



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11237
253

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECTOR SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

"ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 30 AÑOS DE 1967
A 1996 DE OSTEOSARCOMA EN LA UNIDAD DE
PEDIATRIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO O.D."

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

DIRECCION DE ENSEÑANZA R E S E N T A :

DRA. DINA MERCEDES SOLANO CERVANTES



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

268895



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

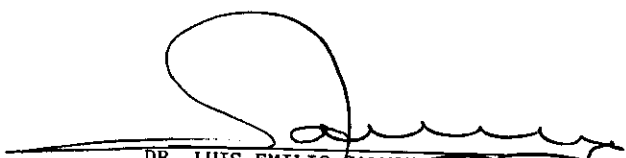


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DR. LUIS EMILIO SALMON RODRIGUEZ
TITULAR DEL CURSO
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.



DRA. GUADALUPE DEL PILLAR PICA PUERTO
COORDINACION DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA



DRA. ANA AYON CARDENAS.
TUTOR DE TESIS.

I N D I C E

JUSTIFICACION.	1
HIPOTESIS.	2
OBJETIVOS.	3
MATERIAL Y METODOS	4
DISEÑO.	5
MARCO TEORICO	6
DEFINICION Y NOMENCLATURA	6
EPIDEMIOLOGIA.	6
ETIOLOGIA.	6
GENETICA	7
MANIFESTACIONES CLINICAS.. . . .	7
LABORATORIO.	8
EVALUACION RADIOLOGICA	8
VARIACIONES PATOLOGICAS DE OSTEOSARCOMA	9
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	10
CONDUCTA BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD	10
CLASIFICACION.	11
TRATAMIENTO	11
CRITERIOS PARA EVALUACION DEL TRATAMIENTO	14
TRATAMIENTO DE RECURRENCIAS Y ENFERMEDAD MESTASTASICAS	15
SALVAMENTO DE MIEMBRO.	16
AJUSTE SOCIAL Y PSICOLOGICA EN LA AMPUTACION	16
ALTERNATIVAS ORTOPEDICAS.	18
PRONOSTICO.	18

ESQUEMA UTILIZADO EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA.	19
RESULTADOS.	20
DISCUSION	23
BIBLIOGRAFIA	24

JUSTIFICACION

El osteosarcoma es un tumor el cual es importante aprender a reconocer oportunamente para dar el tratamiento oportuno y evitar así la amputación la cual trae consigo importantes alteraciones psicológicas en los pacientes adolescentes que por si tienen en esta etapa cambios psicológicos, emocionales y físicos importantes .

HIPOTESIS.

El osteosarcoma es un tumor frecuente e importante con gran trascendencia en la adolescencia que de ser diagnosticado y tratado oportunamente se logra el salvamento de miembro y evitar así la amputación,

OBJETIVOS.

- Determinar la incidencia de osteosarcoma en el Hospital General de México en la unidad de pediatría.
- Determinar el número de pacientes que han sido candidatos a salvamento de miembro.
- Determinar la frecuencia de presentación de características histopatológicas, sitio de localización manejo y respuesta al mismo de los pacientes con osteosarcoma .

MATERIAL Y METODOS.

Se llevo acabo la revisión de los expedientess localizados en el archivo clínico de la unidad de pediatria en el Hospital General de México con diagnostico de osteosarcoma que se ingresaron entre los años de 1967 a 1996.

Material.- Expedientes de la unidad de pediatria.

DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo.

MARCO TEORICO.

DEFINICION Y NOMENCLATURA

El osteosarcoma es un tumor de hueso que comprende malignización osteoide del hueso y células fusiformes. El nombre de osteosarcoma es usado por Organización Mundial de la Salud y es preferido a la alternativa de sarcoma osteogenico. (1)

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores malignos de hueso y cartilago constituyen el 1% de todas las neoplasias malignas representando el 60% malignos y el 5% de todos los tumores sólidos infantiles. (2) Se desarrolla principalmente antes de los 20 años de edad: un 8% aparece antes de los 10 años, un 60% entre los 10 y 20 años y un 30% en epocas posteriores. (3,4). Predomina en varones de 1.6:1 en relación con las mujeres. (5) La localización primaria habitual se da en huesos largos, en regiones metafisiarias. El fémur es el hueso más afectado 40 a 50%, seguido por la tibia 20% y húmero del 10 al 15%, mandibula maxilar 7%, pelvis 7%, pérone 4% el resto en otros lugares. El osteosarcoma de localización extraosea primaria no es propia de la edad pediátrica. (6,7)

ETIOLOGIA

Aunque la etiología del osteosarcoma es desconocida, tiene asociaciones con radiación ionizante siendo el único factor ambiental conocido - con capacidad de inducir osteosarcoma en pacientes a los que se han administrado radio radioactivo para estudios radiológicos (8) y en trabajadores que manejan de forma inadecuada material radioactivo. Respecto a la intensidad de la dosis de radiación se ha descrito presencia de osteosarcoma con dosis a partir de 100cGy siendo de 5 a 40 años el periodo de latencia entre la administración y el inicio de la sintomatología. La enfermedad ocurre frecuentemente en huesos largos y tiene una alta prevalencia después de los 13 años, lo que sugiere una asociación con el crecimiento rápido de hueso. Esta también ocurre en individuos jóvenes altos y

MARCO TEORICO.

DEFINICION Y NOMENCLATURA

El osteosarcoma es un tumor de hueso que comprende malignización osteoide del hueso y células fusiformes. El nombre de osteosarcoma es usado por Organización Mundial de la Salud y es preferido a la alternativa de sarcoma osteogenico. (1)

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores malignos de hueso y cartilago constituyen el 1% de todas las neoplasias malignas representando el 60% malignos y el 5% de todos los tumores sólidos infantiles. (2) Se desarrolla principalmente antes de los 20 años de edad: un 8% aparece antes de los 10 años, un 60% entre los 10 y 20 años y un 30% en epocas posteriores. (3,4). Predomina en varones de 1.6:1 en relación con las mujeres. (5) La localización primaria habitual se da en huesos largos, en regiones metafisiarias. El fémur es el hueso más afectado 40 a 50%, seguido por la tibia 20% y húmero del 10 al 15%, mandibula maxilar 7%, pelvis 7%, pérone 4% el resto en otros lugares. El osteosarcoma de localización extraosea primaria no es propia de la edad pediátrica. (6,7)

ETIOLOGIA

Aunque la etiología del osteosarcoma es desconocida, tiene asociaciones con radiación ionizante siendo el único factor ambiental conocido - con capacidad de inducir osteosarcoma en pacientes a los que se han administrado radio radioactivo para estudios radiológicos (8) y en trabajadores que manejan de forma inadecuada material radioactivo. Respecto a la intensidad de la dosis de radiación se ha descrito presencia de osteosarcoma con dosis a partir de 100cGy siendo de 5 a 40 años el periodo de latencia entre la administración y el inicio de la sintomatología. La enfermedad ocurre frecuentemente en huesos largos y tiene una alta prevalencia después de los 13 años, lo que sugiere una asociación con el crecimiento rápido de hueso. Esta también ocurre en individuos jóvenes altos y

MARCO TEORICO.

DEFINICION Y NOMENCLATURA

El osteosarcoma es un tumor de hueso que comprende malignización osteoide del hueso y células fusiformes. El nombre de osteosarcoma es usado por Organización Mundial de la Salud y es preferido a la alternativa de sarcoma osteogenico. (1)

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores malignos de hueso y cartilago constituyen el 1% de todas las neoplasias malignas representando el 60% malignos y el 5% de todos los tumores sólidos infantiles. (2) Se desarrolla principalmente antes de los 20 años de edad: un 8% aparece antes de los 10 años, un 60% entre los 10 y 20 años y un 30% en epocas posteriores. (3,4). Predomina en varones de 1.6:1 en relación con las mujeres. (5) La localización primaria habitual se da en huesos largos, en regiones metafisiarias. El fémur es el hueso más afectado 40 a 50%, seguido por la tibia 20% y húmero del 10 al 15%, mandibula maxilar 7%, pelvis 7%, pérone 4% el resto en otros lugares. El osteosarcoma de localización extraosea primaria no es propia de la edad pediátrica. (6,7)

ETIOLOGIA

Aunque la etiología del osteosarcoma es desconocida, tiene asociaciones con radiación ionizante siendo el único factor ambiental conocido con capacidad de inducir osteosarcoma en pacientes a los que se han administrado radio radioactivo para estudios radiológicos (8) y en trabajadores que manejan de forma inadecuada material radioactivo. Respecto a la intensidad de la dosis de radiación se ha descrito presencia de osteosarcoma con dosis a partir de 100cGy siendo de 5 a 40 años el periodo de latencia entre la administración y el inicio de la sintomatología. La enfermedad ocurre frecuentemente en huesos largos y tiene una alta prevalencia después de los 13 años, lo que sugiere una asociación con el crecimiento rápido de hueso. Esta también ocurre en individuos jóvenes altos y

adultos jóvenes. La asociación con retinoblastoma es también conocida. Bajo estas circunstancias, el tumor ocurre más en una radiación previa a hueso (cráneo o mandíbula) en un sitio alejado desde el área radiada⁽⁹⁾. Otra es el agua fluorada que según estudios incrementa la presencia de malignización particularmente sarcoma osteogénico.⁽¹⁰⁾ Aunque la historia de trauma no representa incremento en el riesgo para osteosarcoma, es el que generalmente llama la atención del paciente, el trauma no se considera factor etiológico. El hueso probablemente debilitado por la presencia de el tumor y por lo tanto vulnerable a la menor lesión; la exposición repetitiva al trauma no representa incremento de riesgo para osteosarcoma. Varios tipos de virus han demostrado capacidad de desarrollar osteosarcoma en animales de laboratorio^(11,12), lo que sugiere una etiología viral en el hombre. Sin embargo, no ha sido aislado ningún virus DNA o RNA, ni existe evidencia de transmisión horizontal de la enfermedad. Las displasias óseas congénitas predisponen el desarrollo de tumores malignos, se ha descrito osteosarcoma en pacientes afectados de enfermedad de Ollier, síndrome de Maffucci, exostosis hereditaria múltiple, síndrome de Albright, osteogénesis imperfecta, osteoblastoma así como enfermedad de Paget.

GENÉTICA

La genética tiene un rol en el osteosarcoma. La incidencia de osteosarcoma es mayor en pacientes con retinoblastoma. La delección de el brazo largo de el cromosoma 13 puede estar presente en pacientes con retinoblastoma, teniendo fondo común con algunos casos de osteosarcoma.

Un antígeno de superficie celular (identificado por anticuerpos monoclonales) que son derivados de ratones inmunizados con hidridaciones de melanoma y osteosarcoma humano. El incremento de mediadores linfocitarios antitumorales activados, se asocia con mal pronóstico en pacientes con osteosarcoma, así como la presencia de el HL-Ae haploide tiene también mal pronóstico⁽¹³⁾. El análisis cuantitativo de DNA puede ser útil para diferenciar el osteosarcoma con DNA diploide del hiperdiploide siendo estos últimos de alto grado de malignidad⁽¹⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El osteosarcoma frecuentemente se desarrolla en el fémur distal, des-

adultos jóvenes. La asociación con retinoblastoma es también conocida. Bajo estas circunstancias, el tumor ocurre más en una radiación previa a hueso (craneo o mandibula) en un sitio alejado desde el área radiada⁽⁹⁾. Otra es el agua fluorada que según estudios incrementa la presencia de malignización particularmente sarcoma osteogenico.⁽¹⁰⁾ Aunque la historia de trauma no representa incremento en el riesgo para osteosarcoma, es el que generalmente llama la atención del paciente, el trauma no se considera factor etiológico. El hueso probablemente debilitado por la presencia de el tumor y por lo tanto vulnerable a la menor lesión; la exposición repetitiva al trauma no representa incremento de riesgo para osteosarcoma. Varios tipos de virus han demostrado capacidad de desarrollar osteosarcoma en animales de laboratorio^(11,12), lo que sugiere una etiología viral en el hombre. Sin embargo, no ha sido aislado ningún virus DNA o RNA, ni existe evidencia de transmisión horizontal de la enfermedad. Las displasias óseas congénitas predisponen el desarrollo de tumores malignos, se ha descrito osteosarcoma en pacientes afectados de enfermedad de Ollier, síndrome de Maffucci, exostosis hereditaria múltiple, síndrome de Albright, osteogenesis imperfecta, osteoblastoma así como enfermedad de Paget.

GENETICA

La genética tiene un rol en el osteosarcoma. La incidencia de osteosarcoma es mayor en pacientes con retinoblastoma. La delección de el brazo largo de el cromosoma 13 puede estar presente en pacientes con retinoblastoma, teniendo fondo común con algunos casos de osteosarcoma.

Un antígeno de superficie celular (identificado por anticuerpos monoclonales) que son derivados de ratones inmunizados con hidridaciones de melanoma y osteosarcoma humano. El incremento de mediadores linfocitarios antitumorales activados, se asocia con mal pronóstico en pacientes con osteosarcoma, así como la presencia de el HL-Ae haploide tiene también mal pronóstico⁽¹³⁾. El análisis cuantitativo de DNA puede ser útil para diferenciar el osteosarcoma con DNA diploide del hiperdiploide siendo estos últimos de alto grado de malignidad⁽¹⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

El osteosarcoma frecuentemente se desarrolla en el fémur distal, des-

adultos jóvenes. La asociación con retinoblastoma es también conocida. Bajo estas circunstancias, el tumor ocurre más en una radiación previa a hueso (craneo o mandibula) en un sitio alejado desde el área radiada⁽⁹⁾. Otra es el agua fluorada que según estudios incrementa la presencia de malignización particularmente sarcoma osteogenico.⁽¹⁰⁾. Aunque la historia de trauma no representa incremento en el riesgo para osteosarcoma, es el que generalmente llama la atención del paciente, el trauma no se concidera factor etiológico.. El hueso probablemente debilitado por la presencia de el tumor y por lo tanto vulnerable a la menor lesión; la exposición repetitiva al trauma no representa incremento de riesgo para osteosarcoma. Varios tipos de virus han demostrado capacidad de desarrollar osteosarcoma en animales de laboratorio^(11,12), lo que sugiere una etiologia viral en el hombre. Sin embargo, no ha sido aislado ningún virus DNA o RNA, ni existe evidencia de transmisión horinzontal de la enfermedad. Las displasias óseas congénitas predisponen el desarrollo de tumores malignos, se ha descrito osteosarcoma en pacientes afectados de enfermedad de Ollier, síndrome de Maffucci, exostosis hereditaria múltiple, síndrome de Albright, osteogenesis imperfecta, osteoblastoma así como enfermedad de Paget.

GENETICA

La genética tiene un rol en el osteosarcoma. La incidencia de osteosarcoma es mayor en pacientes con retinoblastoma. La delección de el brazo largo de el cromosoma 13 puede estar presente en pacientes con retinoblastoma, teniendo fondo común con algunos casos de osteosarcoma.

Un antígeno de superficie celular (identificado por anticuerpos monoclonales) que son derivados de ratones inmunizados con hidridaciones de melanoma y osteosarcoma humano. El incremento de mediadores linfocitarios antitumorales activados, se asocia con mal pronóstico en pacientes con osteosarcoma, así como la presencia de el HL-Ae haploide tiene también mal pronóstico⁽¹³⁾. El análisis cuantitativo de DNA puede ser útil para diferenciar el osteosarcoma con DNA diploide del hiperdiploide siendo estos últimos de alto grado de malignidad⁽¹⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

El osteosarcoma frecuentemente se desarrolla en el fémur distal, des-

pues en la tibia proximal y humero proximal, estos sitios conforman el - 60% de todos los casos, 90% de los tumores ocurren en las metafisis y 10% en las diafisis. Sin embargo cualquier parte de el esqueleto puede ser afectado.

La mayoría de los pacientes se quejan de dolor y edema en el sitio de el tumor. En las extremidades de los tumores generalmente también se aso- cian con una sensación inerte. Los síntomas que son adjudicados a torce- duras, artritis, "dolores del crecimiento", ocasionalmente el dolor o tu- mefacción pueden ser extremadamente severos.

La exploración física usualmente revela una masa con incremento loca- lizado de temperatura sobre el sitio del tumor, limitación del movimi- ento de las articulaciones proximales y distales al tumor. El drenaje - de los ganglios linfaticos se encuentra raramente implicado. Los síntomas estan ausentes generalmente, a menos, que el tumor este muy avanzado con metástasis.

La evaluación clínica consiste en una historia clinica completa. Una indagación específica tiene que ser hecha relativa a los antecedentes de traumatismo o infección. Sin embargo esto no es una evidencia que pueda ser implicada en la causa. El conocimiento de la duración de los sínto- mas puede ayudar a la estimación del rango de crecimiento del tumor. - El examen clinico tiene que registrar el tamaño y localización de el - tumor, signos de inflamación local, posible involucración de los nodulos linfaticos y algún desorden funcional que afecta el miembro.

LABORATORIO.

El incremento de algunos factores del crecimiento como somatomedina y tolerancia anormal a la glucosa han sido descritos en pacientes con oste- osarcoma asi como el incremento de fosfatasa alcalina. (15)

Según Kouk en un estudio sugiere que una glucoamina GA-4.63 puede ser clinicamente útil para estudiar al osteosarcoma como un marcador de este en el suero. ((16)).

EVALUACION RADIOLOGICA

Varias presentaciones radiologicas al parecer pueden ser encontradas

pues en la tibia proximal y humero proximal, estos sitios conforman el - 60% de todos los casos, 90% de los tumores ocurren en las metafisis y 10% en las diafisis. Sin embargo cualquier parte de el esqueleto puede ser afectado.

La mayoría de los pacientes se quejan de dolor y edema en el sitio de el tumor. En las extremidades de los tumores generalmente también se asocian con una sensación inerte. Los síntomas que son adjudicados a torce duras, artritis, "dolores del crecimiento", ocasionalmente el dolor o tu mefacción pueden ser extremadamente severos.

La exploración física usualmente revela una masa con incremento localizado de temperatura sobre el sitio del tumor, limitación del movimiento de las articulaciones proximales y distales al tumor. El drenaje de los ganglios linfáticos se encuentra raramente implicado. Los síntomas estan ausentes generalmente, a menos, que el tumor este muy avanzado con metástasis.

La evaluación clínica consiste en una historia clinica completa. Una indagación específica tiene que ser hecha relativa a los antecedentes de traumatismo o infección. Sin embargo esto no es una evidencia que pueda ser implicada en la causa. El conocimiento de la duración de los síntomas puede ayudar a la estimación del rango de crecimiento del tumor. - El examen clínico tiene que registrar el tamaño y localización de el - tumor, signos de inflamación local, posible involucración de los nodulos linfáticos y algún desorden funcional que afecta el miembro.

LABORATORIO.

El incremento de algunos factores del crecimiento como somatomedina y tolerancia anormal a la glucosa han sido descritos en pacientes con osteosarcoma así como el incremento de fosfatasa alcalina. (15)

Según Kouk en un estudio sugiere que una glucoamina GA-4.63 puede ser clinicamente útil para estudiar al osteosarcoma como un marcador de este en el suero. ((16)).

EVALUACION RADIOLOGICA

Varias presentaciones radiológicas al parecer pueden ser encontradas

pues en la tibia proximal y humero proximal, estos sitios conforman el - 60% de todos los casos, 90% de los tumores ocurren en las metafisis y 10% en las diafisis. Sin embargo cualquier parte de el esqueleto puede ser afectado.

La mayoría de los pacientes se quejan de dolor y edema en el sitio de el tumor. En las extremidades de los tumores generalmente también se aso- cian con una sensación inerte. Los síntomas que son adjudicados a torce- duras, artritis, "dolores del crecimiento", ocasionalmente el dolor o tu- mefacción pueden ser extremadamente severos.

La exploración física usualmente revela una masa con incremento loca- lizado de temperatura sobre el sitio del tumor, limitación del movimi- ento de las articulaciones proximales y distales al tumor. El drenaje - de los ganglios linfaticos se encuentra raramente implicado. Los síntomas estan ausentes generalmente, a menos, que el tumor este muy avanzado con metástasis.

La evaluación clínica consiste en una historia clinica completa. Una indagación específica tiene que ser hecha relativa a los antecedentes de traumatismo o infección. Sin embargo esto no es una evidencia que pueda ser implicada en la causa. El conocimiento de la duración de los sínto- mas puede ayudar a la estimación del rango de crecimiento del tumor. - El examen clinico tiene que registrar el tamaño y localización de el - tumor, signos de inflamación local, posible involucración de los nodulos linfaticos y algún desorden funcional que afecta el miembro.

LABORATORIO.

El incremento de algunos factores del crecimiento como somatomedina y tolerancia anormal a la glucosa han sido descritos en pacientes con oste- osarcoma asi como el incremento de fosfatasa alcalina. (15)

Según Kouk en un estudio sugiere que una glucoamina GA-4.63 puede ser clinicamente útil para estudiar al osteosarcoma como un marcador de este en el suero. ((16)).

EVALUACION RADIOLOGICA

Varias presentaciones radiologicas al parecer pueden ser encontradas

y representar una suma de cambios dependiendo del tipo de tumor: extensión intramedular e invasión a tejidos blandos y el potencial para la formación de hueso nuevo, así como la lesión lítica. Sin embargo la mayoría son mezclas de ambos, con poca definición de imágenes. La temprana destrucción cortical y extensión a los tejidos blandos usualmente es observada. Característicamente el tejido neoplásico surge perpendicularmente a la corteza del hueso y se extiende externamente desde el centro creando una apariencia de "sol naciente", esta y el triángulo de Codman son característicos pero no patognomónicos.

La evaluación radiológica debe incluir anterior, posterior, lateral y dos oblicuas del hueso entero afectado. Esto puede ser seguido por una tomografía computada para determinar la exactitud de su extensión y la invasión intramedular. Esta información es muy importante en el caso de pacientes considerados elegibles para salvamento de miembro. Infrecuentemente, la información obtenida por tomografía computada puede ser suplementada por la imagen de resonancia magnética la cual es altamente sensitiva para detectar la invasión a articulación. Sin embargo los diagnósticos falsos positivos puede llevar a sobreestadificación del tumor y resultar innecesario un procedimiento quirúrgico radical. (17).

Ocasionalmente en el caso de lesiones superficiales la laminografía de el hueso también puede ser útil para determinar exactamente la extensión del tumor y la invasión en la cavidad de la médula ósea o en la corteza.

VARIACIONES PATOLÓGICAS DE OSTEOSARCOMA.

El osteosarcoma se origina usualmente en la región medular de el hueso. Varias variedades son descritas y son designadas por la preponderancia de la matriz dentro del tumor.

Son cuatro tipos mayores: osteoblástico, condroblástico, telansectásico y fibroblástico. El resto de los subtipos del grupo son variables de estos, de baja frecuencia.

Aproximadamente un 50% de los osteosarcomas muestran una producción predominantemente osteoide por lo que se clasifican como osteoblásticos, un 25% muestra una diferenciación hacia el cartilago., con presencia de células fusiformes malignas, con o sin distribución en espiga y presencia osteoide escasa y se clasifican como fibroblásticos. El osteosarco

y representar una suma de cambios dependiendo del tipo de tumor: extensión intramedular e invasión a tejidos blandos y el potencial para la formación de hueso nuevo, así como la lesión lítica. Sin embargo la mayoría son mezclas de ambos, con poca definición de imágenes. La temprana destrucción cortical y extensión a los tejidos blandos usualmente es observada. Característicamente el tejido neoplásico surge perpendicularmente a la corteza del hueso y se extiende externamente desde el centro creando una apariencia de "sol naciente", esta y el triángulo de Codman son característicos pero no patognomónicos.

La evaluación radiológica debe incluir anterior, posterior, lateral y dos oblicuas del hueso entero afectado. Esto puede ser seguido por una tomografía computada para determinar la exactitud de su extensión y la invasión intramedular. Esta información es muy importante en el caso de pacientes considerados elegibles para salvamento de miembro. Infrecuentemente, la información obtenida por tomografía computada puede ser suplementada por la imagen de resonancia magnética la cual es altamente sensitiva para detectar la invasión a articulación. Sin embargo los diagnósticos falsos positivos puede llevar a sobreestadificación del tumor y resultar innecesario un procedimiento quirúrgico radical. (17).

Ocasionalmente en el caso de lesiones superficiales la laminografía de el hueso también puede ser útil para determinar exactamente la extensión del tumor y la invasión en la cavidad de la médula ósea o en la corteza.

VARIACIONES PATOLÓGICAS DE OSTEOSARCOMA.

El osteosarcoma se origina usualmente en la región medular de el hueso. Varias variedades son descritas y son designadas por la preponderancia de la matriz dentro del tumor.

Son cuatro tipos mayores: osteoblástico, condroblástico, telanquectásico y fibroblástico. El resto de los subtipos del grupo son variables de estos, de baja frecuencia.

Aproximadamente un 50% de los osteosarcomas muestran una producción predominantemente osteoide por lo que se clasifican como osteoblásticos, un 25% muestra una diferenciación hacia el cartilago., con presencia de células fusiformes malignas, con o sin distribución en espiga y presencia osteoide escasa y se clasifican como fibroblásticos. El osteosarco

ma telangiectásico es una variante de baja frecuencia, que se caracteriza histológicamente por presentar espacios dilatados rellenos de sangre o tejido necrótico, con presencia de tumor viable en la periferia de la lesión. Biológicamente es de gran malignidad, pero su pronóstico ha mejorado con los tratamientos actuales.

Otras formas de osteosarcoma tienen escasa incidencia en la infancia y adolescencia. El osteosarcoma de mandíbula, de bajo grado de malignidad tiene una diferenciación condroide y suele controlarse con resección local. Las formas secundarias a irradiación o enfermedad de Paget son de alta malignidad, indistinguibles del osteosarcoma convencional. El osteosarcoma extraoseo es un tumor típico del adulto; puede crecer a partir de tejidos blandos previamente irradiados y es de extrema malignidad. Respecto a las formas multicéntricas, de especial mal pronóstico, resulta difícil de diferenciar si realmente son múltiples tumores primarios o si son consecuencia de múltiples oseas a partir de un solo tumor primario.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Una variedad de condiciones benignas deben ser consideradas como posibles causas de dolor y aumento de volumen de las extremidades de los niños y de los adolescentes. En todos los casos la biopsia es requerida, - hay dos métodos disponibles para biopsia la abierta y la cerrada, esta permite el diagnóstico dentro de 24 horas y así decidir una conducta terapéutica.

Neoplasias malignas: sarcoma de Edwing, osteosarcoma yuxtacortical, condrosarcoma, fibrosarcoma, histosarcoma maligno fibroso, rhabdomyosarcoma y el sarcoma de tejidos blandos.

Tumores neoplásicos benignos : histiocitosis de células de Langerhan, tumores de células gigantes, quiste aneurismático de hueso, quiste unicameral de hueso, osteoblastoma, osteocondroma, condroblastoma, fibroma condromixóide. .

Condiciones no neoplásicas: fracturas de estrés, osteomielitis, y hematoma.

CONDUCTA BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD.

El cuadro típico del osteosarcoma consiste en dolor e inflamación - de la parte afectada, así como desarrollo progresivo de una tumoración -

ma telangiectásico es una variante de baja frecuencia, que se caracteriza histológicamente por presentar espacios dilatados rellenos de sangre o tejido necrótico, con presencia de tumor viable en la periferia de la lesión. Biológicamente es de gran malignidad, pero su pronóstico ha mejorado con los tratamientos actuales.

Otras formas de osteosarcoma tienen escasa incidencia en la infancia y adolescencia. El osteosarcoma de mandíbula, de bajo grado de malignidad tiene una diferenciación condroide y suele controlarse con resección local. Las formas secundarias a irradiación o enfermedad de Paget son de alta malignidad, indistinguibles del osteosarcoma convencional. El osteosarcoma extraoseo es un tumor típico del adulto; puede crecer a partir de tejidos blandos previamente irradiados y es de extrema malignidad. Respecto a las formas multicéntricas, de especial mal pronóstico, resulta difícil de diferenciar si realmente son múltiples tumores primarios o si son consecuencia de múltiples oseas a partir de un solo tumor primario.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Una variedad de condiciones benignas deben ser consideradas como posibles causas de dolor y aumento de volumen de las extremidades de los niños y de los adolescentes. En todos los casos la biopsia es requerida, - hay dos métodos disponibles para biopsia la abierta y la cerrada, esta permite el diagnóstico dentro de 24 horas y así decidir una conducta terapéutica.

Neoplasias malignas: sarcoma de Edwing, osteosarcoma yuxtacortical, condrosarcoma, fibrosarcoma, histosarcoma maligno fibroso, rhabdomyosarcoma y el sarcoma de tejidos blandos.

Tumores neoplásicos benignos : histiocitosis de células de Langerhan, tumores de células gigantes, quiste aneurismático de hueso, quiste unicameral de hueso, osteoblastoma, osteocondroma, condroblastoma, fibroma condromixóide. .

Condiciones no neoplásicas: fracturas de estrés, osteomielitis, y hematoma.

CONDUCTA BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD.

El cuadro típico del osteosarcoma consiste en dolor e inflamación - de la parte afectada, así como desarrollo progresivo de una tumoración -

ma telangiectásico es una variante de baja frecuencia, que se caracteriza histológicamente por presentar espacios dilatados rellenos de sangre o tejido necrótico, con presencia de tumor viable en la periferia de la lesión. Biológicamente es de gran malignidad, pero su pronóstico ha mejorado con los tratamientos actuales.

Otras formas de osteosarcoma tienen escasa incidencia en la infancia y adolescencia. El osteosarcoma de mandíbula, de bajo grado de malignidad tiene una diferenciación condroide y suele controlarse con resección local. Las formas secundarias a irradiación o enfermedad de Paget son de alta malignidad, indistinguibles del osteosarcoma convencional. El osteosarcoma extraoseo es un tumor típico del adulto; puede crecer a partir de tejidos blandos previamente irradiados y es de extrema malignidad. Respecto a las formas multicéntricas, de especial mal pronóstico, resulta difícil de diferenciar si realmente son múltiples tumores primarios o si son consecuencia de múltiples oseas a partir de un solo tumor primario.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Una variedad de condiciones benignas deben ser consideradas como posibles causas de dolor y aumento de volumen de las extremidades de los niños y de los adolescentes. En todos los casos la biopsia es requerida, - hay dos métodos disponibles para biopsia la abierta y la cerrada, esta permite el diagnóstico dentro de 24 horas y así decidir una conducta terapéutica.

Neoplasias malignas: sarcoma de Edwing, osteosarcoma yuxtacortical, condrosarcoma, fibrosarcoma, histosarcoma maligno fibroso, rhabdomyosarcoma y el sarcoma de tejidos blandos.

Tumores neoplásicos benignos : histiocitosis de células de Langerhan, tumores de células gigantes, quiste aneurismático de hueso, quiste unicameral de hueso, osteoblastoma, osteocondroma, condroblastoma, fibroma condromixóide. .

Condiciones no neoplásicas: fracturas de estrés, osteomielitis, y hematoma.

CONDUCTA BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD.

El cuadro típico del osteosarcoma consiste en dolor e inflamación - de la parte afectada, así como desarrollo progresivo de una tumoración -

palpable de consistencia dura: finalmente se produce una incapacidad funcional. En fases avanzadas la piel que rodea la lesión tiende a ser fina, atrófica y eritematosa, subrayándose los sistemas venosos superficiales. En casos muy avanzados puede haber necrosis cutánea con salida de material necrótico tumoral. Aunque no es habitual, puede existir sintomatología general de pérdida de peso, debilidad y anemia. En ocasiones lo que conduce a la investigación diagnóstica es una fractura patológica.

En el momento del diagnóstico en el 60% de los pacientes presenta enfermedad metastásica pulmonar. El 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. - Casi todas las series anteriores a 1970 señalan una supervivencia global del 15 al 20% en pacientes tratados exclusivamente con cirugía.

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

CLASIFICACION.

El osteosarcoma se estadifica según Enniking como sigue:

ETAPA

- I.- Bajo grado.
- II.- Alto grado
 - II A.- Intramedular.
 - II B.- Extramedular.
- III.- Metástasis.

TRATAMIENTO.

El tratamiento del osteosarcoma viene determinado por sus características biológicas ya conocidas, y por la reacción ante los medios terapéuticos disponibles. Su elevada malignidad le permite destruir el hueso sobre el que se asienta, invadiendo intra e extramedularmente los tejidos blandos circundantes en un corto plazo. Metastatiza fundamentalmente por vía hematogena, de manera que, en el momento del diagnóstico, un 60%

palpable de consistencia dura: finalmente se produce una incapacidad funcional. En fases avanzadas la piel que rodea la lesión tiende a ser fina, atrófica y eritematosa, subrayándose los sistemas venosos superficiales. En casos muy avanzados puede haber necrosis cutánea con salida de material necrótico tumoral. Aunque no es habitual, puede existir sintomatología general de pérdida de peso, debilidad y anemia. En ocasiones lo que conduce a la investigación diagnóstica es una fractura patológica.

En el momento del diagnóstico en el 60% de los pacientes presenta enfermedad metastásica pulmonar. El 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. Casi todas las series anteriores a 1970 señalan una supervivencia global del 15 al 20% en pacientes tratados exclusivamente con cirugía.

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

CLASIFICACION.

El osteosarcoma se estadifica según Enniking como sigue:

ETAPA

- I.- Bajo grado.
- II.- Alto grado
- II A.- Intramedular.
- II B.- Extramedular.
- III.- Metástasis.

TRATAMIENTO.

El tratamiento del osteosarcoma viene determinado por sus características biológicas ya conocidas, y por la reacción ante los medios terapéuticos disponibles. Su elevada malignidad le permite destruir el hueso sobre el que se asienta, invadiendo intra e extramedularmente los tejidos blandos circundantes en un corto plazo. Metastatiza fundamentalmente por vía hematogena, de manera que, en el momento del diagnóstico, un 60%

palpable de consistencia dura: finalmente se produce una incapacidad funcional. En fases avanzadas la piel que rodea la lesión tiende a ser fina, atrófica y eritematosa, subrayándose los sistemas venosos superficiales. En casos muy avanzados puede haber necrosis cutánea con salida de material necrótico tumoral. Aunque no es habitual, puede existir sintomatología general de pérdida de peso, debilidad y anemia. En ocasiones lo que conduce a la investigación diagnóstica es una fractura patológica.

En el momento del diagnóstico en el 60% de los pacientes presenta enfermedad metastásica pulmonar. El 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. Casi todas las series anteriores a 1970 señalan una supervivencia global del 15 al 20% en pacientes tratados exclusivamente con cirugía.

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

CLASIFICACION.

El osteosarcoma se estadifica según Enniking como sigue:

ETAPA

- I.- Bajo grado.
- II.- Alto grado
 - II A.- Intramedular.
 - II B.- Extramedular.
- III.- Metástasis.

TRATAMIENTO.

El tratamiento del osteosarcoma viene determinado por sus características biológicas ya conocidas, y por la reacción ante los medios terapéuticos disponibles. Su elevada malignidad le permite destruir el hueso sobre el que se asienta, invadiendo intra e extramedularmente los tejidos blandos circundantes en un corto plazo. Metastatiza fundamentalmente por vía hematogena, de manera que, en el momento del diagnóstico, un 60%

de los pacientes presentan metástasis pulmonar y un 80%, micrometástasis, lo que le confiere un carácter de *enfermedad diseminada en su inicio*.

El tratamiento es designado para curar intensionalmente la enfermedad a menos que sea bastante extensa, cuando la mejor consideración sea hacer terapéutica paliativa.

Los tumores primarios constituyen un tumor sin inhibición como una -- fuente de metástasis y tienen que ser removidos para alcanzar la curación. Tradicionalmente, la extirpación del tumor primario puede ser consumado por la amputación quirúrgica la cual se lleva a cabo seccionandp por lo menos 3 pulgadas encima del límite próximo de la dimensión intramedular del tumor visible en la tomografía axial computada. (1).

Historicamente el control del tumor primario fue manejado con amputación, sin embargo el 80% de estos pacientes tuvieron enfermedad metastásica microscópica en la cirugía (13).

Un mayor avance en el tratamiento de osteosarcoma ocurre con en descubrimiento de diversos agentes quimioterapéuticos como un tratamiento de la enfermedad. Esto fue demostrado inicialmente por la habilidad de los agentes para erradicar la metástasis pulmonar y mejorar la sobrevivencia. (1).

Debido a la heterogeneidad de las células tumorales y su resistencia a drogas, casi toda la efectividad de los regímenes incluyen la combinación de quimioterapia efectiva para la extensión y la dosis de los agentes individualmente. Esto es posible cuando los agentes tienen diferentes dosis de efectos tóxicos.

La quimioterapia preoperatoria parece ofrecer varios avances: Realización oportuna de bordes libres de tumor y mejoría segura en el procedimiento quirúrgico; con área limitada de resección tumoral, tratamiento temprano para destruir micrometástasis e identificación de la efectividad de los agentes para quimioterapia postquirúrgica. Estos conceptos son aplicables en pacientes que se someteran a salvamento de miembro o amputación. (18).

La quimioterapia se ha ido introduciendo progresivamente en programas de tratamiento del osteosarcoma a partir de los años setenta. Estos incluyen dosis de methotrexate a altas dosis con factor de rescate con ácido fólico, adriamicina y cisplatino. (1).

El uso de dosis altas de methotrexate (con ácido fólico como factor de rescate) a dosis de 8 a 12g/sc puede producir 30 a 40% de la regresión del tumor (19,20), así combinado con doxorubicina y actomicina preoperatoria tiene alta eficacia sobre las metástasis subclínicas.

El COSS-82⁽¹⁸⁾ inicia su manejo con bleomicina, ciclofosfamida y dactiomicina alternando con methotrexate y dosis de rescate con ácido fólinico por 10 semanas antes del procedimiento quirúrgico si existe adecuada respuesta se continua por 10 semanas mas el mismo manejo. Si no hay una adecuada respuesta hay dos caminos cisplatino con adriamicina por 6 ciclos o cisplatino con ifosfamida y dactiomicina también por 6 ciclos.

Rosen y colaboradores, iniciaron el manejo con dosis altas de methotrexate y ácido fólinico como rescate, adriamicina en combinación con bleomicina, ciclofosfamida y dactiomicina durante 4 16 meses antes de la cirugía, examinándose histológicamente el tumor resecado para determinar los efectos de la quimioterapia, en caso de no presentar adecuada respuesta el methotrexate se cambia por cisplatino a 120 mg/sc combinado con adriamicina y dactiomicina, reportándose adecuada respuesta sin presencia de recurrencia o metástasis después de 6 a 34 meses de seguimiento.⁽²¹⁾

Saleh combino el etoposide y ciclofosfamida fue conducido en un intento para identificar la potencialidad de los efectos tóxicos, el etoposido fue administrado a infusión a dosis total a 600 mg/sc y ciclofosfamida a 300mg/sc en 6 ciclos concluyéndose que esta es una quimioterapia adecuada tanto para tumor primario y metástasis presentando como mayor toxicidad la mielosupresión la cual es inevitable pero reversible a dosis adecuadas.⁽²²⁾

El French Bone Tumor Group trataron con combinación de quimioterapia intensiva y radiación profiláctica a pulmón en los pacientes con alto grado de malignidad se realizó amputación y posteriormente se inician dos ciclos el A) con mitomicina, vincristina y methotrexate a altas dosis (con ácido fólinico de rescate) y radioterapia y a los 28 días ciclo B con doxorrubicina alternándose ambos por 5 ciclos. Se dio seguimiento por 60 meses con un 66% libre de enfermedad.⁽²³⁾

Epelman y colaboradores manejaron el tumor primario con 4 a 7 ciclos de cisplatino intrarterial, 100 a 150 mg/sc, previo al procedimiento quirúrgico para posteriormente administrar quimioterapia adyuvante.⁽²⁴⁾

Winkler y colaboradores administraron quimioterapia prequirúrgica con doxorrubicina 45mg/sc, methotrexate 12g/sc, e ifosfamida 3g/sc seguidos por infusión de cisplatino con torniquete intraarterial, el tiempo de infusión de cisplatino fue de 1 a 5 horas de 120 a 150mg/sc la respuesta global histológica fue buena con más del 90% de necrosis tumoral.⁽²⁵⁾

La quimioterapia adyuvante mejora los cambios en relación a la supervivencia de los pacientes sin metástasis de alto grado de osteosarcoma de la

extremidad comparandola con control después de la cirugía definitiva comparandolo con los que no la recibieron. (26).

CRITERIOS PARA EVALUACION DEL TRATAMIENTO. (27)

Los criterios para la evaluación del tratamiento de osteosarcoma primario propuesto por el comité de tumores musculo-esqueletico de la asociación japonesa de osteosarcoma. La respuesta al tratamiento fue clasificada como:

- 1) Respuesta completa.
- 2) Respuesta parcial.
- 3) Sin cambios.
- 4) Enfermedad progresiva.

Los criterios radiológicos fueron los siguientes:

Respuesta completa.- La desaparición de lesiones intramedulares y el cambio ala normalidad de las trabéculas óseas.

Respuesta parcial.- La circunscripción del tumor extraoseo y la aparición de un foco esclerótico dentro de la lesión intramedular.

Sin cambios.- El tumor no muestra cambios notables en la lesión intramedular o extraosea.

Enfermedad progresiva.-Un incremento en las lesiones extraoseas o intramedulares o aparición de nuevas lesiones.

Los criterios histopatológicos son los siguientes:

Respuesta completa: No aparecen células tumorales viables en una nueva biopsia.

Respuesta parcial.- Desaparición de más del 90% de las células tumorales al tratamiento.

Enfermedad progresiva.- Menos del 50% de necrosis tumoral .

Sin cambios.- 50 a 90% de la necrosis tumoral y otros cambios atribuibles al tratamiento.

La respuesta en los signos y síntomas clínicos incluidos en el tamaño del tumor (o circunferencia de la extremidad en el sitio del tumor), el dolor y calor local son otros datos que se valoran como sigue:

Respuesta parcial.- Los síntomas desaparecen o decrecen el tamaño del tumor.

Sin cambios .- No hay exacerbación ni disminución en los síntomas ni cambios en el tamaño del tumor.

Enfermedad progresiva.- De igual manera existen exacerbación de los -

extremidad comparandola con control después de la cirugía definitiva comparandolo con los que no la recibieron. (26)

CRITERIOS PARA EVALUACION DEL TRATAMIENTO. (27)

Los criterios para la evaluación del tratamiento de osteosarcoma primario propuesto por el comité de tumores musculo-esqueletico de la asociación japonesa de osteosarcoma. La respuesta al tratamiento fue clasificada como:

- 1) Respuesta completa.
- 2) Respuesta parcial.
- 3) Sin cambios.
- 4) Enfermedad progresiva.

Los criterios radiológicos fueron los siguientes:

Respuesta completa.- La desaparición de lesiones intramedulares y el cambio ala normalidad de las trabéculas óseas.

Respuesta parcial.- La circunscripción del tumor extraoseo y la aparición de un foco esclerótico dentro de la lesión intramedular.

Sin cambios.- El tumor no muestra cambios notables en la lesión intramedular o extraosea.

Enfermedad progresiva.-Un incremento en las lesiones extraoseas o intramedulares o aparición de nuevas lesiones.

Los criterios histopatológicos son los siguientes:

Respuesta completa: No aparecen células tumorales viables en una nueva biopsia.

Respuesta parcial.- Desaparición de más del 90% de las células tumorales al tratamiento.

Enfermedad progresiva.- Menos del 50% de necrosis tumoral .

Sin cambios.- 50 a 90% de la necrosis tumoral y otros cambios atribuibles al tratamiento.

La respuesta en los signos y síntomas clínicos incluidos en el tamaño del tumor (o circunferencia de la extremidad en el sitio del tumor), el dolor y calor local son otros datos que se valoran como sigue:

Respuesta parcial.- Los síntomas desaparecen o decrecen el tamaño del tumor.

Sin cambios .- No hay exacerbación ni disminución en los síntomas ni cambios en el tamaño del tumor.

Enfermedad progresiva.- De igual manera existen exacerbación de los -

síntomas, incremento en el tamaño así como la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina.

TRATAMIENTO DE RECURRENCIAS Y ENFERMEDAD MESTASTASICAS.

La enfermedad mestastásica se presenta como diagnóstico del 10 al 20% de todos los pacientes con osteosarcoma, cerca del 90% de las recaídas - ocurre cerca de los 2 años posteriores el diagnóstico, las primeras recaídas después de los cinco años son inusuales. El tratamiento de recaída pulmonar incluye resección agresiva; radioterapia con o sin quimioterapia, la sobrevida a largo plazo entre pacientes con recaídas pulmonares solo llega al 40%.

Desde el punto de vista clínico-radiológico existen tres patrones de enfermedad mestastásica diferentes:

- 1) Mestastásica intraparenquimatosa pulmonar, nodulares, parcialmente calcificada único múltiples, este tipo de enfermedad es curable con cirugía compaginada con quimioterapia evitando retraso en esta última.
- 2) Mestastásica intraparenquimatosa con afección de la pleura parietal, es un patrón de enfermedad más agresiva, es consecuencia del desarrollo de resistencias a drogas, el tratamiento es la combinación de quimioterapia y radioterapia externa.
- 3) Enfermedad mestastásica generalizada.- Se observa en fase terminales de la enfermedad en las que la actitud terapéutica es paliativa.

Di Lorenzo y colaboradores manejaron la toracotomía para metástasis pulmonar encontrándose 54.5% con 6.2 años de sobrevida después del diagnóstico inicial. (28)

Rosen y colaboradores trataron con secuencias de quimioterapia consistente de altas dosis de methotrexate con ácido fólinico como rescate, - adriamicina y ciclosfosfamida y la resección quirúrgica de todas las metástasis, seguidas de quimioterapia adyuvante encontrándose el 50% de pacientes sin evidencia de enfermedad de 6 a 41 meses de seguimiento. (29,30)

El potencial beneficio de tratamientos más agresivos como altas dosis de quimioterapia, radiación y transplante de médula ósea autóloga deben ser valoradas. (31)

síntomas, incremento en el tamaño así como la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina.

TRATAMIENTO DE RECURRENCIAS Y ENFERMEDAD MESTASTASICAS.

La enfermedad metastásica se presenta como diagnóstico del 10 al 20% de todos los pacientes con osteosarcoma, cerca del 90% de las recaídas - ocurre cerca de los 2 años posteriores el diagnóstico, las primeras recaídas después de los cinco años son inusuales. El tratamiento de recaída pulmonar incluye resección agresiva; radioterapia con o sin quimioterapia, la sobrevida a largo plazo entre pacientes con recaídas pulmonares solo llega al 40%.

Desde el punto de vista clínico-radiológico existen tres patrones de enfermedad metastásica diferentes:

- 1) Metastásica intraparenquimatosa pulmonar, nodulares, parcialmente calcificada único múltiples, este tipo de enfermedad es curable con cirugía compaginada con quimioterapia evitando retraso en esta última.
- 2) Metastásica intraparenquimatosa con afección de la pleura parietal, es un patrón de enfermedad más agresiva, es consecuencia del desarrollo de resistencias a drogas, el tratamiento es la combinación de quimioterapia y radioterapia externa.
- 3) Enfermedad metastásica generalizada.- Se observa en fase terminales de la enfermedad en las que la actitud terapéutica es paliativa.

Di Lorenzo y colaboradores manejaron la toracotomía para metástasis pulmonar encontrándose 54.5% con 6.2 años de sobrevida después del diagnóstico inicial. (28).

Rosen y colaboradores trataron con secuencias de quimioterapia consistente de altas dosis de methotrexate con ácido fólinico como rescate, - adriamicina y ciclosfosfamida y la resección quirúrgica de todas las metástasis, seguidas de quimioterapia adyuvante encontrándose el 50% de pacientes sin evidencia de enfermedad de 6 a 41 meses de seguimiento. (29,30)

El potencial beneficio de tratamientos más agresivos como altas dosis de quimioterapia, radiación y transplante de médula ósea autóloga deben ser valoradas. (31).

SALVAMENTO DE MIEMBRO.

Los avances en la quimioterapia adyuvante y los avances en las técnicas de reconstrucción oncológica han permitido la adecuada restauración funcional y en ocasiones la conservación del miembro afectado en pacientes con osteosarcoma. La cirugía se puede escatimar cuidadosamente en pacientes con tumores malignos de alto grado con una sección continua de efectiva quimioterapia adyuvante. Es importante considerar la edad y el estado funcional del paciente, la naturaleza y el grado de la lesión, la extensión y destrucción del hueso y la extensión hacia los tejidos blandos. Cada paciente que se considera para salvamento de miembro debe ser valorado individualmente. (32).

El paradigma del diagnóstico preoperativo, quimioterapia adyuvante, y la excción local es importante para el manejo de alto grado. la quimioterapia adyuvante que se manejo en el estudio de Sheth y colaboradores fue cisplatino intrarterial y doxorubicina intravenosa con una buena respuesta con mas del 90% de necrosis tumoral. con sobrevida prolongada. Para el diagnóstico se realiza angiografía y biopsia percútanea. (33).

Si la excisión en bloque del tumor óseo con salvamento de miembro es posible, una reconstrucción biológica de el defecto puede ser llevada a cabo. Esta reconstrucción se clasifica en 3 grandes categorías.

La reconstrucción articular incluye la parte articular del hueso - largo y se conserva el movimiento de la articulación. La reconstrucción con artrodesis se lleva a cabo cuando la excción en bloque incluye la articulación. Los materiales para injerto usados en estas reconstrucciones son aloinjerto solos, aloinjerto con implante, aloinjerto con vasculatura tibial auoinjerto y vasculatura tibial autoinjerto solamente. (34)

Las endoprótesis metálicas son el material de reconstrucción más utilizado en todo tipo de cirugía reconstructiva del sistema esquelético. Sus resultados son buenos pero hay que señalar como problemas fundamentales la infección, la pérdida de la fijación y la fractura por ffiga. El desarrollo de prótesis expandibles que permiten el crecimiento de extremidades de pacientes menores de 15 años. (35).

AJUSTE SOCIAL Y PSICOLOGICO EN LA AMPUTACION.

SALVAMENTO DE MIEMBRO.

Los avances en la quimioterapia adyuvante y los avances en las técnicas de reconstrucción oncológica han permitido la adecuada restauración funcional y en ocasiones la conservación del miembro afectado en pacientes con osteosarcoma. La cirugía se puede escatimar cuidadosamente en pacientes con tumores malignos de alto grado con una sección continua de efectiva quimioterapia adyuvante. Es importante considerar la edad y el estado funcional del paciente, la naturaleza y el grado de la lesión, la extensión y destrucción del hueso y la extensión hacia los tejidos blandos. Cada paciente que se considera para salvamento de miembro debe ser valorado individualmente. (32).

El paradigma del diagnóstico preoperativo, quimioterapia adyuvante, y la excción local es importante para el manejo de alto grado. la quimioterapia adyuvante que se manejo en el estudio de Sheth y colaboradores fue cisplatino intrarterial y doxorubicina intravenosa con una buena respuesta con mas del 90% de necrosis tumoral. con sobrevida prolongada. Para el diagnóstico se realiza angiografía y biopsia percútanea. (33).

Si la excisión en bloque del tumor óseo con salvamento de miembro es posible, una reconstrucción biológica de el defecto puede ser llevada a cabo. Esta reconstrucción se clasifica en 3 grandes categorías.

La reconstrucción articular incluye la parte articular del hueso - largo y se conserva el movimiento de la articulación. La reconstrucción con artrodesis se lleva a cabo cuando la excción en bloque incluye la articulación. Los materiales para injerto usados en estas reconstrucciones son aloinjerto solos, aloinjerto con implante, aloinjerto con vasculatura tibial auoinjerto y vasculatura tibial autoinjerto solamente. (34)

Las endoprótesis metálicas son el material de reconstrucción más utilizado en todo tipo de cirugía reconstructiva del sistema esquelético. Sus resultados son buenos pero hay que señalar como problemas fundamentales la infección, la pérdida de la fijación y la fractura por ffiga. El desarrollo de prótesis expandibles que permiten el crecimiento de extremidades de pacientes menores de 15 años. (35).

AJUSTE SOCIAL Y PSICOLOGICO EN LA AMPUTACION.

La rehabilitación de un paciente que ha requerido de amputación, requiere de técnicos y muchos profesionales incluyendo oncólogos, pediatras, - protesistas, terapeutas físicos, enfermeras, trabajadoras sociales y psicólogos. El proceso de rehabilitación también tiene que reconocer que el adolescente presenta el osteosarcoma en una fase de transición. En estos pacientes con experiencias profundamente psicológicas, intelectuales y - sociales.

El proceso de ajuste a la amputación del miembro fue descrito por - Walters teniendo cuatro fases: impacto, retiro, reconocimiento y reconstrucción. Durante la fase de impacto el paciente que inminentemente conoce que la enfermedad requiere una amputación presenta desesperación, desaliento pero aceptación pasiva. Una vez realizada la amputación presenta una fase de retiro. Aquí el paciente presenta una experiencia dolorosa. esta fase esta caracterizada por reacciones somáticas y emocionales y - cambios en la conducta que incluye ansiedad, tensión, depresión y anorexia, pérdida de peso, temor culpabilidad y cólera el entendimiento de esta fase es de la mayor importancia.

Cuando el paciente entra en fase de reconocimiento el muñon e incorpora los cambios psicológicos, aparece en su imagen corporal y esta capacitado para reconstruir su vida, empieza a manejar la protesis y se puede incorporar a la vida diaria.

La mayoría de los adolescentes con ayuda y apoyo de su familia y profesionales asimilan mejor su situación y se reintegran mejor a su vida - diaria. Esto es importante, bajo esta situación, la asistencia en la re socialización y a guiarlo en el conocimiento de otros pacientes con amputación. Ocasionalmente los amputados pueden presentar dolor en el miembro fantasma que es la sensación de que la parte amputada está todavía unida a él. La sensación de miembro fantasma es un fenómeno mal conocido y es común después de la amputación. El dolor se inicia en el muñon y se - perpetúa en los centros sensoriales cerebrales, puede derivar de las - anormalidades de las terminaciones nerviosas cortadas o de otros de localización central. Mejoran bastante con psicoterapia y fármacos psicotrópicos.

El proceso de adaptación psicológica a la amputación puede tomar meses y ocasionalmente años después del suceso.

El salvamento de miembro es utilizado como una alternativa a la amputación. Sin embargo no todos los pacientes pueden ser atendidos por este procedimiento. En estas circunstancias la artrodesis puede ser una alternativa viable. Esto implica resección de el tumor y la articulación y el reemplazo por hueso autologo. El proceso puede producir un miembro estable con una articulación funcionable. Una alternativa para amputación es una "rotation plastic" que consiste en la reconstrucción de la rodilla mediante la implantación rotada del tobillo, tras la resección de partes del muslo y la pierna. Kost y colaboradores han referido una amplia experiencia con técnica en niños ⁽³¹⁾. Si bien el aspecto externo de la extremidad puede dar lugar a un problema de adaptación psicologica. El resultado funcional es bueno.

PRONOSTICO

Los pacientes menores de 10 años y mayores de 15 años asi como el osteosarcoma telangiectasico tienen mal pronóstico asi mismo el peor pronóstico se presenta en niños. Los tumores de las extremidades son considerados de mejor pronóstico en comparación con el resto del tronco, la localización, tamaño del tumor y su extensión a tejidos blandos asi como la coexistencia de fracturas patológicas o metástasis son factores que intervienen en el pronóstico. El rango de supervivencia es mejor en pacientes con recurrencia local a una recurrencia pulmonar el más importante indicador pronóstico en la primera recurrencia depende de la resección completa de la enfermedad, los pacientes no tratables con cirugía, y con segunda recaída tienen pobre pronóstico ⁽³⁵⁾.

Los factores adicionales potencialmente importantes para identificar a los pacientes con osteosarcoma con metástasis pulmonar como posible supervivencia a largo plazo son:

- 1) Cirugía para remover la evidencia tumoral.
- 2) Duración de la primera remisión.
- 3) Número de nodulos pulmonares evidentes radiologicamente en el examen inicial.

Un factor importante es la completa extirpación del tumor metastásico en la toracotomía.

La supervivencia a largo plazo de pacientes con desarrollo de metástasis

El salvamento de miembro es utilizado como una alternativa a la amputación. Sin embargo no todos los pacientes pueden ser atendidos por este procedimiento. En estas circunstancias la artrodesis puede ser una alternativa viable. Esto implica resección de el tumor y la articulación y el reemplazo por hueso autologo. El proceso puede producir un miembro estable con una articulación funcionable. Una alternativa para amputación es una "rotation plastic" que consiste en la reconstrucción de la rodilla mediante la implantación rotada del tobillo, tras la resección de partes del muslo y la pierna. Kost y colaboradores han referido una amplia experiencia con técnica en niños (31). Si bien el aspecto externo de la extremidad puede dar lugar a un problema de adaptación psicologica. El resultado funcional es bueno.

PRONOSTICO

Los pacientes menores de 10 años y mayores de 15 años asi como el osteosarcoma telangiectasico tienen mal pronóstico asi mismo el peor pronóstico se presenta en niños. Los tumores de las extremidades son considerados de mejor pronóstico en comparación con el resto del tronco, la localización, tamaño del tumor y su extensión a tejidos blandos asi como la coexistencia de fracturas patológicas o metástasis son factores que intervienen en el pronóstico. El rango de supervivencia es mejor en pacientes con recurrencia local a una recurrencia pulmonar el más importante indicador pronóstico en la primera recurrencia depende de la resección completa de la enfermedad, los pacientes no tratables con cirugía, y con segunda recaída tienen pobre pronóstico (35).

Los factores adicionales potencialmente importantes para identificar a los pacientes con osteosarcoma con metástasis pulmonar como posible supervivencia a largo plazo son:

- 1) Cirugía para remover la evidencia tumoral.
- 2) Duración de la primera remisión.
- 3) Número de nodulos pulmonares evidentes radiologicamente en el examen inicial.

Un factor importante es la completa extirpación del tumor metastásico en la toracotomía.

La supervivencia a largo plazo de pacientes con desarrollo de metástasis

pulmonar de osteosarcoma tratados con toracotomía con o sin quimioterapia adyuvante esta reportado del 44%. (36).

ESQUEMA UTILIZADO EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA

DIAGNOSTICO POR BIOPSIA

- Cisplatino 120mg/sc cada 2 semanas por 5 a 6 ciclos.
 - adriamicina 45mg/sc por día cada 2 días cada 4 semanas por 8 ciclos.
- Se realiza nueva biopsia por trucut para valorar respuesta a tratamiento (remisión del 80%) si existe adecuada respuesta el paciente pasa a salvamien-
to de miembro si no existe esta respuesta adecuada se realiza amputa-
ción y prótesis.

Independientemente del manejo ortopedico se continua con:

- Ciclofosfamida 300mg/sc cada 12 horas por 3 días.
- VP 16 100mg/sc por día por 3 días cada 3 semanas hasta cumplir 9 meses de tratamiento total desde el cisplatino y la adriamicina.

EN CASO DE RECAIDA.

-Methotrexate 16g/sc con rescate con ácido fólico 15mg/sc cada 6 horas intravenoso las primeras 24 horas cada 8 horas por dos días y cada 12 ho-
ras por 5 días (no existen niveles de methotrexate en el laboratorio de la
unidad).

- Ifosfamida 1.8 mg directa (con mesna 200mg/sc antes y después de la ifosfamida) (37).
- Actinomicina D 75microgramos por kilo dosis única todo esto por 6 me-
ses a partir del diagnóstico de la recaída.

En caso de metástasis pulmonar al diagnóstico se revaloran al termi-
nar el tratamiento adyuvante y si hay respuesta se realiza toracotomía
para recesión de las mismas y análisis histopatológicos ya que deben
presentar disminución de actividad tumoral .

Si se realiza salvamento de miembro en caso de presentar recaída se rea-
liza amputación.

pulmonar de osteosarcoma tratados con toracotomía como sin quimioterapia adyuvante esta reportado del 44%. (36).

ESQUEMA UTILIZADO EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA

DIAGNOSTICO POR BIOPSIA

- Cisplatino 120mg/sc cada 2 semanas por 5 a 6 ciclos.
 - adriamicina 45mg/sc por día cada 2 días cada 4 semanas por 8 ciclos.
- Se realiza nueva biopsia por trucut para valorar respuesta a tratamiento (remisión del 80%) si existe adecuada respuesta el paciente pasa a salvamamiento de miembro si no existe esta respuesta adecuada se realiza amputación y prótesis.

Independientemente del manejo ortopedico se continua con:

- Ciclofosfamida 300mg/sc cada 12 horas por 3 días.
- VP 16 100mg/sc por día por 3 días cada 3 semanas hasta cumplir 9 meses de tratamiento total desde el cisplatino y la adriamicina.

EN CASO DE RECAIDA.

- Methotrexate 16g/sc con rescate con ácido fólinico 15mg/sc cada 6 horas intravenoso las primeras 24 horas cada 8 horas por dos días y cada 12 horas por 5 días (no existen niveles de methotrexate en el laboratorio de la unidad).
- Ifosfamida 1.8 mg directa (con mesna 200mg/sc antes y después de la ifosfamida) (37).
- Actinomicina D 75microgramos por kilo dosis única todo esto por 6 meses a partir del diagnóstico de la recaída.

En caso de metástasis pulmonar al diagnóstico se revaloran al terminar el tratamiento adyuvante y si hay respuesta se realiza toracotomía para resección de las mismas y análisis histopatológicos ya que deben presentar disminución de actividad tumoral .

Si se realizó salvamento de miembro en caso de presentar recaída se realiza amputación.

RESULTADOS

SEXO.

HOMBRES 17

MUJERES 24

EDAD CASOS

menos 10 años 12

entre 10 y 15a 28

mayores del 15a 1

ESTADOS CASOS

EDO DE México 8

Guerrero 5

Michoacan 5

DF 4

Hidalgo 3

Veracruz 3

RESTO. 5

CLASIFICACION HISTOLOGICA CASOS

OSTEOBLASTICO 8

CONDROBLASTICO 7

FIBROBLASTICO 5

OTROS 3

TELANGIECTASICO 0

SE DESCONOCE 17

TRATAMIENTO EMPLEADO	CASOS
----------------------	-------

QUIMIPTERAPIA	26
RADIOTERAPIA	4
AMBOS	7
NINGUNO	4

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS	CASOS
----------------------------	-------

AMPUTACION	26
SALVAMIENTO DE MIEMBRO	1
SALVAMENTO DE MIEMBRO Y AMPUTACION	3
SIN MANEJO	12

SITIOS AFECTADOS	CASOS
------------------	-------

HUMERO	5
FEMUR	22
TIBIA	6
PERONE	<u>6</u>
CLAVUCILA	1
MASTOIDES	1
FRONTAL	1

MESTASTASIS	CASOS
-------------	-------

PULMONAR	22
FEMUR	1
RODILLA	1
RECAIDAS	2

COMPLICACIONES	CASOS
----------------	-------

INSUFICIENCIA RENAL	2
---------------------	---

SEPSIS	2
--------	---

INSUFICIENCIA CARDIACA	1
------------------------	---

CRISIS CONVULSIVAS	1
--------------------	---

EVOLUCION	CASOS
-----------	-------

ABANDONA TRATAMIENTO	10
----------------------	----

ALTA VOLUNTARIA	11
-----------------	----

VIGILANCIA SIN AT	5
-------------------	---

FALLECE	5
---------	---

TRASLADO	2
----------	---

DESCONOCE	1
-----------	---

ALTA	1.
------	----

DESCONOCE	1
-----------	---

El osteosarcoma ocupa el 6° lugar de todas las neoplasias que se presentan en la unidad de Pediatria en el Hospital General de México siendo en total 41 pacientes. De estos 41 pacientes 17(41%) fueron hombres y 24 - (59%) fueron mujeres, la edad de mayor incidencia fue entre los 10 y 15 años con un 68%. Los estados de la República Mexicana donde más se presento fue en el estado de México , Guerrero y Michoacán.

La clasificación histológica que más se presento fue osteoblástica en 8 pacientes (19%), sin llevarse a cabo biopsia en 17 pacientes(41%), por no aceptar los familiares la realización de esta. Se observo en su evolución eñ abandono de tratamiento en 10 pacientes - (24%) y en 11(26%) alta voluntaria por máximo beneficio por encontrarse con enfermedad avanzada con metástasis. Cinco pacientes fallecieron, y 5 pacientes se encuentran actualmente en vigilancia sin datos de actividad tumoral. En cuanto a su manejo se aplicó quimioterapia a únicamente 26 pacientes (63%), radioterapia pulmonar a 4 pacientes, ambas a 7 pacientes y no se inicio manejo a 4 niños por pedir alta voluntaria.

El sitio más frecuente de presentación fue el femur en 11 de los casos (26%) seguido por tibia y peroné. Se encontraron metástasis en 22 pacientes a nivel de pulmón (53%). Se reportan 2 recaidas posteriores a haber terminado tratamiento, como complicaciones importantes se encontró insuficiencia renal,sepsis, insuficiencia cardiaca y crisis convulsivas por actividad tumoral(primario de craneo).

En cuanto a salvamento de miembro se intento en 3 pacientes logrando-se solamente en una paciente con transplante de hueso pero presento recaida y hubo necesidad de amputación. La amputación se realizo en 26 pacientes (63%) por falta de respuesta al cisplatino y adriamicina como terapia neoadyuvante.

En este estudio se encontró que el sexo más afectado fue el sexo femenino y no el masculino como se refiere en la literatura el abandono del manejo por parte delos familiares se dió por falta de recursos y/o poco - interes al padecimiento que presenta el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jaffe N "Osteosarcoma" Pediatrics, 11; 33-43, 1991
- 8) Huvos A Woodard H "Postradiation osteogenic sarcoma of bone y soft ti
ssues" Cancer 55; 1244-45 1985.
- 2) Yung J Miller "Incidence of malignant tumors in US children" J Pedia-
trcis; 86: 254-58. 1975.
- 3) Dahlin DC, Umnik "osteosarcoma of bone an its important recognizable
varieties" AM.J.Surg Pathol 1; 61-72 1977
- 4) Uribe-Boerog y cols "Primary osteosarcoma of bone A clinico-pathologic
investigation of 243 cases with necrosy studies en 54" AM J Clinc
Pathol 67; 427-35 1977
- 5) Marcow RC y col. "osteogenic sarcoma in Childhood" N.Y. State J MED
71 855-59 1971.
- 6) Prince CH y col. "osteosarcoma in children" J. Bone Surg 57B341-45 1975
- 7) Chunge B Enzinger F " Extraskkeletal osteosarcoma" Cancer 60, 1132-42 1987
- 9) Salvati M, M lervont L "radiation-Induced osteosarcoma of the Skull
Report of Two cases ad review of literature"CLin Nerral- Neurosurg 96
226-9 1994.
- 10) Kleerekoper M "Non dental tissue effect of flouride" ADV Dent 832-8 1994
- 11) Finkel mp briski "Virus induction of osteosarcoma in mice" Science
151:698-701 1966.
- 12) Soehner RL "Induction of bone tumors in rats snd hamsters with murine
sarcoma virus and their cell free transmission" Nature 229; 191-92 1966
- 13) Goorin A abolson H "Osteosarcoma fifteen year later" N England MED
316; 1637-41 1985.
- 14) Bover H. Krerrberg A " DNA analysis in the differential Diagnosis
of osteosarcoma" Cancer 61; 1430-36 1988.
- 15) Kouke G et al " Performace liquid Chromatografficanalsis of glycoami
nes in serum" B Biome A 1656; 295-302 1994
- 16) Levene AM Rosemberg SA " alcaline phosphatase levels in osteosarco
ma tissue are related to prognosis" Cancer 1979; 44 2291-3.
- 17) Schima W amannn G et " preoperative Staging of osteosarcoma; efficacy
of RM imaging in detecting joint involvement" AJR AM J Roetgenol
1994 3; 1171-5.
- 18) Beron W, Delling G " Neoadjuvant chemoterapy for osteogenic sarcoma:
Results of randomized cooprative trial (coss 82) Whit salvaje chemo_
therapy based on histological tumor reponse" J. Clin Oncol 2ñ9;329-37 1988

- 19) Grem J. King S "the role of Methotrexate in osteosarcoma" J. NAT Can
cer Inst 80-526-56 1988
- 20) Rose G. Caparros B "Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma"
Cancer 49, 1221-30 1982
- 22) Saleh R Cassanow " reponse of osteogenic sarcoma to the combination of
etoposide and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy" Cancer
65 861-65 1990.
- 23) French Bone Tumor Study Group " Age and dose of chemotherapy as mayor
Prognostic factor in a trial of adjuvant combination on early prophylactic
lung irradiation" Cancer 61; 1304-11 1988.
- 24) Epelman S " pediatric osteosarcoma " Cancer 66; 1801-5 1990
- 25) Winkler K Bielack" effects of intrarterial versus intravenous cisplatin
in addition to systemic Doxorubicin high-dose methotrexate, and ifosfamide
on histologic tumor response in osteosarcoma" Cancer 66;
1703-10 1990.
- 26) Link M Gooring A " The effect of adjuvant chemotherapy on relapse free
survival in patients with osteosarcoma of the extremity" N. Engl J
med 1986 3114- 1600-6
- 27.- Fukuma H Sugivra I " Criterio for the evaluating treatment on primary*
bone sarcoma" Niseikge 1994 68; 906-18
- 28) Di Lorenzo M, Colin P "Pulmonary metastases in children: Results of
surgical treatment" J. Pediatrics surgery 23; 862-5 1988.
- 29) Rosen G, Hvosik " chemotherapy and thoractomy to metastatic osteogenic
sarcoma " Cancer 59; 374-9 1987.
- 30) Meyer W, Schell M. "thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma"
Cancer 41; 841-49 1978.
- 31) Kost y Saltzer M " Rotatingplasty for childhood osteosarcoma of the
femur" J. Bone Joint Surg 64; 959-69 1982.
- 32) Sinf Bowmi "limb salvage in primary malignant bone tumors" Orthopedics
5 514- 5 1985
- 33) Sheth DS Yasko AW. " Conventional and differentiated parosteal osteosarcoma
diagnosis, treatment and outcome" Cancer 78;2136-45 1996.
- 34) Gross A Meke N " Abiological approach to the restoring of skeletal
continuity following en bloc excision of bone tumors" Ortopedics 5;
586-91 1995
- 35) Lewiss M " Use of expandible and adjustable prothesis in the treatment
of childhood malignant bone tumors of the extremity" Cancer 57;499-502 1986
- 36) Canpolat C "Ifosfamide tolerance in osteosarcoma patients: previous
treated with cis-diamminedichloroplatinum-II, renal, hematologic, and
neurologic observations" Med-Pediatric oncol 19996 26;36-47

- 37) Toheme MB Kalife "osteosarcoma recurrences in pediatric patients, previously treated with intensive chemotherapy" J clin Oncol 1994 1; 2226-4
- 38) Goorin A Delotey M "prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastatic in patients con osteogenic sarcome: Analysis 32 patient" J clinc of oncology 5;425-31 1984.