar y 5 hrs después del cisplatino
- 4 Amifostine 740 mg m2SC dosis, IV para 15 minutos administrado 30 minutos antes del cisplatino
- 5 Cisplatino 150 mg m2SC/dosis, diluido en solución fisiológica para 1 hr intra-arterial  
Este ciclo de quimioterapia se practicó por 4 ocasiones con intervalos de 2 semanas
- 6 Adriamicina 75 mg m2SC/dosis IV en infusión de 24 hrs por catéter central cada 4 semanas por 2 ciclos

## MARCO TEORICO

Los tumores óseos malignos representan un 5.65 de todos los tumores malignos del niño y del adolescente menor de 15 años. Los de mayor relevancia por su incidencia son el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, con menor frecuencia han de considerarse también el linfoma óseo primitivo, el condrosarcoma y el fibrosarcoma y muy ocasionalmente histiocitomas fibrosos malignos, adamantinomas, cordomas y angiosarcomas (1,7,11,13)

Estos tumores óseos se clasifican según el tipo celular (identificación de elementos óseos, cartilagosos, fibrosos medulares), y los productos formados a partir de estas células

Nuestro estudio se enfoca al tumor óseo maligno más frecuente en la infancia y la adolescencia, el osteosarcoma, el cual representa el 60% de los tumores óseos malignos y 5% de todos los tumores sólidos infantiles (4)

Se desarrolla principalmente antes de los 20 años: 8% aparece antes de los 10 años, 60% entre los 10 y los 20 años y 30% en épocas posteriores, predomina en varones en una proporción de 1.6/1 en relación con las mujeres

La localización primaria habitualmente se da en huesos largos, en las regiones metafisiarias. El fémur es el hueso afectado con mayor frecuencia (40 a 50%) seguido de la tibia (20%), el humero (10-15%), mandíbula y maxilar (7%), pelvis (7%) y peroné (4%). Hay reportes que mencionan una presentación no usual del osteosarcoma, multifocal que involucra todo el sistema óseo, pleura, médula ósea y pulmones, y que guardan ciertas anomalías cromosómicas con la amplificación del oncogen c-myc (1, 18, 10)

Dentro de la etiología, las radiaciones ionizantes, son el único factor ambiental conocido con capacidad de inducir osteosarcomas en el ser humano. Ha sido descrito el desarrollo del tumor en pacientes sometidos a fuentes de radiación externa con técnicas tanto de ortovoltaje como de megavoltaje. También se han descrito osteosarcomas en pacientes en los que se había administrado radio o thorio radioactivos para estudios radiológicos y en trabajadores que manejaban en forma inadecuada material radioactivo. Respecto a la intensidad de la radiación se han descrito osteosarcomas con

dosis a partir de 100 cGy, siendo de 5 a 40 años el periodo de latencia entre la administración y el inicio de la sintomatología (6,9 3)

Varios tipos de virus han demostrado capacidad de formar osteosarcomas en animales de laboratorio, lo que pudiera sugerir una etiología viral en el hombre (12)

Ha sido descrita la incidencia familiar del osteosarcoma así como la asociación con otros procesos familiares, lo que parece indicar una predisposición genética de este tumor; siendo la asociación genética más importante en pacientes con retinoblastoma, (hasta 90% de los pacientes con retinoblastoma bilateral desarrollan segundos tumores de los cuales un 50% son osteosarcomas) Datos recientes confirman que el locus específico del cromosoma 13 envuelto en la génesis del retinoblastoma también está implicado en la génesis del osteosarcoma. Las displasias óseas congénitas predisponen al desarrollo de éstos (8,14,16,17 2)

La velocidad de crecimiento óseo también se ha relacionado con el desarrollo del tumor, atribuyéndose a esto una aberración en el proceso normal de crecimiento y remodelación ósea; las células en proceso de rápida proliferación, pueden mostrar una mayor susceptibilidad a errores mitóticos o agentes oncogénicos, dando lugar a la transformación neoplásica (19)

Se ha demostrado la existencia de una reacción inmune específica del huésped contra el sarcoma. Mediante técnicas de inmunofluorescencia se han detectado anticuerpos anticélulas del osteosarcoma en el 90% de los pacientes estudiados (20 21 25)

El osteosarcoma como tumor maligno se caracteriza por la formación directa de hueso, o tejido osteoide por las células tumorales. No obstante la potencialidad de diferenciación de células malignas, y de los distintos patrones clínico-radiológicos han llevado a la identificación de diferentes subtipos de osteosarcoma con implicaciones en el pronóstico y la terapéutica (11,22)

El osteosarcoma convencional es la forma más frecuente en niños y adolescentes, de localización típica en metáfisis de huesos largos y que presenta como característica un alto grado de malignidad, dentro de este grupo se han identificado 3 subtipos principales según el predominio de células diferenciadas: osteoblástico, fibroblástico y condroblástico, los otros subtipos



son de baja frecuencia El 50% corresponde al osteoblástico, el 25% al condroblástico y 20% fibroblástico (22-29)

## CLASIFICACION BIOLÓGICA DEL OSTEOSARCOMA

Características Clínico-Radiológicas	Grado Malign
OS de cavidad medular (Convencional) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoblástico</li> <li>• Condroblástico</li> <li>• Fibroblástico</li> <li>• OS de células pequeñas</li> <li>• OS de células epitelioides</li> <li>• OS de células gigantes</li> </ul>	G - 4
OS Telangiectásico	G - 4
OS Central de bajo grado	G - 1 ó 2
OS de superficie ósea <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parostal</li> <li>• Periostal</li> <li>• Superficial de alto grado</li> </ul>	G 2 G - 2 ó 3 G - 4
Otros tipos de OS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mandibular</li> <li>• Secundario a: Radioterapia</li> <li style="padding-left: 40px;">Enfermedad de Paget</li> <li>• OS como porción diferencial del condrosarc</li> <li>• OS multicéntrico</li> <li>• OS extraóseo</li> </ul>	G 2 G - 4 G - 4 G - 4 G - 4 G - 4

OS= Osteosarcoma

## **Características Clínicas.**

El cuadro clínico consiste en dolor e inflamación de la parte afectada, con desarrollo progresivo de un tumor palpable de consistencia dura que finalmente produce incapacidad funcional. Cuando avanza, la piel que rodea a la lesión tiende a ser fina, atrófica y eritematosa, marcándose los sistemas venosos superficiales; en casos muy avanzados puede haber necrosis cutánea con salida de material necrótico tumoral. Aunque no es frecuente puede haber sintomatología general, con pérdida de peso, debilidad y anemia. En ocasiones lo que conduce a la investigación diagnóstica es una fractura patológica (1)

En un 10 a 20%, los pacientes presentan enfermedad metastásica pulmonar al momento del diagnóstico, y un 80% de los pacientes con enfermedad localizada en las extremidades que han sido tratados con amputación, desarrollan enfermedad metastásica pulmonar en los 24 meses posteriores. Se ha señalado una supervivencia global del 15 al 20% en los pacientes tratados exclusivamente con cirugía (31,34,37)

En situaciones de enfermedad avanzada, las localizaciones de metástasis están en pulmón y la pleura en un 95%, huesos 15 a 30%, ganglios 5-10% y con menor frecuencia en el pericardio, riñón, glándulas suprarrenales y sistema nervioso central (31)

El osteosarcoma de bajo grado de malignidad tiene una historia natural más indolente, con un periodo prodrómico prolongado, y un índice de metástasis bajo

## **Evaluación diagnóstica.**

El diagnóstico debe hacerse siempre mediante un estudio anatomopatológico de una muestra representativa de la lesión, obtenida mediante biopsia; la evaluación previa de la biopsia incluye historia clínica, exploración física detallada, evaluación radiológica y análisis de laboratorio. Es importante obtener información acerca de otras posibles patologías, como la existencia previa de retinoblastoma, displasia fibrosa de hueso, y exposición a radiaciones

ionizantes Debe realizarse una exploración de fondo de ojo que descarte una regresión espontánea de un retinoblastoma

Los estudios de laboratorio son de carácter complementario y ninguno tiene valor diagnóstico absoluto, debe de incluir biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática y renal, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica Al momento del diagnóstico la fosfatasa alcalina esta elevada en el 46 9% de los pacientes, y la deshidrogenasa láctica en el 30% Se ha descrito un síndrome paraneoplásico asociado al osteosarcoma consistente en valores elevados de somatomedinas con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (23,26 38)

El estudio radiológico del hueso afectado permite una predicción diagnóstica adecuada en la mayor parte de los casos, habitualmente este crece en áreas metafisiarias, destruyendo estructuras circundantes, mostrándose en las radiografías un incremento de la radiodensidad intramedular correspondiente al hueso tumoral o el cartilago calcificado, junto con áreas de radiotransparencia, patrón permisivo de bordes mal definidos, destrucción cortical, elevación del periostio correspondiente a tumor no calcificado y calcificación extraósea de los tejidos blandos peritumorales (23,24,55)

De acuerdo a las lesiones predominantes se puede establecer un patrón escleroso (32%), un patrón lítico (22%), y un patrón mixto (46%) En un 60% de los casos se observan calcificaciones de partes blandas, con imagen en "sol naciente" (39 40 46)

La Tomografía Axial Computada y la Resonancia Magnética Nuclear, son técnicas que permiten una evaluación exhaustiva de la lesión tumoral y de los tejidos blandos peritumorales Proporcionan información no sólo para el diagnóstico sino también para el plan terapéutico, ya que delimita la extensión intramedular del tumor que es necesaria para plantear la cirugía (2)

En relación a estadiaje, el pulmón es la localización más frecuente de metástasis, por lo que requiere un estudio minucioso de este órgano La tomografía identifica hasta en un 80%, de los nódulos mayores de 3 mm de diámetro (28,35,30)

La gammagrafía ósea con tecnecio 99, es de utilidad en la delimitación del tumor primario, posibles metástasis a distancia Radiológicamente éstas solo

son visibles cuando la descalcificación es superior al 30% mientras que la capatación de isótopo se hace en fases tempranas (43)

Los estudios angiográficos tumorales son útiles para el conocimiento de la extensión tumoral a partes blandas, para el planteamiento quirúrgico de la lesión y para el diagnóstico diferencial entre diversas formas del osteosarcoma (telangiectásico frente a otras) Desde la introducción de la quimioterapia intrarterial neoadyuvante, tiene un valor pronóstico, pues los cambios angiográficos en la lesión se corresponden con diferentes grados de necrosis tumoral debida a los citostáticos (33,36)

### Estadíaaje.

En 1980 la sociedad de tumores musculoesquelético adopto el sistema de estadíaaje quirurgico para los tumores óseos que contempla el grado de la lesión, la extensión anatómica y la existencia o no de metástasis, y que se presentan en la siguiente tabla (41)

ESTADIO	GRADO	LOCALIZACIÓN
I A	G 1	Intracompartimental( T1)
I B	G 1	Extracompartimental (T2)
II A	G 2	Intracorpaitimental (T1)
II B	G 2	Extracompartimental (T2)
III	Cualquiera	Metástasis. (M)

G: Grado, G-1: Tumor de bajo grado de malignidad  
G-2 Tumor de alto grado de malignidad

T: Localización

M: Metástasis

### Factores Pronósticos.

Los osteosarcomas de bajo grado de malignidad el parostal, intraoseo de baja malignidad y mandibular, presentan claramente un pronóstico favorable de supervivencia tras la resección quirúrgica de un 70 a 90% La forma periostal de grado intermedio también presenta un pronóstico más favorable que el osteosarcoma convencional, y dentro de éstos, el telangiectásico se consideró de mayor agresividad, sin embargo el hecho de que esta variedad sea sensible a

la quimioterapia actual ha modificado el pronóstico. En cambio el osteosarcoma condroblástico debe considerarse de peor pronóstico a largo plazo por su mayor resistencia al tratamiento.

Han sido señalados como factores adversos, como el tamaño de la enfermedad primaria (menor o mayor de 20 cm.), la extensión en el momento del diagnóstico, la existencia de pródromo superior a 12 meses y la pérdida de peso corporal superior a 5 kg.

Algunos estudios han descartado el valor pronóstico de la localización del tumor primario, sexo del paciente y de su edad en el momento del diagnóstico. Los pacientes con niveles normales de fosfatasa alcalina sérica alcanzan cifras de supervivencia elevadas (80%); se ha demostrado que la actividad enzimática en el tejido tumoral es también un factor pronóstico, observándose una sobrevida del 86% de los pacientes con valores normales, frente a un 6% de supervivientes entre los que presentan valores elevados. A cuatro años del diagnóstico un 32% de los pacientes con valores elevados de deshidrogenasa láctica sobrevivían, frente a un 67% de pacientes con valores normales. En un estudio de 130 pacientes se encontraron niveles de DHL de 300 U/L, que mostraron un significativo valor pronóstico. La historia de trauma antes del diagnóstico de la enfermedad, y radiación local del sitio afectado, respuesta histológica a la terapia multidisciplinaria preoperatoria e irradiación pulmonar total profiláctica fueron asociadas con mejor pronóstico a lo largo de este análisis (2).

Estudios han encontrado una correlación significativa entre la presencia de un infiltrado linfocitario en el tumor y la supervivencia libre de enfermedad, aduciendo la existencia de una reacción inmunitaria específica y sugiriendo el posible papel de inmunoterapia en el tratamiento. Otros estudios con citometría de flujo han mostrado la existencia de una hiperdiploidia, junto con un índice de división celular elevado en los tumores óseos con alto grado de malignidad, considerando una evolución favorable de los tumores con aneuploidia en el 100% de las células tumorales.

## **Tratamiento**

### **Técnica de biopsia.**

La biopsia de un tumor óseo sospechoso debe ser realizada con cuidado(29,32,34), una de las causas más comunes de amputación es una biopsia

con un fragmento demasiado pequeño y con una contaminación local del tumor. Es importante que la biopsia la realice un cirujano que pueda tomar la decisión de realizar un procedimiento ablativo. Es importante obtener tejido adecuado para diagnosticar, tomando en cuenta que existe la opción de salvamento de miembro y disminuir al mínimo la contaminación local al realizar la biopsia<sup>52,94,118</sup>; incluso en algunos centros se prefiere tomar suficiente material para realizar estudios biológicos tales como una citometría de flujo<sup>(53)</sup>

### **Cirugía ablativa<sup>(54)</sup>**

La amputación ha sido el método estándar de ablación del tumor primario. En la década pasada se desarrolla la cirugía de salvamento de miembro como una técnica alternativa para muchos pacientes.

Los avances en ortopedia, ingeniería, imagen radiográfica y quimioterapia han contribuido a hacer más confiable el procedimiento quirúrgico. El desarrollo de mejores técnicas de imagen permiten evaluar con exactitud la localización anatómica; los centros con cirujanos expertos apropiados pueden ofrecer un adecuado procedimiento quirúrgico de salvamento de miembro en el 80% de los pacientes con osteosarcoma<sup>(54)</sup>

Los procedimientos de salvamento de miembro consisten en tres fases quirúrgicas:

a) Resección del tumor. Este sigue estrictamente los principios de cirugía oncológica, evitando la recurrencia local; es el criterio que se utiliza para determinar la extensión de tejidos blandos y hueso que deben ser resecados. Algunos estudios reportan menos del 5% de recurrencia local.

b) Reconstrucción ósea. En promedio las medidas de resección del tumor óseo van de 15 a 20 cm. Las técnicas de reconstrucción varían y son independientes de la resección. El área a reseccionar puede hacer que se prefiera una técnica de otra.

c) Transferencia de tejidos blandos y músculo. Algunos músculos son trasladados al sitio de resección y así poder recuperar la fuerza motora. El cubrir con músculo y piel en forma adecuada es una prioridad. La reconstrucción de tejidos blandos ha disminuido dramáticamente las complicaciones locales y los riesgos de infección.

## **Líneas de seguimiento para la resección de salvamento de miembro:**

- 1 Mínima participación neurovascular por el tumor
- 2 Resección amplia del hueso afectado, con musculo normal en todas las direcciones.
- 3 El remover totalmente todos los sitios de biopsia previos y tejidos potencialmente contaminados
- 4 Resección de hueso de 6 a 7 cm del sitio anormal determinado por tomografía, resonancia o rastreo óseo
- 5 Resección de la articulación adyacente y su cápsula
- 6 Reconstrucción motora adecuada acompañada por transferencia regional de músculo

## **Tipo de reconstrucción quirúrgica.**

Defectos óseos grandes se reconstruyen siguiendo el defecto por diferentes modalidades. Los defectos osteoarticulares se reconstruyen con más frecuencia por segmentos, las prótesis acostumbradas se fijan en los remanentes de hueso intramedular por polimetilmetacrilato (54)

La nueva prótesis de rodilla permite algo de rotación así como flexión y extensión. Esta movilidad disminuye la fuerza sobre la interfase segmento-hueso y esto disminuye el riesgo de aflojamiento.

## **Contraindicaciones relativas de la cirugía de salvamento de miembro.**

En general si más de uno de estos problemas existe, el tumor es prácticamente irreseccable:

- 1 Mayor implicación neurovascular
- 2 Características patológicas. Una fractura en el hueso afectado por un tumor o hematoma hace que incrementa el riesgo de recurrencia local. Ocasionalmente las fracturas patológicas pueden cicatrizar con la quimioterapia.

3 Sitios inapropiados de biopsia. Una biopsia planeada en forma inapropiada o escasa puede poner en peligro el control del tumor local por contaminación de los tejidos normales, lo cual es una de las indicaciones más comunes de amputación

4 Infección Se prohíbe implantación de un objeto metálico en un área afectada. Si los sitios de biopsia se infectan se infectan la amputación esta indicada

5 Edad ósea inmadura La reconstrucción de la extremidad es independiente de la maduración ósea, y el uso actual de prótesis expandibles ha hecho que disminuya la importancia de esta contraindicación

6 Implicación extensa de musculo Debemos de encontrar musculo suficiente para la reconstrucción funcional de la extremidad (54)

### **Cirugía de salvamento de miembro: sitios anatómicos específicos y sus consideraciones.**

#### Fémur distal

El fémur distal es el sitio más común de osteosarcoma, los tratamientos tradicionales han sido la amputación o la desarticulación. Aproximadamente el 70 a 80 % pueden ser manejados con resección para salvamento de miembro. La resección adecuada requiere márgenes adecuados de hueso y tejidos blandos. La angiografía es crucial para determinar los vasos poplíteos involucrados. Tumores grandes requieren remover el cuádriceps entero y puede ser reconstruido adecuadamente por una artrodesis, sin embargo la función de la rodilla es sacrificada.

#### Tibia Proximal

La tibia proximal es el segundo sitio anatómico más frecuente de osteosarcoma; la amputación desde la articulación de la rodilla ha sido considerado el procedimiento tradicional. Hoy alrededor de 2 tercios de estos pacientes pueden ser tratados con resección. La resección y reconstrucción en esta área es difícil y demanda absoluta atención a los detalles anatómicos y quirúrgicos. Es más difícil para obtener un adecuado margen de resección y un



buen resultado funcional con lesiones de la tibia proximal, los cuales tienden a tener una muy alta incidencia de complicaciones locales resultantes de los tumores femorales distales. Estos problemas son directamente relacionados con contrastes anatómicos; mínimos tejidos blandos adyacentes y localización normal subcutánea del borde medial tibial. Es extremadamente importante que la biopsia sea pequeña y que sea alrededor de la articulación de la rodilla. Un tumor posterior grande es irresecable.

### **Humero proximal**

Este es el tercer sitio más común de osteosarcoma. La angiografía es la modalidad de imagen prequirúrgica más útil. La resección adecuada del humero proximal requiere tomar la articulación con el deltoides y una porción de los músculos bíceps y tríceps con protección adecuada a los tejidos blandos. La mayor contraindicación de la resección local son los tumores que involucran el haz neurovascular, los nódulos linfoides, la pared pulmonar, contaminación masiva de tejidos blandos o fracturas patológicas. Puede utilizarse una prótesis para la reconstrucción. La reconstrucción de los tejidos blandos y la suspensión es esencial para evitar el dolor posquirúrgico y la inestabilidad y fatiga. La mano y la muñeca conservan una función normal posterior a la resección y el movimiento de la escápula provee una rotación interna y externa.

### **Pelvis y fémur proximal**

El osteosarcoma de la pelvis y el fémur proximal son los menos comunes, ocupando un 5% y 10% de todos los tumores. Los tumores de estas estructuras son muy grandes y envuelven partes muy importantes y son muy difíciles de reseccionar. La hemipelvectomy es usada para tumores de fémur proximal. Las opciones de salvamento de miembro cuando es usada son sólo funcionalmente superior a la amputación. Una biopsia mal planeada ofrece contaminantes de estructuras extrapelvicas. En general la resección pélvica y la reconstrucción tienen un rango alto de recurrencia local alrededor del 20% y morbilidad para infección e inestabilidad mecánica (54).

### **Manejo adyuvante en la terapia de osteosarcoma:**

Altas dosis de metrotexate, cisplatino y doxorubicina son los agentes más efectivos para la terapia de osteosarcoma.

Protocolos extensos han usado bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina en combinación con estos agentes.

Sin embargo ha fallado el manejo médico, demostrando resultados usando altas dosis de metotréxate con leucovorin como terapia de rescate comparado con el uso de bajas dosis y el uso racional de estos continuamente se cuestionado Hay que poner atención a la hidratación y a la alcalinización de la orina por las altas dosis de metotréxate administradas La monitorización de metotréxate es esencial Es importante reconocer que otras drogas antineoplásicas como el cisplatino pueden afectar la función renal y causar retraso en la excreción de metotréxate

La doxorubicina ( adriamicina) es usada en protocolos aunque cardiotoxicidad es importante

Las limitaciones sobre dosis acumuladas y la monitorización de la función cardíaca durante la terapia muestran que la doxorubicina presenta un riesgo de daño cardíaco

El cisplatino ha sido componente de protocolo; si se usa bajo el riesgo de toxicidad renal y ototoxicidad lo cual se relaciona con la dosis Otros agentes usados en el tratamiento del osteosarcoma tales como la ifosfamida puede incrementar también el riesgo de daño renal Algunos investigadores han adoptado la administración de cisplatino intrarterial porque aprovechan los resultados con rangos altos de necrosis del tumor y da oportunidad para el procedimiento de salvamento de miembro en muchos casos Sin embargo este aparente incremento de células muertas del tumor local no ha dado resultado en disminuir los riesgos de metástasis

La combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina, como inicialmente reportó Mosende ha sido incluida en protocolos prometiendo duplicar los resultados de curación clínica Sin embargo no hay criterios de inclusión en esta terapia y otros investigadores no ven respuesta a este esquema, y la inclusión de estos tres agentes en combinación con otras drogas antineoplásicas incrementa la toxicidad considerablemente

El desarrollo de quimioterapia efectiva provee un gran impulso para el desarrollo de la cirugía de salvamento de miembro Hoy para muchos cirujanos la quimioterapia neoadyuvante permite que las cirugías de salvamento de miembro sean realizadas con más facilidad con un riesgo bajo de recurrencia local Eilber reporta un bajo grado de recurrencia local y concluye que esto se

debe a terapia multidisciplinaria incluyendo quimioterapia prequirúrgica que destruya la enfermedad microscópica de la periferia del tumor primario Sin embargo la terapia neoadyuvante no provee efectos sobre la supervivencia de pacientes libres de enfermedad con osteosarcoma, debido a que todos los agentes quimioterapéuticos disminuye el riesgo de morbilidad local, ruptura de la piel, infección y posible progresión del tumor, con la posibilidad de la opción de una cirugía no amputativa Estudios adicionales son necesarios para determinar el valor de la quimioterapia prequirúrgica incrementando el número de casos de osteosarcoma que pueden ser efectivamente tratados con procedimientos de salvamento de miembro y quimioterapia

Con la terapia neoadyuvante alrededor de dos tercios de los pacientes con tumor primario resecable sin evidencia clínica metastásica al momento del diagnostico pueden ser curados. Los pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnostico pueden ser salvados con quimioterapia intensa y resección quirúrgica del tumor primario y de metástasis Los pulmones continúan siendo el sitio más común de enfermedad metastásica Una tercera parte de estos pacientes puede ser curado con resección de las metástasis pulmonares El uso de quimioterapia después de remover la enfermedad metastásica continua siendo controversial La supervivencia después de la toracotomía sin la aplicación de quimioterapia agresiva es equivalente a los rangos de sobrevivencia publicada en series tratadas con quimioterapia adicional (54)

### **Inmunomoduladores.**

La presencia de una respuesta inmune específica humoral y celular en pacientes con osteosarcoma han llevado a realizar estudios terapéuticos con inmunomoduladores, utilizando vacunas a partir de lisados celulares o de células completas inactivas, factor de transferencia, extraído de familiares en contacto con el paciente; el interferon para inhibir el crecimiento tumoral no han demostrado eficacia terapéutica Sin embargo en la actualidad quedan por explorar en esta entidad (en la que claramente existe evidencias de una reacción específica del huésped contra el tumor), los nuevos abordajes de inmunoterapia de conocida actividad en otras entidades tumorales (21,51,56)

## RESULTADOS

Se estudiaron 2 pacientes El primero se trató de una paciente femenina de 15 años de edad la cual ingresa al servicio de oncología pediátrica con el antecedente de haber presentado 7 años previos al diagnóstico traumatismo directo en rodilla derecha sin lesiones macroscópicas relevantes Ingresó con exámenes de laboratorio reportándose únicamente en la biometría hemática con hemoglobina baja de 9.0 y hematocrito de 28.5 Con deshidrogenasa láctica elevada (1046 U/L) el resto dentro de parámetros normales Radiológicamente y por tomografía se encuentra con datos en relación a metástasis pulmonares múltiples y derrame pleural derecho La radiografía de la extremidad afectada reporta tumor de partes blandas de rodilla derecha en su parte interna y posterior con calcificaciones, de origen a determinar, con reacción perióstica La gammagrafía ósea reporta tumor vascularizado de porciones articulares de fémur y tibia derecha La resonancia magnética, lesión de tejidos blandos, sin infiltración a hueso de compartimiento posteriomedial en pierna derecha, que por sus características es compatible con probable sarcoma sinovial, sin erosión ósea, estadio II IA La biopsia reporta sarcoma osteogénico fibroblástico Por lo que se decide someter a quimioterapia con 4 sesiones de cisplatino intra-arterial de acuerdo al esquema descrito en material y métodos Durante la administración de amifostine presenta como efectos secundarios emesis importante y disminución de la tensión arterial encontrándose con basales de 90/70 mmHg y presentando durante la administración de este, sistólicas mínimas de 75 mmHg y diastólicas mínimas de 40 mmHg, decidiendo en este caso por parte del anestesiólogo manejar con efedrina recuperando a sus cifras basales Durante el paso de la quimioterapia intrarterial no se encontraron efectos adversos, sólo vómito A nivel de la extremidad afectada no hubo lesiones que considerar

Las diferencias obtenidas de la primera a la cuarta quimioterapia con cisplatino intra-arterial fueron:

En la primera reporta: arteria femoral superficial de morfología, trayectos y flujos conservados, poplítea de calibre normal Se identifican múltiples vasos de neoformación dependientes de arteria poplítea y de las ramas rotulianas, con tinción parenquimatosa intensa a nivel de la lesión ósea e involucrando partes blandas, con retorno venoso temprano Existe aumento de volumen en partes blandas y desplazamiento medial de la arteria

En la segunda se encuentra reducción del 25% de la masa tumoral al primer ciclo.

En el tercer ciclo sin cambios

En el 4o ciclo se reporta arteria femoral superficial de morfología, trayectos y flujos conservados se aprecia arteria poplítea también de características adecuadas, arterias tibial anterior y posterior con múltiples ramas distales de neoformación a nivel del tercio superior de la tibia con importante afección de partes blandas

El segundo paciente fué masculino de 13 años, el cual presentó tumor en miembro pélvico derecho, a nivel de fémur distal, con una evolución de su padecimiento de 2 meses y asociado a traumatismo, con exámenes iniciales de laboratorio dentro de los rangos normales, sólo estando elevadas en forma considerable la fosfatasa alcalina (884 U/L), y la deshidrogenasa láctica ( 589 U/L) La biopsia reportó osteosarcoma osteoblástico y condroblástico, radiologicamente y por tomografía de tórax no se mostró metástasis a nivel pulmonar La resonancia magnética reporta estudio con lesión intraósea y extraósea difisometafisiario, de fémur derecho, que por sus características es compatible con osteosarcoma yuxtacortical, por imagen estadios II, IB Fue sometido ha 4 aplicaciones de quimioterapia intra-arterial con cisplatino mediate el protocolo ya descrito en material y métodos Dentro de los inconvenientes que se presentaron durante la administración y que se tenían previstos fueron la emesis importante presentada durante el paso de amifostine y disminución de la tensión arterial considerando la basal de 120/70 mmHg y llegando la sistólica como mínimo de 90 mmHg y la diastólica de 65 mmHg, no requiriendo de la suspensión de su administración, y de los datos menos relevantes estornudos Durante el paso de el cisplatino intra-arterial, no se encontraron inconvenientes durante su paso programado para 1 hora, a excepción de que se continuó con la emesis y que pudo haberse sinergizado con el amifostine Del procedimiento no se reportaron incidentes ni alteraciones en la extremidad involucrada

Las diferencias obtenidas del primero al cuarto ciclo de quimioterapia fueron:

En el primero se reporta: identificación de arteria femoral superficial y poplítea de morfología, trayecto y flujos conservados Se aprecian multiples vasos de neoformación dependientes de la porción distal de la femoral

superficial y de la poplítea, con fase tisular intensa en ambas caras laterales del fémur y en partes blandas, con retorno venoso normal

Al segundo ciclo se logró una respuesta favorable obteniendo una reducción del 50% de la masa tumoral

Al tercer ciclo se reporta: arteria femoral superficial y poplítea de morfología, trayectos y flujos conservados. Se aprecia ausencia de vasos de neoformación dependientes de la porción distal de la femoral superficial y de la poplítea, con fase tisular discreta en ambas caras laterales del fémur y en partes blandas, con retorno venoso normal

Al cuarto ciclo sin cambios arteriográficos relacionados al estudio previo

En la actualidad en fase de protocolo quirúrgico para salvamento de miembro

## DISCUSIÓN

El osteosarcoma (siendo el más frecuente el osteogénico), es el tumor maligno óseo más común en niños y adolescentes; está compuesto por células tumorales altamente malignas que se forman de osteoide de la matriz extracelular. Los osteosarcomas de bajo grado son raros en los niños y adolescentes. La cirugía ortopédica y oncológica han puesto importante atención en las opciones terapéuticas, tratándose de un trabajo en equipo que incluye a enfermeras, médicos y pediatras oncólogos.

El osteosarcoma es agresivo localmente con patrón de crecimiento característico, lo cual debe ser considerado durante la planeación de la ablación quirúrgica del tumor. Muchos de estos tumores son bicompartamentales, destruyen el hueso cortical y también invaden directamente los tejidos blandos adyacentes. La periferia del tumor maduro es generalmente cerrado por una pseudocápsula, la cual rompe para formar lesiones satélite, llamadas metástasis; en casi 80% de los pacientes se detectan éstas al momento del diagnóstico; porque este tumor se disemina por el sistema vascular, las primeras lesiones metastásicas aparecen en pulmón.

La investigación de nuevas modalidades terapéuticas son importantes para el desarrollo de terapias efectivas, para resolver las dificultades para extender la respuesta de la quimioterapia al tumor inicial; realizar revisión de técnicas innovadoras para el control del tumor local, incluyendo procedimientos de salvamento de miembro, y el valorar las alternativas de quimioterapia incluyendo el uso de terapia neoadyuvante, para la resección quirúrgica, y contribuir al mejoramiento de vida de estos pacientes.

Los estudios indican que la cirugía de salvamento de miembro no tiene efectos adversos en la supervivencia de los pacientes, y la quimioterapia prequirúrgica ha mejorado los resultados preliminares con un bajo rango de recurrencia local. Es importante que la biopsia sea realizada por equipo experto, y el paciente sea estudiado en forma completa, a manera de tener un diagnóstico exacto, y la identificación de metástasis, para determinar en forma exacta los pacientes posibles candidatos a este procedimiento quirúrgico.

Nuevas terapéuticas efectivas dependen probablemente de la introducción de nuevos agentes. La ifosfamida, un análogo de la ciclofosfamida sintetizado desde 1950, es el único medicamento evaluado desde la introducción del cisplatino y muestra una significativa actividad contra el osteosarcoma. En Europa algunos investigadores sugieren que la ifosfamida tiene actividad contra el osteosarcoma en algunos pacientes quienes tienen recaída después de una terapia intensa con varios quimioterápicos. Mas recientemente se ha demostrado que pacientes tratados previamente responden a la ifosfamida.

En este estudio se decidió administrar quimioterapia a base de cisplatino, adriamicina y amifostine (ethyol) como citoprotector.

El cisplatino es un agente citotóxico que intercambia iones cloruro por grupos nucleófilos como el N7 de la guanina y adenina para formar enlaces cruzados covalentes en el DNA que son fuertemente estables y se correlacionan con su toxicidad, de esta manera interfiere con la síntesis y transcripción de DNA. Su vida media de eliminación es mayor a las 24 horas, un 15% es excretado en orina sin cambios, pero hasta el 90% de una dosis es recuperada en la orina en metabolitos activos y tóxicos. Usado en el tratamiento de múltiples tumores es considerado agente esencial en el tratamiento del sarcoma osteogénico. Se ha postulado que metabolitos del cisplatino como el platino monohidratado, que es tres veces más tóxico que el cisplatino, es el responsable de dicha nefrotoxicidad, siendo su efecto acumulativo. Los datos iniciales son excreción aumentada de magnesio y potasio, reducción súbita de la tasa de filtración glomerular y secreción de enzimas urinarias. Dicha toxicidad puede ser disminuida mediante el uso de hiperhidratación y manitol con el uso de agentes citoprotectores, manejo establecido en nuestro protocolo para estos pacientes con esa finalidad. Además se puede presentar ototoxicidad y toxicidad neurológica que puede presentarse como una neuropatía periférica. El cisplatino se conoce como uno de los fármacos más emetizantes utilizados en el tratamiento de cáncer, lo que es actualmente controlado con el uso de antieméticos como el ondasetrón (55,56).

La adriamicina o doxorubicina, pertenece al grupo de los antibióticos con acción antineoplásica; tiene diversos mecanismos de acción, de los cuales los más importantes son intercalarse entre los pares de bases del DNA y generar radicales libres de oxígeno que provocan rupturas simples o de doble cadena al DNA. Tiene un amplio espectro antineoplásico y es considerado el segundo fármaco más potente para el tratamiento del osteosarcoma logrando incluso remisión de las metástasis en pacientes tratados exclusivamente con



adriamicina Sus efectos tóxicos pueden ser agudos y crónicos, locales y sistémicos Las agudas son náusea, vómito, mielosupresión Mucositis y estomatitis, usualmente son limitantes de la dosis. La crónica más importante es la cardiopatía congestiva, que se presenta con dosis acumulativas mayores de 550 mg/M<sup>2</sup> Debido a que la intensidad de dosis puede estar en relación con la sobrevida y la sobrevida libre de enfermedad, la toxicidad asociada a la quimioterapia puede no solo producir morbilidad sino también afectar la respuesta al tratamiento, ya que los retrasos en la quimioterapia o las reducciones de dosis favorecen la resistencia tumoral a la quimioterapia Por lo tanto, en la actualidad se ponen en práctica estrategias en relación al uso de citoprotectores que disminuyan dicho daño sin afectar la actividad antineoplásica de la quimioterapia (57 58 59)

Se han utilizado varios agentes citoprotectores y de entre ellos esta el amifostine (ethyol), que ha surgido como un agente prometedor, ya que disminuye la toxicidad en varios órganos , sin disminuir la actividad antitumoral, demostrándose además disminución de los efectos de mielosupresión en los pacientes tratados con ciclofosfamida Los principales efectos adversos presentados en forma secundaria a la administración de amifostine han sido el desarrollo de hipotensión y emesis, sin embargo se ha demostrado una disminución de la hipotensión y emesis mediante la preadministración de fluidos intravenosos, dexametasona y ondasetrón dentro de la hora previa a la quimioterapia También se ha observado hipocalcemia y efectos menores como estornudos, somnolencia, hipo, sensación de calor y fiebre Se recomienda actualmente dosis de 910 mg/M<sup>2</sup> dosis en 15 minutos por vía intravenosa y su administración debe ser iniciada 30 minutos previo al paso de la quimioterapia (60,62,38)

Un problema mayor es la evaluación de la eficacia de nuevos agentes para osteosarcoma, con menos secuelas clínicas Se ha utilizado la quimioterapia intra-arterial para maximizar la respuesta temprana y considerar la oportunidad de salvar el miembro afectado; presumiblemente ésto permite tener mas altas concentraciones citotóxicas de quimioterapia directamente en el sitio del tumor primario y permite potencialmente la penetración de la droga a través de la membrana celular del tumor La doxorubicina y el cisplatino son los dos medicamentos evaluados con más frecuencia usando esta técnica No hay diferencia en general en la supervivencia con amputación de la extremidad, o salvamento del miembro

Se han iniciado investigaciones mas recientemente, sobre la combinación de ifosfamida en combinación con doxorubicina, y altas dosis de metrotexate como terapia primaria, encontrándose un 90% de necrosis al examen histopatológico de tumor resecable. No se ha observado nuevos agentes que muestren actividad significativa. Los inmunoestimulantes como el fosfatidiletanolamina y muramyl tripéptido, han mostrado actividad en los estudios preclínicos, previniendo el desarrollo de metástasis pulmonares en un modelo canino de osteosarcoma, y encontramos además una aceptable toxicidad para que se pueda realizar la investigación en humanos (54)

## CONCLUSIONES

El osteosarcoma es la neoplasia más común de tipo ósea en niños y adolescentes, La primer terapia efectiva se realizó alrededor de los años 70, y existe aún controversia a través de los años del valor relativo de quimioterapia agresiva con varios agentes, presentando alrededor del 60% de pacientes con tumor primario resecable y sin metástasis al momento del diagnóstico y que pueden ser curados

Nuevos métodos de imagen incluyen la tomografía y resonancia magnética, así como técnicas de radionúclidos, que son sensibles para detectar perfusión local del tumor y nos ayudan a definir la extensión del tumor y la respuesta a la quimioterapia, así como el plan quirúrgico

Aunque históricamente la amputación ha sido el primer método para controlar el tumor local, nuevas técnicas quirúrgicas y de aparatos endoprotésicos combinado con una quimioterapia efectiva, han ofrecidos disminución de la cirugía radical de 50 a 80% de los pacientes con osteosarcoma, con técnicas de salvamento de miembro

Nuevos agentes terapéuticos incluyendo la ifosfamida y las drogas inmunosupresoras, como el fosfatidiletanolamina y muramyl tripéptido, prometen el mejorar los rangos de cura de osteosarcoma

En nuestro estudio pudimos observar que con la administración de quimioterapia intra-arterial a base de cisplatino, apoyada con adriamicina en pacientes con osteosarcoma se logra obtener desaparición de los vasos de la neoforemación tumoral y la consecuente necrosis y disminución del tamaño del tumor

En este caso los mejores resultados se obtuvieron con el segundo paciente en quien no se identificaron metástasis pulmonares, estando en la actualidad en espera de cirugía para salvamento de miembro con colocación de prótesis. Nuestra primer paciente se encontró con metástasis pulmonares, lo que implica peor pronóstico, además de que solicitó su alta voluntaria por lo que el seguimiento y evolución queda en la penumbra

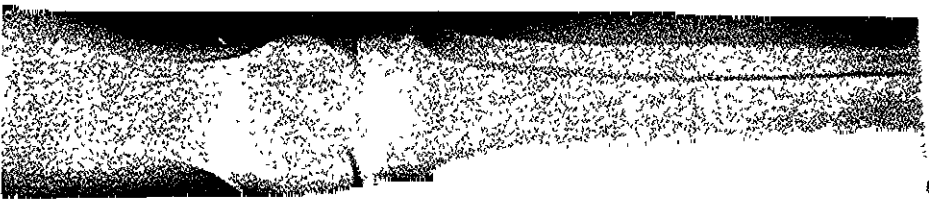
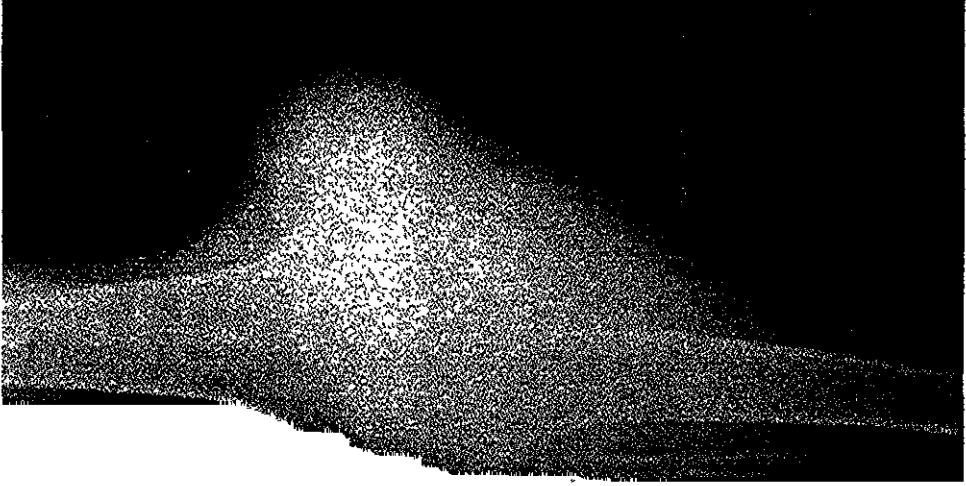


Fig. 1. Femenina de 15 años de edad con osteosarcoma a nivel de rodilla derecha (placa simple y comparativa).

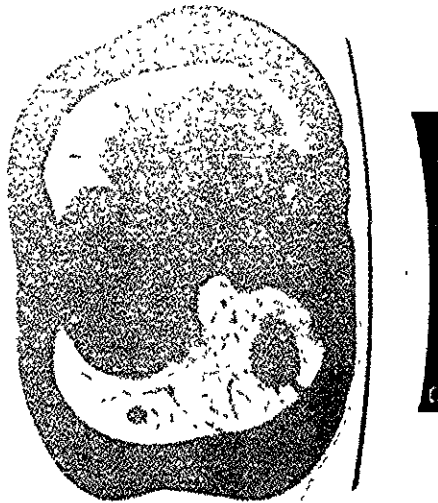
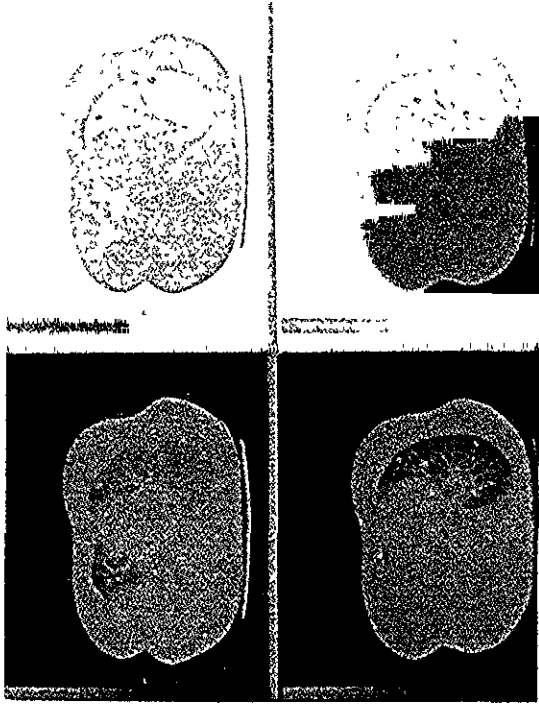


Fig. 2. Tomografía de tórax que muestras múltiples metástasis a nivel pulmonar

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

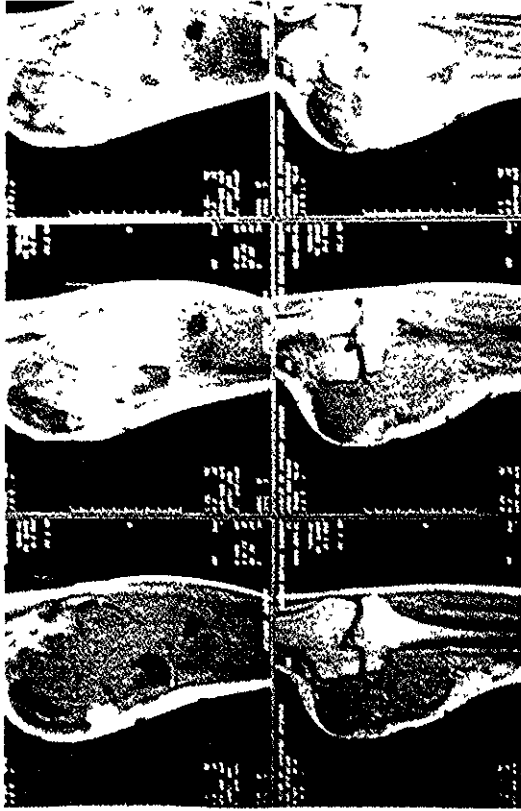
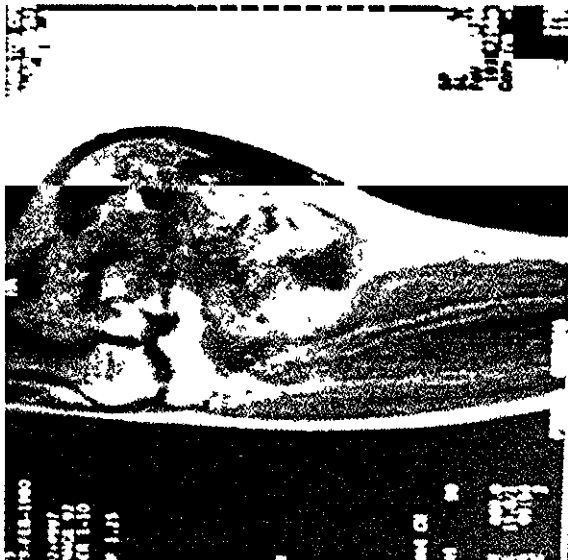


Fig. 3. Resonancia magnetica que muestra las dimesiones del tumor (osteosarcoma).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Fig. 4. Vascularización importante de la tumoración (der.). Disminución de la vasculatura tumoral después de la quimioterapia intra-arterial (izq.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Fig. 5. Arteriografía comparativa antes de la quimioterapia (der.) y al término de la quimioterapia (izq.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





Fig. 6. Masculino de 13 años en el que se demuestra tumor óseo a nivel femoral en rayos X de fémur y por gamagrafía.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

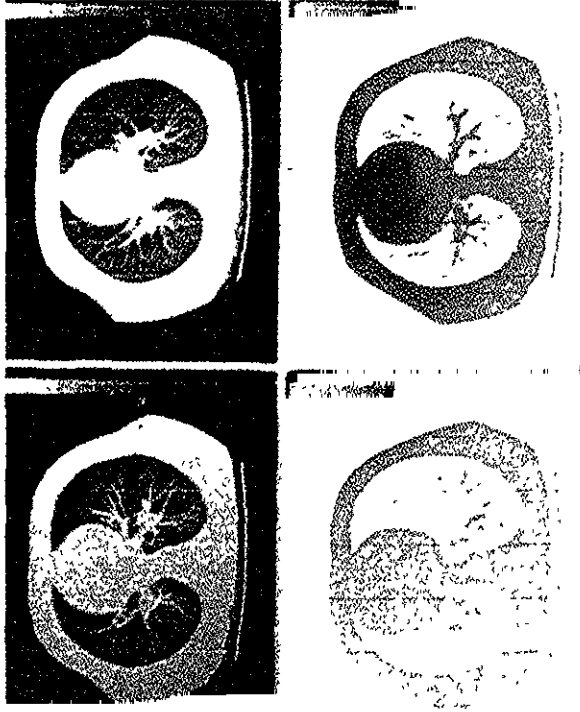
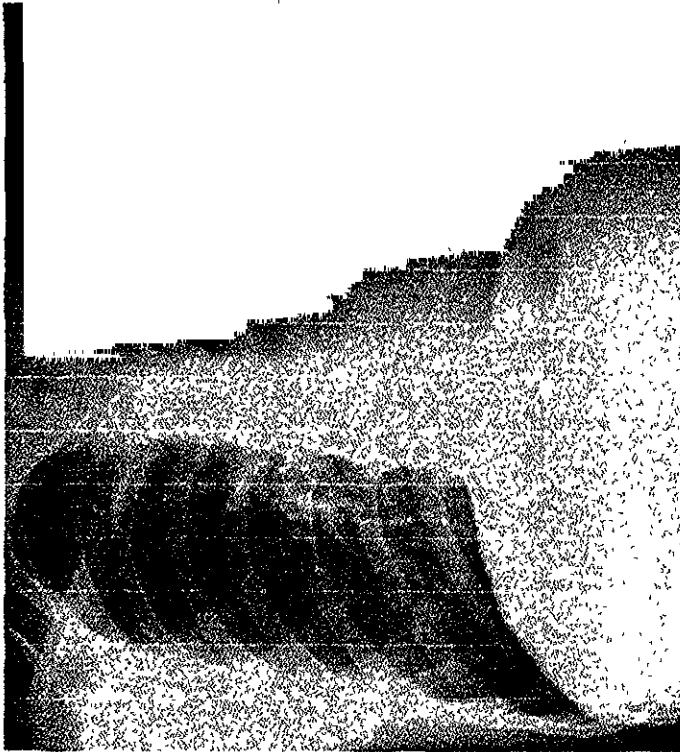


Fig. 7. Radiografía y tomografía de tórax que no muestra metástasis a nivel pulmonar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

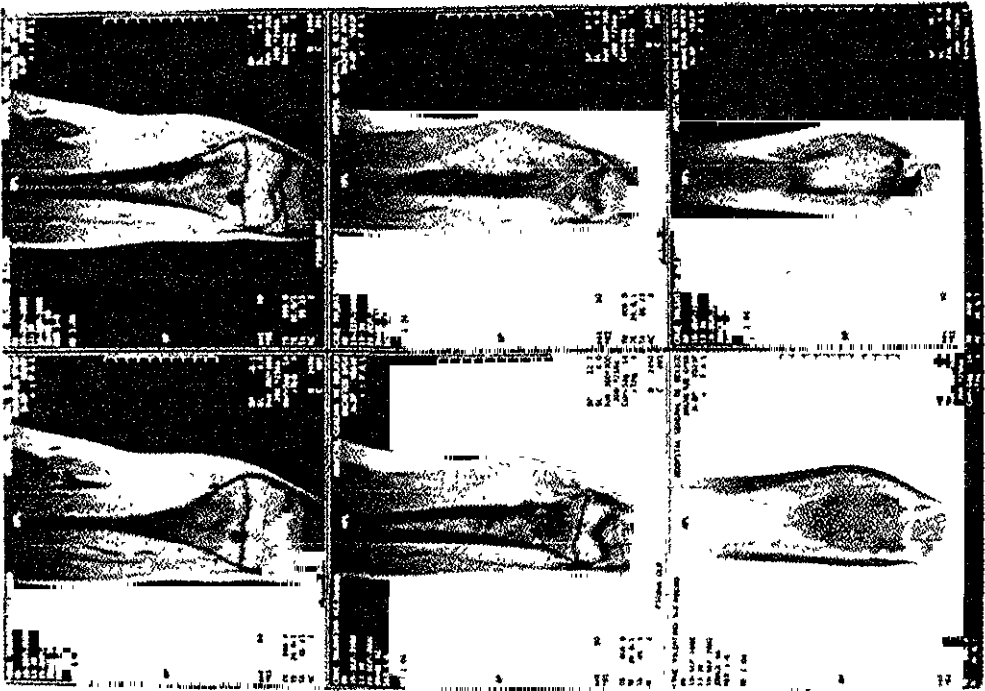


Fig. 8. Resonancia magnetica que muestra las dimensiones del tumor a nivel distal de fémur.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Fig. 9. Gamagrafía a nivel de fémur que muestra los cambios en la vasculatura y tamaño del tumor, antes (arriba) y después de la quimioterapia (abajo).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Dahlin, D C.: " Bone tumors General aspects and data on 6221 cases", 3<sup>rd</sup> ed Springfield Il, Charles C Thomas, 1978
- 2 Hansen, M, col: Osteosarcoma and Retinoblastoma: A shared chromosomal mechanics revealing recessive predisposition Proc Natl Acad Science USA, 1985 82: 6216 – 6220
- 3 Woodard, H Q, y Higimbotam, M L: Development of osteogenic sarcoma in a radium dial painter 37 years after the end of exposure Am J Med 1962, 32: 96 – 102
- 4 Young, J, y Miller, R : Incidence of malignant tumors in US children J Pediatric 1975, 86: 254 –258
- 5 Hayles, A B.; Dahlin, D C y Coventry, M B : Osteogenic sarcoma in children JAMA 1960, 174 1174 –1177
- 6 Gliksman A S, y Toker, C : Osteogenic sarcoma following radiotherapy for bursitis Mt Sinai J Med 1976, 43: 163 – 167
- 7 Huvos, A G.: bone tumors, Philadelphia, W B. Saunders, 1979, pp206
- 8 Epstein, L Bixler, D y Bennett, J E: An incidence of familiar cancer, including 3 cases of osteogenic sarcoma, Cancer 1970, 25: 889 – 891
- 9 Lee, E S., Laurie J y twonsed, A L : fine structure of radiation induced osteogenic sarcoma Cancer 1976, 36: 1418 – 1425
- 10
- 11 Schajowicz, F : Phatology of bening and malignant bone tumors in children, en Bone tumors in children Jaffe N (ed) Littleton MA Publishing, co 1979.
- 12 Finkel, M P: Reilly, C A : Virus induction of osteosarcomas in mice Science 1966, 151: 698 – 671
- 13 Spujt, H.J, y Ayala, A G: Skeletal tumors in children and adolescents. Hum Pathol 1983, 14: 628 –642.
- 14 Harmon, I P, y Morton, K S : Osteogenic sarcoma in four siblings J Bone Joint Surg 1996, 48:493 – 498
- 15 Marcove, R C, Mike, V y Hajec, J.V : Osteogenic sarcoma under the age of twnty one A review of 145 operative cases J Bone Joint surg. 1970, 52A: 411 – 423
- 16 Dryja, I y col: Chromosoma 13 homozygosity in osteosarcoma without retinoblastoma Am J Hum Genet 1986, 38: 59-66

- 17 Friend, S , y col: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma *Nature* 1986, 323: 643 – 646
- 18 Price, C H G , y col: Osteosarcoma in children *J Bone Joint Surg* 1975, 57B: 341 – 345
- 19 Fraumeni, J F.: Stature and malignant tumors of bone in children and adolescents *Cancer* 1967, 20: 967 - 973.
- 20 Eliber, F R y Morton, D L : Sarcoma specific antigen: Detection by complement fixation with serum from sarcoma patients. *J Natl Cancer Inst* 1970, 44: 651 – 656
- 21 Morton, D L y Malignem, L.A.: Human osteosarcoma Immunologic evidence suggesting an associated infectious agent *Science* 1968, 162: 1279 – 1281
- 22 Unni, K K : Bone tumors Nueva York Londres, Melbourne, Churchill Livingstone, 1988
- 23 Mckenna, R. j , y col: Sarcomata of the osteogenic series An analysis of 552 cases *J Bone Joint Surg* , 1966 48A: 1-26
- 24 Cohen, P: Osteosarcoma of the long bones *Eur J Cancer* 1978,14: 995 – 1004
- 25 Shingh I Tsang, K L Blakemore, W S : Immunologic studies on contacts of osteosarcoma in humans and animals *Nature* 1977, 265: 541 – 542
- 26 Link, M P , y col: Adjuvant chemotherapy in the treatment of osteosarcoma Results of the MIOs, en *Recent concepts in sarcoma treatment* 1988
- 27 Aisen, A M Martel, W Braunstein, A M , y col: MRI and CAT evaluation of primary bone and soft tissue tumors *Am J Roeng* , 1986, 146 : 749 –756
- 28 Micke, V y Marcove, R C.: Osteogenic sarcoma under the age of 21 experience of MSKCC *Prog Cancer Res Ther* 1978, 6: 283 – 292
- 29 Coventry, M B , y Dhalin, D C : Osteogenic sarcoma A critical analysis of 430 cases *J Bone Joint Surg* , 1957, 39A: 741 – 758
- 30 Zimmer, W D., y col: Bone tumors: MRI versus CT *Radiology* 1985, 155: 709 – 713
- 31 Uribe-Boero G., y col: Primary osteosarcoma of bone A clinic pathologic investigation of 243 cases with necropsy studies in *54 Am J Clinic Pathol* 1977, 67: 427 – 435
- 32 Enneking, W F.: *Musculoskeletal Tumor Society VII*, pp 1121 – 1125, kNueva York, Churchill Livingstone 1983

- 33 Yagmai, I: Angiographic features of osteosarcoma *Am J Roentgenol*, 1977, 129: 1073 – 1081
- 34 Cortes, E Holland y col: Doxorubicin in disseminated osteosarcoma, *JAMA* 1972, 221: 1132 – 1138
- 35 Rosenback, S A. y col: Treatment of osteogenic sarcoma II Aggressive resection of pulmonary metastases *Cancer Treat Rep*, 1979, 63: 753 – 756
- 36 Lechner, G, y col: Angiographic comparison in osteosarcoma after preoperative chemotherapy *J Cancer Res Clin oncol* 1983 106:51-54
- 37 Gehan. E A y col Osteosarcoma: the MD Anderson experience 1959-1974, en *Immunotherapy of cancer: Present status and trials in the man*, W D Thery, (ed). Raven Press, Nueva York, pp 271 – 282, 1978
- 38 Goodman, M A ., y col: Metabolic and endocrine alterations in osteosarcoma patients *Cancer* 1978, 42 603 – 610
- 39 DeSantos, L A y Edeiken, B Purely lytic osteosarcoma *Skeletal Radiol*, 1982, 9: 1-7
40. Stein, J J. Osteogenic sarcoma Results of therapy *Am J Roentgenol*, 1975, 123: 607 – 613
- 41 Eneking, W F , Spainter, S S y Goodman, M A : A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma *Clin Orthop*, 1980, 153: 106 – 120
- 42 Unni, K K , Dahlin, D C. y Beabout J: Parosteal osteogenic sarcoma *Cancer* 1976, 37: 2466 –2475
- 43 Heiman, S , y Treves, . Scintigraphy in pediatric bone tumors *Pediatric Hematology*, Vol II, Jaffe, N PSG, Publishing Co, Littleton, Mass Pp 79-96, 1979
- 44 Unni, K K y col · Intraosseous well differentiated osteosarcoma *Cancer* 1977, 40: 1337 –1347
- 45 Clark, J; Unni, K K y col: Osteosarcoma of the jaw *Cancer*, 1983,51: 2311 – 2316
- 46 Wilner, E: Osteogenic sarcoma, pp 1897 – 2095, *Radiology of bone tumors and allied disorders* Philadelphia, Saunders, 1982
- 47 Taylos, W F. y col: Pronostic variables in osteosarcoma: a multinstitutional study, *JNCI*, 1989, 81: 21 – 30
- 48 Shuster, J J: Should interferences from observacional study of treatment results be applied in osteosarcoma, *JNCI*, 1989, 81: 2 –3

- 49 Francis K C :Kohn y col : Osteogenic sarcoma, J Bone Joint Surg, 1976, 55, 754 – 762
- 50 Scraton, P E y col: Prognostic factors in osteosarcoma: a review of 20 years de experience at the Univ Pittsburg Cancer 1975 36: 2179 –2171
51. Yu, A , y col : concomitant presence of tumor specific cytotoxicity and inhibitory lymphocytes in patients with osteosarcoma N England J Med , 1977 297: 121 – 127
- 52 Rosenberg, S A y col: the new approach to adoptive immunotherapy of cancer with tumor infiltrating lymphocytes Science, 1986, 233: 1318 – 1321.
- 53 Look AT, Douglas Ec y col: Clinical importance of near-diploid tumor stem lines in patients with osteosarcoma of an extremity N Eng J Med 1988 318-1567
- 54 William H Meyer, MD, and Martin M Malawer, MD: clinical features and Envolving Surgical and Chemotherapeutic Strategies Pediatric clinics of North America 1991, 38 : 317 – 346