

11245

1 ej 21



Universidad Nacional Autónoma
de México

FACULTAD DE MEDICINA
Hospital de Ortopedia y Traumatología
"Magdalena de las Salinas IMSS"

OSTEOSARCOMA: AVANCES EN SU
TRATAMIENTO
Y PRONOSTICO

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Grado de:
Especialista en Ortopedia y Traumatología

presenta

Dr. Christian Eric Fuentes Gutiérrez

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1987



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 está 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.

I N D I C E

	Página
Introducción	1
Objetivos	3
Antecedentes Científicos	4
Epidemiología y Estadísticas	8
Presentación Clínica	10
Patología	12
Características Radiográficas	14
Biopsia	17
Criterios de Etapificación y Clasificación.	19
Etapificación y Tratamiento	27
Quimioterapia	30
Tratamiento Quirúrgico	35
Material y Métodos	41
Resultados	43
Discusión	48
Conclusión	51
Bibliografía	52

INTRODUCCION

El osteosarcoma se define por la O.M.S. como "un tumor maligno caracterizado por la formación directa de tejido óseo u osteoide por las células tumorales" (17), y corresponde al tumor maligno de la serie formadora de hueso de la clasificación de la O.M.S. (1972).

El osteosarcoma es el tumor primario de hueso más común y por lo tanto objeto de investigación constante. Es también el tumor más frecuente en niños y jóvenes. En la mayoría de los reportes de hace 10 años la sobrevivida de 5 años es menor del 20% (9,11,15,17). Sin embargo, con el advenimiento de mejores métodos de diagnóstico y la detección temprana junto con la estapificación, la gamagrafia, la tomografía axial computarizada (3,5,8,16), y la administración de quimioterapia pre y postoperatoria, y con el mejoramiento de las técnicas quirúrgicas, se ha logrado una sobrevivida que actualmente está alrededor del 85% (3, 16). Los conceptos de resección "en bloque" y las mejores técnicas de salvamentos de miembros no sólo han proporcionado excelentes resultados funcionales, sino también una mejor calidad de vida.

Aún en las lesiones torácicas que son difíciles de -

tratar, se logra un término de sobrevida del 30% al 45% - después de la toracotomía y resección de metástasis (6,9, 12).

El propósito del siguiente trabajo es presentar los avances más recientes en su tratamiento y pronóstico, comparar la literatura y revisar los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de osteosarcoma en el Hospital Magdalena de las Salinas del Instituto Mexicano del Seguro Social de México, Distrito Federal.

OBJETIVOS

- 1.- Establecer criterios de diagnóstico y estapificación del osteosarcoma.
- 2.- Proponer esquemas de manejo con quimioterapia pre y postoperatorias.
- 3.- Describir técnicas quirúrgicas menos radicales en relación con la estapificación a fin de mejorar la calidad de vida.
- 4.- Proponer un esquema de manejo a seguir en el osteosarcoma.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El término de "sarcoma osteogénico" fue introducido por Ewing en 1922, para significar que era una tumoración - maligna que se originaba en tejido óseo, generalmente afectada a niños y jóvenes. Martland y cols. en 1931 describen la malignización ósea en personas que reciben radiación, y Schajowicz en 1945 describe la transformación sarcomatosa en la enfermedad de Paget (2). En 1942 Woodard describió el hallazgo del aumento de la fosfatasa alcalina en el suero en relación a la actividad osteoblástica de la célula tumoral (17). Posteriormente en 1943 Mc Donald denominó esta entidad como "osteosarcoma" que es el término con el que actualmente está designado por la OMS y define al osteosarcoma como: "Tumor maligno caracterizado por la formación de tejido óseo u osteoide por las células tumorales". 12-17

Busso y Shajowicz publicaron el primer caso de osteosarcoma multifocal (multicéntrico) en 1945, caracterizado por la presencia de múltiples localizaciones (excepción de la enfermedad de Paget), con crecimiento simultáneo y de apariencias microscópicas similares.

De acuerdo al tejido predominante en la masa tumoral

Dahlín y colaboradores en 1978 clasificaron al osteosarcoma en tres categorías; alrededor del 50% de los tumores producen hueso o tejido osteoide, y se denomina "Osteosarcoma - osteoblástico", el 25% tiene una diferenciación cartilaginosa; "Osteosarcoma cardroblástico" y el 25% restante tiene aspecto fusiforme similar al fibrosarcoma, es el "Osteosarcoma fibroblástico" (2-9-15). Sin embargo, Shajowicz y cols. sostienen que la anterior clasificación son más bien etapas evolutivas del osteosarcoma y la misma no está debidamente justificada, (17). Unhi y cols. en 1976 publicaron bajo la denominación de "osteosarcoma perióstico" -- 23 casos, caracterizados porque ocurre entre la corteza y el perióstico y tiene un componente cardroblástico importante, tiene actividad moderada, responde adecuadamente a la quimioterapia y es de buen pronóstico.

Antes de 1970 la mayoría de las publicaciones sobre el tratamiento del osteosarcoma coinciden en el manejo con cirugía radical.

Sin embargo, actualmente no hay evidencia probada de que la cirugía ablativa o radical mejore el pronóstico -- (10-11-12). Posteriormente se añadió quimioterapia al tratamiento quirúrgico, el primer reporte fue hecho por Jaffe y cols. en 1974 en una publicación preliminar sin resulta-

dos (1-14).

En 1980 Marcove y Rosen presentaron un reporte de 66 pacientes que fueron tratados con resección en bloque y -- quimioterapia, 34 pacientes con osteosarcoma de femur, 12 de tibia, 19 de hombro y uno de peroné.

Obteniendo un rango de curación con seguimiento de 5 años del 35%, concluyendo que la resección en bloque y la quimioterapia son una alternativa real en contra de la cirugía radical. (14).

El osteosarcoma desarrolla metástasis pulmonares, lo que estimuló al tratamiento quirúrgico de las mismas, la primera comunicación al respecto es la de Barney y Churchill en 1939 que reportaron un paciente con carcinoma solitario renal y metástasis pulmonar, tratado mediante lobectomía a continuación de la resección del carcinoma renal y el paciente sobrevivió por muchos años (6-7-10). Beattie reportó su experiencia en metástasis pulmonar en el osteosarcoma con 22 pacientes en 1971 con 58 toracotomías, con el promedio de 1 a 6 toracotomías por paciente. De éstos 9 sobrevivieron 3 años después de la amputación (45%). El mismo autor en 1984 reporta los resultados de su primer -- trabajo, encontrando una supervivencia de 6 pacientes (27%) de 10 y 15 años libres de enfermedades. Inicialmente el au--

tor trataba pacientes con metástasis solitarias, posteriormente trató pacientes con múltiples metástasis pulmonares y concluye que ambos tienen la misma probabilidad de curación con un rango de 27%, en 5 años de seguimiento. (6).

EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICAS

El osteosarcoma es el tumor óseo primario más común, la incidencia estimada en E.E.U.U. es de aproximadamente - 1.7 casos por millón en un año. Esto representa alrededor de 500 a 600 casos por año. En nuestro medio, en el Hospital Magdalena de las Salinas en México, Distrito Federal, se presentan 6 casos en 1985 y 8 casos en 1986, de un total de internamientos de 9159 en 1985 y de 10236 en 1986, - lo que equivale aproximadamente al 0.1%. Puede ocurrir en cualquier grupo de edad, aproximadamente el 50% ocurre en la segunda década de la vida, comunmente localizada en metáfisis en huesos largos. Los varones son más frecuentemente afectados que las mujeres. Una elevación en el grado de incidencia se produce en la sexta década de la vida, probablemente por la contribución secundaria a la enfermedad de Paget (15,16).

Están involucrados los huesos largos y un 50% ocurren alrededor de la rodilla (1,2,9,15,16,17). Siendo la localización más frecuente la metáfisis distal del fémur, siguiéndole en frecuencia la proximal de tibia, proximal de húmero y proximal de fémur. La literatura ha reportado todos los huesos como localización de osteosarcoma. -- Una localización especial es la columna vertebral aunque

muy rara, con pronóstico muy pobre.

El osteosarcoma puede también asentarse sobre lesiones previas como el infarto óseo, displasia fibrosa, enfermedad de Paget o secundaria a radiación, el pronóstico de estas dos últimas entidades es malo. El osteosarcoma multicéntrico es extremadamente raro.

Se ha seguido el trauma con agente etiológico, sin embargo, la mayoría de los centros están de acuerdo en que el traumatismo atrae la atención del paciente sobre una lesión preexistente.

PRESENTACION CLINICA

Usualmente los pacientes jóvenes dan una historia corta de dolor que va incrementando en intensidad con edema en el miembro afectado, a menudo irradiado a una articulación vecina, con claudicación y actitud antálgica que no se alivia con el descanso, inmovilización o analgésicos comunes.

Posteriormente, historia de masa palpable dolorosa, - no es común el derrame articular, en contraposición a los tumores que afectan la epífisis como el TCG o el condroblastoma. (16,17).

En pacientes con tiempo de evolución prolongada presentan aumento de temperatura local con dilatación venosa.- En ocasiones un traumatismo o una fractura puede llamar la atención del paciente y del médico. Es importante evaluar en todas las fracturas sin claro antecedente traumático, - el sitio para determinar si hay discontinuidad ósea o presencia de un patrón permeativo o elevación del periostio.

Un hallazgo importante es el aumento en el suero de la fosfatasa alcalina que está relacionada con la actividad osteoblástica de la célula tumoral, no se encontró una relación cuantitativa entre la actividad tumoral, sin embargo, lo más importante es el valor pronóstico después de

la extirpación del tumor y del tratamiento quimioterápico - utilizando la fosfatasa alcalina como marcador de la evolución postoperatoria, de recidiva local o de metástasis cuando sus valores están aumentados.

PATOLOGIA

El osteosarcoma presenta una considerable diversidad - en sus aspectos macro y microscópicos. El poliforismo en -- sus aspectos macro y microscópico. El poliformismo del os-- teosarcoma se debe al hecho de que la formación de tejido -- osteoide por las células tumorales se asocia con la destruc-- ción y con el proceso reactivo defensivo del hueso. (17).

Los patólogos han clasificado al osteosarcoma sobre - la base del tejido producido en forma predominante (Dahlin 1978) y ha sido dividido en: osteoblástico, condroblásti-- co, fibroblástico y talangiectásico y el de tipo de células pequeñas. Enneking y cols. junto con otros autores divide los tumores musculoesqueléticos en alto grado y bajo grado de malignidad y pueden ser intra o extracompartimentales. - (4,5).

El osteosarcoma tiene un patrón maligno agresivo con - alto rango de mitosis. Los sarcomas osteogénicos de bajo -- grado de malignidad (sarcoma parostogénico) de localización yuxtacortical, tiene bajo porcentaje de metástasis.

El osteosarcoma primario de alto grado de malignidad - metastiza rápido, y se han descrito metástasis a cada órgano, sin embargo, los más frecuentes son el pulmón y el hueso.

Las metástasis que ocurren en el mismo hueso en el -
cual se ha desarrollado el tumor primario se conocen como
"metástasis saltante" (Skip metástasis) (3). La presen-
cia de nódulos metastásicos se encontraron en estadios --
avanzados, asociados a un mal pronóstico. Sin embargo, --
las más frecuentes son el pulmón y el hueso.

CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS

Radiográficamente el osteosarcoma puede tener una imagen blástica, lítica, permeativa. Clásicamente está situado en la metafisis, la cortical está usualmente invadida y frecuentemente hay compromiso de tejidos blandos, lo cual es particularmente visible con la tomografía axial. La reacción perióstica da una imagen de triángulo de Codman y una apariencia de rayos de sol. Sin embargo, ninguno de estos es patognómico.

La tomografía axial computarizada puede identificar la extensión de la lesión; como la ruptura de la cortical el compromiso del canal medular, la extensión de la masa a los tejidos blandos, sin relación con los mismos, y las vainas neurovasculares, los cuales son parámetros para valorar el tratamiento quirúrgico.

La arteriografía es un método de investigación útil debido a que muestra la relación entre el tumor y la neovascularización.

La gammagrafía ósea determina la extensión del tumor y es un marcador de la presencia de metástasis saltante lo que es importante en la evaluación de la quimioterapia postoperatoria.

Para determinar el rango de crecimiento de las lesiones focales del hueso por medio de la radiografía, --

Lodwik y cols. proponen una clasificación en base a un análisis de los casos del Registro de sarcomas óseos -- del Colegio Americano de Cirujanos, de una colección de más de 2000 casos que incluyen el tiempo de sobrevida, y estudian la localización del tumor, su tamaño, mecanismo -- de destrucción ósea, cambios reactivos del hueso y matriz de mineralización del tumor.

Con esta información básica y a través de una detallada observación de las características radiográficas de la conducta del tumor en varios niveles de malignidad, nació el concepto de estimación del pronóstico de sobrevida por -- la radiografía en 5 grados; IA, IB, IC. Que tienen predominantemente destrucción geográfica, II con destrucción -- moteada y III cuando la destrucción es permeativa. (8) (tabla I). Esta gradación sirve para la posterior etapificación de los sarcomas óseos que se describirá en detalle posteriormente.

Tabla 1

Patrones de destrucción ósea.

Radiográfico	IA	IB	IC	II	III
Destrucción	Geográfica*	Geográfica*	Geográfica*	Moteada	Permeativa
Características	1.- Regular 2.- Lobulada 3.- Multicéntrica	1.- Regular 2.- Lobulada 3.- Multicéntrica 4.- Mal definida	1.- Regular 2.- Lobulada 3.- Multicéntrica 4.- Mal definida 5.- Moteada menos de 1 cm	Geográfica Si predomina la geográfica el moteado será mayor de 1 cm	Cualquier forma
Penetración de la corteza	Ninguna o parcial	Ninguna o parcial	total	total por definición	total por definición
Anillo Esclerótico	Imprescindible	opcional	opcional	opcional	opcional
Expansión de la cápsula	Opcional de 1 cm o menor	Si hay anillo esclerótico, la expansión de la cortical debe ser mayor de 1 cm	opcional	opcional pero improbable	opcional pero improbable

* Esencial para el grado. Opcional = puede o no estar presente.

Ref: 8

BIOPSIA

La toma de biopsia y su estudio es lo más importante para el diagnóstico del osteosarcoma (1,2,9,14,16,17). La forma como se realiza dicha toma puede tener un efecto ad--verso en la opción de preservar el miembro. La mayoría de los autores están a favor de una biopsia abierta a través - de una incisión que posteriormente puede ser resecada durante la cirugía definitiva.

Se debe realizar una biopsia con incisión pequeña -- longitudinalmente en la superficie medial del cóndilo femo--ral o del plantillo tibial cuando las lesiones están alrede--dor de la rodilla. En las lesiones humerales proximales se puede tomar la biopsia mediante una incisión de Henry. (16). Al tiempo de tomar la pieza biopsiada debe ser lo más peque--ña posible. Es imprescindible una hemostasia absoluta de - los tejidos blandos con electrocauterio y cubrir el defecto óseo con metilmetacrilato. El área periférica de la lesión es más diagnóstica debido a que ocurre necrosis central. Se debe también tomar cultivos debido a que la osteomielitis - puede imitar al osteosarcoma.

Debe recordarse que la porción completa de la biop--sia será removida al tiempo de la cirugía.

La biopsia con aguja es motivo de controversia sin -

embargo, ha sido probada su eficacia. En nuestro servicio se realizaron tres biopsias por punción de diez pacientes con el diagnóstico correcto, corroborando por el estudio de la pieza operatoria, ésta también debe ser removida -- completamente cuando se contempla la resección en bloque.

La biopsia o más bien el resultado de la misma contribuye a la etapificación, utilizando la clasificación - de Broders para los sarcomas de alto y bajo grado de malignidad que se describe posteriormente en detalle.

CRITERIOS DE CLASIFICACION Y ETAPIFICACION

Para un adecuado diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la patología tumoral musculoesquelética es necesario una etapificación y clasificación que fue propuesta por Enneking y adoptada por la mayoría de los centros de tratamiento de tumores óseos. (4,5,8,16).

El sistema está basado en la interrelación de tres factores: 1.- Grado (G); 2.- Sitio (T); 3.- Metástasis (M). Cada uno es estratificado con componentes que influyen en el pronóstico y tratamiento.

GRADO.-

El grado es una valoración de la agresividad biológica y la conducta de la lesión. No es una valoración de la agresividad biológica y la conducta de la lesión. No es sólo una valoración histológica (como la de Broders -- grado 1,2,3,4), tampoco una valoración puramente radiológica (Lodwik), ni una reflexión clínica del rango del -- crecimiento, tiempo de evolución, tamaño, temperatura, - de los valores bioquímicos, Sino una conjugación de todos estos factores. Los grados son: G0, G1, G2 y la identificación de sus características es la siguiente:

GO BENIGNA.- Pueden ser: inactivas benignas (1); activas benignas (2) y agresivas benignas (3), con las siguientes características.

Histológica.- Citología benigna, bien diferenciada, bajo a moderado rango de célula-matriz.

Radiográfica.- Lodwick; 1A-IB-IC, claramente marginadas, - lesión geográfica, encapsuladas.

Clínica.- Cápsula detectable, no satélites, no metástasis saltante, grado variable de crecimiento, generalmente en adolescentes y adultos jóvenes (Tabla 2).

G1 BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

Histológico.- Broders grado 1-2, algunas mitosis moderada - diferenciación.

Radiográficas.- Lodwick II con hallazgos invasivos, de característica moteada o geográfica.

Clínica.- Crecimiento lento, satélites extracapsulares en la zona reactiva, no hay metástasis saltantes, - metástasis ocasionales a distancia.

G2 ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

Histológico.- Broders grado 2,3,4. Frecuentes mitosis, pobre diferenciación, matriz inmadura, hallaz-

gos citológicos de alto grado de malignidad: anaplasia, pleomorfismo e hiperchromasia.

Radiográfico.- Lodwick III, lesión destructiva invasiva, permeativa.

Clínica.- Crecimiento rápido, sintomático, metástasis satélites y saltantes, frecuentes a distancia. (Tabla 3).

SITIO

El sitio anatómico de la lesión tiene una directa relación con el pronóstico y la posibilidad de cirugía. Los tres estadios de localización anatómica son: T₀, T₁, T₂ y se determinan por técnicas clínicas y radiográficas (radioisótopos, angiografías, T.A.C., ultrasonografía, mielografía, etc.).

T₀ .- La lesión permanece confinada dentro de la cápsula y no se extiende más allá de los bordes de su comportamiento original, los bordes de la cápsula y/o del compartimento de origen pueden estar distorsionadas pero permanecen intactos.

T₁ .- La lesión tiene extensión extracapsular pero contenida en el compartimento (extracapsular e intracompartimental), limitado por las barreras naturales

Tabla 2.

Estadios de las lesiones Músculo esqueléticas Benignas.

	1	2	3
Grado	Go	Go	Go
Sitio	To	To	T1-2
Metástasis	Mo	Mo	Mo-1
Curso Clínico	Latente Estático Autocurable	Activa Progresiva Expande a hueso o fascia	Agresiva Invasiva Rompe hueso o fascia
Grado Radio- gráfico	IA	IB	IC
Escanier Isóto- pos	Captación baja	Incremento de captación por la lesión	Incremento de captación alre- dedor de la le- sión
Angiografía	No hay reac- ción neovas- cular	Mínima reac- ción neovas- cular	Moderada reac- ción neovascu- lar
T. A. C.	Margen intac- to bien defi- nido cápsula homogénea	Margen intac- to "expansi- va" cápsula delgada homo- génea	Margen invadido indistinguible, extensión no ho- mogénea, extra- capsular y/o in- tracompartimen- tal.

(W.F. Enneking. Skeletal. Radiol. (1985) 13:183-194)

del tumor; hueso cortical, cartilago articular, cápsula articular, fascias, ligamentos y tendones. Para ser clasificados como T1 ambas; la lesión y su (pseudo) cápsula deben estar dentro del compartimento.

Los compartimentos anatómicos se esquematizan en la Tabla 4. La piel y el tejido celular subcutáneo -- son consideradas como un compartimento a pesar de -- no tener límites longitudinales, en la dimensión -- transversa la fascia profunda forma una barrera entre el tejido subcutáneo y tejidos profundos. El -- compartimento para óseo está entre la cortical ósea y el plano muscular. Las lesiones sobre la superficie del hueso por debajo de la cortical ósea o que -- han empujado a ésta son intracompartimentales.

T2 .- Son lesiones extracompartimentales las que se extienden más allá de las barreras de los compartimentos. El compromiso extracompartimental puede ser: por -- extensión virtual de una lesión previa intracompartimental o por extensión inadvertida por trauma o -- incisión quirúrgica (Tabla 4).

METASTASIS

Para los sarcomas óseos, la afectación metastásica

Tabla 3.

Estadio de lesiones Musculoesqueléticas Malignas.

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
Grado	G ₁	G ₁	G ₂	G ₂	G ₁₋₂	G ₁₋₂
Sitio	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
Metástasis	M ₀	M ₀	M ₀	M ₀	M ₁	M ₁
Curso Clínico	Sintomático crecimiento indolente	Masa sintomática crecimiento indolente	Sintomática de rápido crecimiento	Sintomática crecimiento rápido, masa fija, fractura patológica	Síntomas sistémicos nódulos palpables, síntomas pulmonares	Síntomas sistémicos nódulos palpables, síntomas pulmonares
Captación Isótopos	Captación incrementada	Captación incrementada	Captación incrementada vecina a los límites radiográficos	Captación incrementada vecina a los límites radiográficos	Lesiones pulmonares sin incremento de la captación	Lesiones pulmonares sin incremento de la captación
Grado Radiográfico	II	II	III	III	III	III
Angiograma	Reacción Neovascular moderado-compromiso de vainas neurovasculares	Reacción neovascular moderado-compromiso de vainas neurovasculares	Reacción neovascular marcada no hay compromiso de vainas neurovasculares	Reacción neovascular marcada-compromiso de vainas neurovasculares	Nódulos linfáticos hipervasculares	Nódulos linfáticos hipervasculares
T. A. C.	Cápsula irregular pero intracompartimental	Extensión extracompartimental	(Pseudo) cápsula intracompartimental	(Pseudo) cápsula extracompartimental	Lesiones pulmonares o nódulos	Lesiones pulmonares o nódulos

W.F. Enneking, Skeletal. Radiol. (1985) 13:183-194

ya sea de los nódulos linfáticos metastásicos o metastásis a distancia tienen el mismo mal pronóstico, y son designados con la letra M.

MO .- Indica que no hay evidencia de metastásis regional o a distancia.

M1 .- Significa metastásis regional o a distancia.

Estos tres factores (G) grado, (T) sitio, (M) metastásis, se combinan para formar un criterio de estratificación.

Las lesiones benignas son designadas con números -- arábigos; estadio 1 (latente); estadio 2 (activo); estadio 3 (agresiva). (Tabla 2).

Las lesiones malignas se designan con números romanos; estadio I (bajo grado de malignidad); estadio II (alto grado de malignidad) y estadio III (Metástasis).

Estos tres estadios de sarcomas son estratificados -- dependiendo de la localización y el sitio anatómico, intracompartimental (A) o extracompartimental (B), (Tabla 3). Cada lesión en particular puede evolucionar o involucionar de un estadio a otro. (3,4,5,8). El osteosarcoma corresponde al estadio IIB en un 75%. (4-16).

Tabla 4.

Sitio (T)

Intracompartimental (T ₁)	Extracompartimental (T ₂)
Intraóseo	Extensión a tejidos blandos
Intra-articular	Extensión a tejidos blandos
Superficial a la fascia profunda	Extensión a la fascia profunda
Paraóseo	Intraóseo y extrafascia
Compartimentos Intra-fascia	Plano o espacio Extra-fascia
Rayos de Manos y Pies	Medio pie y antepie
Pierna superficie posterior	Hueco poplíteo
Muslo anterior	Intrepélvico
Muslo medio	Media mano
Muslo posterior	Fosa antecubital
Glúteos	Axila
Antebrazo volar	Periclavicular
Antebrazo dorsal	Para espinal
Brazo anterior	Cabeza y cuello
Brazo posterior	
Pericapsular	

Ref. 4-5)

ETAPIFICACION Y TRATAMIENTO

El margen quirúrgico está en relación con la lesión y las barreras a la extensión progresiva de la evolución natural del tumor.

Los márgenes quirúrgicos oncológicos son: intracapsular; marginal; ampliada y radical. (Tabla 5).

La determinación del margen puede ser estimada por inspección de la superficie del hueso, tejidos blandos, fijación con tetraciclina. Como se muestra en la Tabla 5 cada uno de los cuatro márgenes puede ser tratado con resección en bloque y preservación del miembro y/o amputación.

Los cuatro tipos de procedimientos de salvamento de miembros son:

1.- Excisión intracapsular.- Realizada dentro de la cápsula.

2.- Excisión marginal.- Es local por ejemplo biopsia excisional en bloque, o realizando una resección extracapsular en bloque dentro de la zona reactiva.

3.- Excisión marginal ampliada.- Es una resección en bloque a través de tejido normal, vecino a la zona --

Tabla 5.

Procedimientos quirúrgicos oncológicos
Musculoesqueléticos.

Margen	Preservación miembros	Amputación
Intracapsular	Excisión Intracapsular (Dentro la lesión)*	Amputación <u>in</u> tracapsular
Marginal	Excisión marginal en bloque (dentro la zona reactiva-extracapsular)	Amputación marginal
Marginal ampliada	Excisión marginal amplia da en bloque (vecino a la zona reactiva a tra- vés de tejido normal in- tracompartimental)*	Amputación marginal ampliada
Radical	Resección radical en bloque. (Tejido normal extracompartimental)*	Desarticula- ción radical

(Ref. 4-5) * = Plano de disección.

reactiva, pero dentro del compartimento de origen.

4.- Resección radical.- Resección en bloque de la lesión y del compartimento de origen completo.

Los otros cuatro procedimientos oncológicos son las amputaciones que tienen varios márgenes.

5.- Amputación intracapsular.- Cuyo nivel pasa dentro de la capsula o pseudocápsula.

6.- Amputación marginal.- A través de la zona reactiva.

7.- Amputación marginal ampliada.- A través de tejido normal vecino a la zona reactiva, involucrando el compartimiento.

8.- Amputación radical.- Es una amputación proximal que involucra todo el compartimento.

Una vez establecida la etapificación del osteosarcoma y su diagnóstico, el enfoque del tratamiento se basa en la quimioterapia pre y post operatoria y la cirugía ortopédica.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia utiliza agentes que interfieren predominantemente en el crecimiento del tumor durante los periodos de mitosis (12, 16, 18). Se utilizan altas dosis de metrotexate como inhibidor de la síntesis de purina; doxorubicina como inhibidor de la síntesis de DNA, y el cisplatino como inhibidor de la división mitótica así como -- otros agentes que incluyen la ciclofosfamida, bleomicina, - actinomicina y la vincristina.

El concepto de la quimioterapia preoperatoria se basa en el hecho de que durante su utilización las lesiones - disminuyen de tamaño y las fracturas patológicas en algunos casos consolidan. El efecto de la quimioterapia preoperato- ria se corrobora en la gammagrafia por la disminución en la captación del radiofármaco, y la disminución de los títu- los en la fosfatasa alcalina. Lo cual permite procedimien- tos quirúrgicos menos radicales con lo que es posible el -- salvamento de miembros y la aplicación de prótesis.

Huvos y cols. (19) desarrollaron una clasificación en la cual después de cuatro a ocho semanas de tratamiento con quimioterapia previas a la amputación o resección en - bloque, se analizó cuidadosamente la necrosis del tumor en treinta piezas. Si la necrosis aparece en el 0 a 50% del -

Fig. 1

REGIMEN (T-10)

HDMTX 8-12 gm/M²
(suspender despues de
12 o 16 dosis).

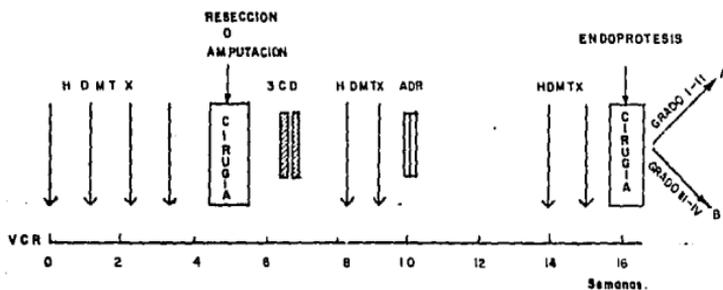
LEUCOVORIN 10-15mg V. O.
cada 6 horas x 10 días
Iniciar 20 hrs. post. HDMTX.

BCD Bleomicina.
15 mg / M² / día.

Ciclofosfamida
600mg / M² / día.

Actinomicina
600mcg / M² / día

Adriamicina (ADR)
30 mg / M² / día.



La Resección o amputación se realiza aproximadamente a las 4 semanas.

La Endoprótesis se realiza aproximadamente a las 15 semanas.

(ref. 14).

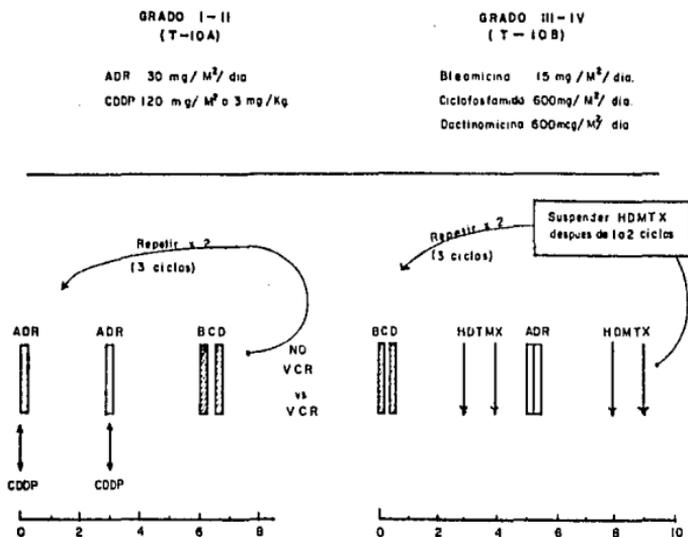
tumor es Grado I; la necrosis del 50 al 90% de la pieza -- fue considerada como Grado II; la necrosis de más del 90% pero no completa del espécimen Grado III; y si toda la -- pieza tumoral presenta necrosis, la respuesta se considera Grado IV. El mencionado autor utilizó esta clasificación del efecto de la quimioterapia para determinar el programa de quimioterapia postoperatoria.

Los pacientes con buena respuesta se clasificaron -- dentro de los Grados III y IV y se deben mantener con el mismo régimen de quimioterapia preoperatoria, por ejemplo dosis altas de metrotexate (HDMTX) y doxorubicina en el -- postoperatorio (ver esquema de las Figs. 1 y 2). Si por el contrario, la respuesta de acuerdo al estudio de la pie-- za se clasifica en Grado I y II se cambia el regimen -- quimioterápico, según el protocolo T 10A, como se mues-- tra en el esquema de la Fig. 2. (14).

El uso de quimioterapia preoperatoria proporciona -- las siguientes ventajas: (1) institución temprana del tra-- tamiento para erradicar las micrometástasis, (2) reducción del tamaño del tumor primario, permitiendo la resección en bloque y el salvamento de miembros, (3) selección óptima -- de la quimioterapia postoperatoria en relación a la respues-- ta del tumor, (4) selección de grupos de pacientes de alto riesgo que requieran quimioterapia adicional o cambio del --

Fig. 2.

RESPUESTA HISTOLOGICA AL TUMOR PRIMARIO



En el régimen A, las tres semanas requieren una combinación de Adriamicina - Cisplatinum y las 2-3 semanas residuales, BCD (bleomicina, ciclofosfamida, dactinomicina).

En el régimen B, se repite el tratamiento. Suspender el tratamiento con HDMTX en niños que reciben el régimen B cuando la dosis de 12 mg/M² es mayor de 450 mg/Kg.

(ref. 14).

esquema mejorando el pronóstico.

Con la utilización de este régimen de tratamiento - T-10 (fig. 1, 2) se ha logrado un rango de sobrevida de el 85% (14,16). Lane y cols. obtuvieron con este régimen de tratamiento una sobrevida del 93% en lesiones de húmero proximal, 91% en lesiones de metafisis proximal de tibia y 65% en lesiones distales de fémur en un período de seguimiento de 36 meses. El rango de recurrencia es del 5% de la mayoría de los centros que utilizan quimioterapia preoperatoria en contra del 23% en los que no utilizaron quimioterapia preoperatoria (1,2,15,16,19). Eilberg y cols. han reportado el uso de radioterapia con 3750 rads añadida a la quimioterapia, con lo cual los rangos de concurrencia son más bajos.

Si el paciente se encuentra en un estadio III requerirá un programa quimioterápico largo después de la resección del tumor primario se debe tratar la metástasis pulmonar y continuar de inicio el programa quimioterápico por tres a seis meses, utilizando el esquema T 10 en una revisión de pacientes manejados bajo la premisa anterior se obtuvo una sobrevida mayor de 5 años en un 45% (6,12).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

La posibilidad de realizar una resección en bloque para salvar un miembro de una amputación está basado en obtener un margen de tejido normal alrededor del tumor en todas las dimensiones.

El osteosarcoma es un tumor que se encuentra generalmente en el estadio IIA, (sarcomas de alto grado de malignidad intracompartimentales) y IIB, (sarcomas de alto grado de malignidad extracompartimentales). (Tabla 3). -- (3,4,16).

Los objetivos de la resección en bloque son proporcionar una cobertura normal, con preservación del miembro, para una adecuada función y una mejor calidad de vida. El nivel quirúrgico de la resección ósea está determinado por el examen clínico, la radiografía, la gammagrafía ósea y la tomografía axial computarizada y es necesario un límite de 5 a 7 cm. por encima y por debajo del límite de la actividad determinada por los estudios antes mencionados, -- los requerimientos de este margen son para eliminar la posibilidad de metástasis saltantes. (Skip metástasis) -- (3,4). En el momento de la cirugía se deben tomar biopsias de los márgenes quirúrgicos.

Lesiones en Húmero Proximal.-

El osteosarcoma del húmero proximal frecuentemente - afecta a la articulación y la glenoides adyacente. (12,16). Básicamente se utiliza la técnica de Tikhoff-Linberg (re--sección en bloque interescapulotorácica y húmero proximal), modificada por Marcove, que incluye una incisión longitudinal vertical en la mitad de la escápula que llega al acro--mión y se continúa con una incisión de Henry hasta la mitad proximal del miembro torácico. Una segunda incisión a lo - largo de la clavícula que se articula con la primera en la articulación acromioclavicular. La resección puede incluir toda o parte de la escápula, todo o parte del húmero y una adecuada parte de la clavícula. Se respeta en la mayoría - de los casos el plexo braquial y el paquete neurovascular.- En 10% aproximadamente es resecado el nervio radial (12). - La reconstrucción puede incluir un injerto de peroné vascularizado, fijado con clavos bloqueados, un clavo de Kunt - cher o bien un clavo fijo al hueso por pernos tipo Colchero (20), o una prótesis de cerámica.

En la experiencia de Lane y Marcove y cols., con este procedimiento obtuvieron un rango de supervivencia del 93% - con seguimiento de 55 meses el primero y 85% con un segui--miento de 41 meses, el segundo. Siendo la supervivencia mayor a los tratados con otras técnicas, como la amputación, pro

blemente debido a la extensión del tumor en este grupo de pacientes. (12,14,16).

Fémur Proximal.-

El osteosarcoma de metafisis proximal de fémur ocasionalmente se extiende el cuello y región intertrocanterica.

Si tenemos una lesión en el estadio IIA sin invasión a la articulación coxofemoral, la resección en bloque y la aplicación de una prótesis bipolar (Gilberty) es lo más indicado. Si está en el estadio IIB con invasión a la articulación coxofemoral se somete a una hemipevectomy. - (7).

Diáfisis Femoral.-

Ocasionalmente la diáfisis del fémur es afectada -- por el osteosarcoma, en el estadio IIA se realiza una resección en bloque, y reconstrucción del miembro con injerto de peroné vascularizado protegido con una placa DCP -- para permitir la integración del mismo. La rotoplastia de Van Ness es una alternativa si hay 4 cm. de hueso viable -- por debajo del trocanter mayor.

Femur distal.-

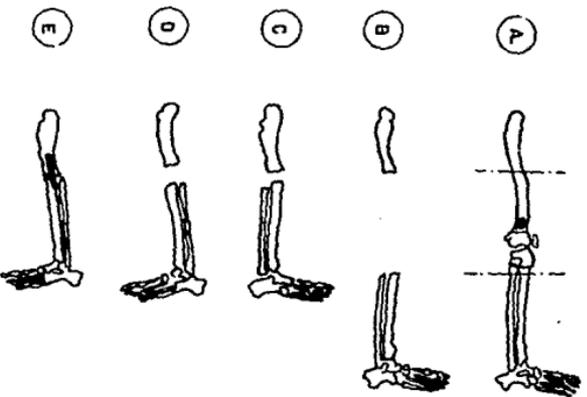
Es el sitio más común de localización del osteosar-

coma en todas las series. (1,2,12,16,17,18). La controversia actual radica en si es necesario o no una resección intraarticular o extra-articular.

Si la lesión se encuentra en un estadio IIA se utiliza quimioterapia preoperatoria según el esquema propuesto anteriormente y se realiza una resección en bloque extraarticular conservando la rótula y el mecanismo del cuádriceps. En el estadio IIB se realiza una resección marginal ampliada con artrodesis, mediante un clavo centro-medular fijo al hueso por pernos tipo Colchero (20).

Otra posibilidad de tratamiento es el procedimiento descrito por Van Ness utilizado para la preservación del miembro, es una rotoplastia, en la cual el tobillo cumple las funciones de la rodilla, con excelentes resultados funcionales. Este procedimiento consiste en una resección, que incluya el sitio previo de la biopsia, el plano tumoral no es abordado, toda la musculatura, el cuádriceps los gemelos como también la articulación de la rodilla es resecada en un solo espécimen. Luego se aproxima los bordes óseos y se rota la tibia 180°, la rotoplastia se completa con una fijación interna con placas y tornillos (fig. 3). (10). Otra posibilidad de resección en bloque es el injerto deslizado de fémur tipo Campanache o Enneking (21).

Fig. 3.



(A) Lesión íntima, (B) Exéresis, (C) Aproximación, (D) Rotación 180°, (E) Fijación interna.
(ref. 10).

Tibia proximal.-.

Es también un sitio de localización frecuente y generalmente está involucrado al paquete neurovascular (estado IIB), se tratará con una amputación supracondílea o con el procedimiento de rotoplastia con el cual se preserva el miembro. (10,12,13,16).

Toracotomía.-

El control de la enfermedad requiere un adecuado -- tratamiento quimioterápico preoperatorio, el manejo quirúrgico de las lesiones primarias y el control de los focos metastásicos. Está demostrado que con la toracotomía y remoción de la metástasis aumenta el rango de supervivencia. Beatty en 1971 reportó 22 pacientes tratados con metástasis -- pulmonares múltiples con un resultado de 27% de supervivencia en 10 años de seguimiento, en contra de otro grupo de pacientes reportado por Marcove de 145 osteosarcomas con metástasis pulmonares tratadas sólo con amputación y de estos pacientes presentaron un rango de supervivencia el 17% en 5 años.

El único éxito posible en el tratamiento de las metástasis pulmonares múltiples es abordar el problema con agresividad mediante toracotomía repetida, ya que en general los -- pacientes con metástasis pulmonares múltiples tienen la misma posibilidad de curación que aquellos con metástasis pulmonar solitaria (6,12,15,16).

MATERIAL Y METODOS

Se revisan 15 expedientes de pacientes con el diagnóstico de osteosarcoma en el Hospital de Ortopedia Magdalena de Las Salinas del Instituto Mexicano de Seguridad Social en México, Distrito Federal, en un período de dos años comprendido entre octubre de 1984 y octubre de 1986. El diagnóstico se basó en la revisión clínica, radiológica y por la biopsia preoperatoria que se corroboró con la postoperatoria, de 10 pacientes que son objeto de la presente revisión, los 5 expedientes restantes estaban incompletos, por lo que se excluyeron. Ocho pacientes masculinos y dos femeninos con un rango de edad de 6 a 55 años, de estos 9 pacientes eran menores de 20 años. Cinco se localizaron en fémur distal, cuatro en tibia proximal y uno en fémur proximal (fig. 4). En siete pacientes estaba afectado el lado izquierdo y en tres el derecho.

El tratamiento consistió en 7 desarticulaciones de cadera, una hemipelvectomía y dos amputaciones supracondíleas.

En el presente estudio se analizarán los antecedentes tiempo de evolución, sintomatología y tratamiento en comparación con la literatura, el estado actual utilizando como marcador de la evolución a la fóstasa alcalina, en la

inteligencia de que el aumento de la misma está relacionada con la recidiva y las metástasis. (14,16). Si bien los resultados por el corto tiempo de evolución son preliminares, contribuirán a un mejor entendimiento y manejo de esta patología tumoral.

RESULTADOS

Se analizarán retrospectivamente expedientes de 10 pacientes con el Dx de osteosarcoma en un período de dos años comprendiendo de octubre de 1984 a octubre de 1986 - en el Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas, del Instituto Mexicano de Seguridad Social en México Distrito Federal.

Dos pacientes tenían antecedentes de fractura en terreno patológico; una paciente femenina de 55 años con Fx subcapital de fémur derecho, con invasión del tumor - a la cadera y pelvis, el segundo paciente masculino de 16 años con Fx fractura metafisiaria distal de fémur a nivel de la lesión tumoral. El promedio de inicio de la sintomatología fue de 4 meses con un rango de 2 a 9 meses; afectación al estado general en cuatro pacientes, que estaban relacionados con un tiempo de evolución mayor a 5 meses.

El dolor fue el síntoma constante, evolutivo de moderado a severo y fue lo que llevó a los pacientes a la -- consulta. Se acompaña de aumento de volumen a nivel de la lesión. A la exploración con excepción de los dos pacientes con fractura que no fue posible la palpación por el dolor presentaron tumoración manifiesta y palpable, dura (con sistencia ósea y adherida a planos profundos, en tres pa-

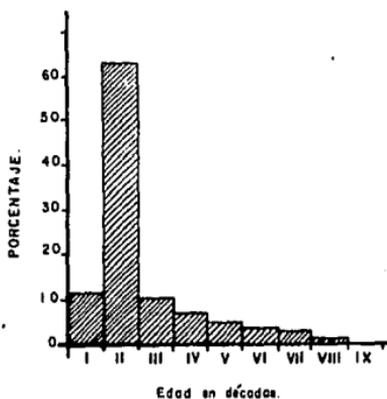
cientes hipotermia local con presencia de red venosa colateral asociados a evolución de más de 5 meses. La limitación funcional se vió afectada en forma moderada en 8 pacientes y más relacionada con el dolor, dos pacientes con fracturas ingresaron con limitación funcional completa en el miembro afectado. Estos hallazgos concuerdan con los de la literatura mundial.

Los exámenes de laboratorio como la hemoglobina, el hematocrito, el recuento leucocitario, la glicemia y creatinina fueron normales. Llama la atención el hallazgo de grupo A Rh + en cinco de los diez pacientes. En todos los pacientes estaba aumentada la velocidad de eritrosedimentación entre 15mm y 30mm la primera hora.

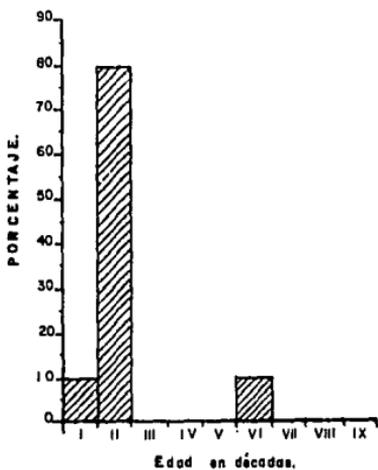
La fosfatasa alcalina también aumentada en forma constante en todos los pacientes.

El patrón radiográfico en todos los pacientes fue de destrucción ósea con imágenes permeativas, triángulo de Codman, solución de continuidad en la cortical correspondiendo a un grado III de la clasificación de Lodwick. En dos pacientes se realizó gamagrafía con incremento en la captación del contraste a nivel de la lesión.

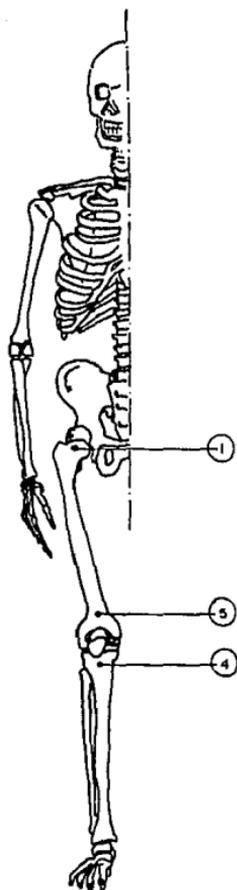
Se realizaron dos biopsias por punción y 7 incisionales todas con el diagnóstico de osteosarcoma que fue co-



(ref. SCHAJOWICZ).



(ref. H.Q.M.S./IMSS, 84-86).



rroborado por el estudio histopatológico de la pieza opera toria, en ningún caso se aplicó metilmetacrilato en el defecto óseo como reporta la literatura, si bien se realizó una hemostasia adecuada, homostasia con electrocauterio.

La etapificación retrógrada realizada según lo propuesto por Enneking, dos pacientes correspondieron al estadio IIA (sarcomas de alto grado de malignidad intracomparti mentales), siete pacientes al estadio IIB (sarcomas de alto grado de malignidad extracompartimentales) y un paciente al estadio III (metástasis), que coincide con la etapificación correspondiente al osteosarcoma reportado en la literatura (4,15,16).

El tratamiento consistió en 7 desarticulaciones de cadera por cuatro lesiones en fémur distal, de las cuales dos lesiones en el estadio IIA y dos en el IIB, las tres desarticulaciones restantes fueron por lesiones en tibia proximal y todas en el estadio IIB. La amputación supracondílea por lesión en fémur distal estaba en estadio IIB del mismo modo que la lesión de tibia proximal que fue manejada de la misma forma. La hemipelvectomía en la paciente de 55 años se encontraba en un estadio IIIB. (Sarcomas de alto grado de malignidad, extracompartimental y con metástasis). Las complicaciones postoperatorias inmediatas fueron dos infecciones a nivel del muñón de amputaa

ción que fueron tratadas satisfactoriamente.

A todos los pacientes se les instauró tratamiento - quimioterápico postoperatorio en el Centro médico La Raza o bien el Centro Médico, del IMSS, con régimes que incluyen metrotexate y cisplatinum.

Al tiempo de la valoración en octubre de 1986 dos - pacientes presentaban aumento de la fosfatasa alcalina; un paciente con amputación supracondilea de 6 meses de evolución de tratamiento quirúrgico y otra paciente sometida a hemipelvectomía con 7 meses de evolución postoperatoria, - en los cuales se valora la recidiva local.

El resto de pacientes con valores normales.

DISCUSION

Según los últimos reportes de la literatura es posible mejorar el pronóstico de sobrevida para el osteosarcoma en un 84% (14), sin embargo, es posible lograrlo si se enfoca en forma metodológica, con una adecuada etapificación, tratamiento, control del postoperatorio e inclusive manejo quirúrgico agresivo de las metástasis pulmonares.

En la revisión realizada de 10 expedientes de pacientes con el diagnóstico de osteosarcoma, 7 se trataron con desarticulación de cadera, de los cuales se etapificó dos - en el estadio IIA de Enneking (sarcomas de alto grado de malignidad intracompartimentales), el resto de 5 pacientes más dos amputaciones supracondíleas femorales, se encontraban en el estadio IIB (sarcomas de alto grado de malignidad extracompartimentales) y un solo caso en el estadio IIIB - (extracompartimental y metastásico).

Sin embargo, en ningún caso de los estadios IIA y - IIB se planteó el tratamiento con quimioterapia preoperatoria, ni tampoco la posibilidad de resección en bloque. - Poniendo en consideración esta experiencia en contra de lo reportado por la literatura, pone en evidencia la necesidad de plantear un manejo racional y actualizado a fin de brindar al paciente un alto rango de sobrevida y una adecuada -

función del miembro afectado con preservación del mismo - en lo posible.

El Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas - del Instituto Mexicano de Seguridad Social cuenta con los recursos humanos y técnicos para lograr estos objetivos, - por lo que se propone el siguiente procedimiento a seguir:

1.- Historia clínica y exploración física adecuada, exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, química ósea, proteínas totales y rel. albumina - globulina, transaminasas). Radiografía biplanar del sitio tumoral y serie ósea metastásica. Biopsia por punción incisional, planificada para la resección en bloque (con hemostasia absoluta y cubrir el defecto óseo con metilmetacrilato).

2.- Procedimientos especiales, tomografía axial -- computarizada, gammagrafía ósea, arteriografía, en los casos de duda de la extensión del tumor.

3.- Etapificación del osteosarcoma siguiendo la propuesta por la Asociación Americana de tumores musculoesqueléticos del Prof. Enneking.

4.- Tratamiento con quimioterapia preoperatoria de acuerdo al protocolo T10, seguida de resección en bloque,-

amputación o colocación de una prótesis, administración de quimioterapia postoperatoria y de acuerdo a la respuesta - al régimen preoperatorio. De acuerdo a la clasificación - de Huvos en la cual se cambia de régimen en los grados I y II; al esquema T10 A (ver esquema de fig. 2), y en los - grados III y IV con buena respuesta a los fármacos se continúa el mismo régimen. (Ver esquema de la fig. 2).

En las metástasis pulmonares después de la toracotomía se debe continuar con el régimen quimioterápico T10 de tres a seis meses.

5.- Seguimiento y control cada tres meses el primer año con valoración de la fosfatasa alcalina y gammagrafía ósea, luego dos veces por año los siguientes cuatro años. En caso de recidiva, nueva etapificación según Enneking y reinicio del programa.

6.- Finalmente se debe programar una orientación e información a las unidades de Medicina Familiar del IMSS para la pronta remisión de estos pacientes e instauración de manejo oportuno.

CONCLUSION

Después de haber hecho una revisión de la literatura y del análisis de la experiencia del Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas del Instituto Mexicano de Seguridad Social, se llega a las siguientes conclusiones:

- 1.- Es posible realizar con medios propios un diagnóstico y etapificación adecuada de la patología tumoral y del osteosarcoma de acuerdo a los criterios de -- Enneking.
- 2.- El tratamiento basado en la quimioterapia preoperatoria con el régimen T 10 propuesto, es el que mejores resultados da en la sobrevida a largo plazo.
- 3.- La cirugía menos radical con resección en bloque es posible según lo demuestra la literatura y también por la experiencia de los cirujanos del Hospital de Ortopedia Magdalena de Las Salinas en otros tumores manejados con este criterio.
- 4.- Las metástasis pulmonares ya sean únicas o múltiples deben manejarse con resección de las mismas, - mediante toracotomía y reinicio de la quimioterapia - por cuatro a seis meses con el régimen inicial (T10).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Campanacci, Mario; Bacci Gaetano, Bertoni, Franco; Picci Piero; Minutillo Angelo; and Franceshi Caludio; The treatmente of Osteosarcoma of the Extremities; - Twenty years Experience at The Instituto Ortopédico - Rizzoli, Cancer 48 1569-1581, 1981.
- 2.- Dahlin, D.C. and Coventry, M.B.: Osteogenic Sarcoma. A Study of Six Hundred Cases J. Bone and Joint Surg., 49-A 191-110, Jan 1967.
- 3.- Enneking, W.F. and Kagan, A; "Skip" Metastasis in Osteosarcoma, Cancer, 36:2192-2205, 1975.
- 4.- Enneking W.F. M.D. Staging of Musculoskeletal Neoplasm. Skeletal Radiol., 13:183-194, 1985.
- 5.- Enneking. W.F.: A System of Staging Musculoskeletal Neoplasms. Clin. Orthop; 204;9-24, 1986.
- 6.- Beattie J. Edward; Surgical Treatment of Pulmonary Metastasis. Cancer 54:2729-2731,1984.
- 7.- Frederick, R. Ellber. MD, Todd T. Grant, MD. Dennis Sakai, M.D. and Donald L. Morton. MD. Internal Hemipelvectomy-Excision of The Hemipelvis with limb preservation.
- 8.- Lodwick G.S. Wilson AJ. Farrell C. Virtamma P. Dittrich B.S. Determining Growth Rates of Focal Lesions of Bone From Radiographs. Radiology 134;577-583. Marh, 1980.

- 9.- Lears Brostom, MD, Hans Atrander MD. and Ulf Nilsonne MD. Sobrevida en el Osteosarcoma en Relación al Tamaño y Localización Tumoral. Clin. Orthop.; 167;24-30 1982
- 10.- Jacobs A.P.MD. Limb Salvatage and Rotationplasty for Osteosarcoma in Children. Clin. Orthop; 188, 217-222. 1984
- 11.- Mankin, H.J. MD. and Gebhardt M.C. MD; Advances in the Management of Bone Tumors. Clin. Orthop.; 200,73-84. 1985.
- 12.- Marcove R.C. MD. and Rosen G.MD; En Bloc Resections - for Osteogenic Sarcoma. Cancer 45:3040-3044,1980.
- 13.- Nilsonne, U.MD. Limb-preserving Radical Surgery for -- Malignant. Bone Tumors. Clin. Orthop. 191;21-26.1984.
- 14.- Rosen Gerald; Caparros, Brenda; Huvos, AG.; Kosloff - Cynthia; Nirenberg Anita; Cacavio Andiene; Marcove - R.C; Lane J.M.; Menta Bipin; and Urban, Christian; Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: Selection of postoperative Adjuvant Chemotherapy Based on the Response of the Primary Tumor to Preoperative Chemotherapy. Cancer 49:1221-1230, 1982.
- 15.- Simon Michael MD.: Causes of Increased Survival of Patients with Osteosarcoma Current Controversies. J. Bone and Joint Sur., 66-A 306-310, Feb. 1984.
- 16.- Lane J,M, Hurson Brian. MD. Roland Patrick J.MD. and - Glasser B,Dale, MS.; Osteogenic Sarcoma. Clin Orthop. - 204;93-110.1986.

- 17.- Schajowicz Fritz; Tumores y Lesiones Seudotumorales en Huesos y Articulaciones; Ed. Panamericana, 1982; 72-119
- 18.- Goodman y Gilman; Las Bases Farmacológicas en la terapéutica. Ed. Panamericana 6ta. edición: 1222-1228 1984.
- 19.- Huvos A.G. Rosen G. and Marcove R.; Primary osteogenic sarcoma. Pathological aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy. En bloc resection and prothetic bone replacement. Arch. Pathol. Lab. Med. 101; 14.1977.
- 20.- Colchero, R.F.: Osteosíntesis estable de las fracturas de la diafisis femoral con clavo intramedular y tornillos que lo atraviesan. Medicina Rev. Méx., 55:279-289. 1975.
- 21.- Campbell, Edmonson, A.S., Crenshaw, A.H.: Cirugía Ortopédica. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1981.