

11237

60  
20j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TAMAÑO TUMORAL Y PRONOSTICO EN OSTEDSARCOMA PEDIATRICO  
DE EXTREMIDADES, TRATADO CON UN ESQUEMA INTENSIVO  
DE QUIMIOTERAPIA.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

**P E D I A T R I A**

PRESENTAN:

**DRA. GABRIELA MERCADO CELIS**

**DRA. MIRIAM PADRON MARTINEZ**



**INP**

MEXICO, D. F.

1999.

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

279379



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.

SIN

PAGINACION

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TAMAÑO TUMORAL Y PRONOSTICO EN OSTEOSARCOMA  
PEDIATRICO DE EXTREMIDADES TRATADO CON UN  
ESQUEMA INTENSIVO DE QUIMIOTERAPIA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:**

**P E D I A T R I A**

**PRESENTAN:**

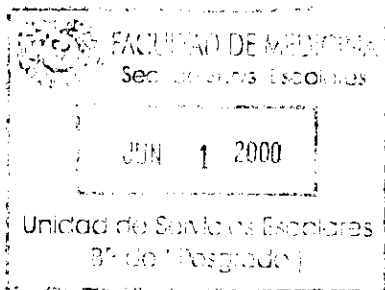
**DRA. GABRIELA MERCADO CELIS**

**DRA. MIRIAM PADRON MARTINEZ**

**MEXICO, DF.**

**1999**

**TAMAÑO TUMORAL Y PRONOSTICO EN OSTEOSARCOMA  
PEDIATRICO DE EXTREMIDADES TRATADO CON UN  
ESQUEMA INTENSIVO DE QUIMIOTERAPIA**



Dr Pedro A. Sánchez Márquez  
Subdirector General de Enseñanza  
Profesor Titular del curso de.  
Pediatría.

Dra. Araceli Castellanos Toledo  
Tutor de Tesis

Dr. Pedro Gutiérrez Castrellón  
Asesor en estadística.

# INDICE

- I. ANTECEDENTES
- II. JUSTIFICACION
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- IV. OBJETIVOS
  - IV.1 GENERAL
  - IV.2 ESPECIFICOS
- V. HIPOTESIS
- VI. MATERIAL Y METODOS
  - VI.1 TIPO DE ESTUDIO Y POBLACION OBJETIVO
  - VI.2 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION
  - VI.3 RECOLECCION DE DATOS Y MEDICION DE VOLUMEN TUMORAL
  - VI.4 ANALISIS ESTADISTICO
  - VI.5 DEFINICION DE VARIABLES
- VII RESULTADOS
  - VII.1 VOLUMEN DEL TUMOR Y RESPUESTA HISTOPATOLOGICA (rhp) DEL TUMOR PRIMARIO A LA QUIMIOTERAPIA.
  - VII.2 ATV Y RECAIDA LOCAL Y SISTEMICA
  - VII.3 ATV Y PRESERVACION DE EXTREMIDAD
  - VII.4 ANALISIS MULTIVARIADO
- VIII CONCLUSIONES Y ANALISIS
- IX BIBLIOGRAFIA
- X ANEXOS
  - X.1 MEDICION DE VOLUMEN TUMORAL
  - X.2 GRAFICAS DE SOBREVIVENCIA

## RESUMEN

En el presente estudio se trató de conocer si el tamaño tumoral al diagnóstico en pacientes con osteosarcoma es un factor pronóstico que influye directamente en la respuesta histopatológica (RHP) del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante (QTN) en el salvamento de la extremidad afectada y en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SVG). Se realizó un estudio retrolectivo, longitudinal, clínico, comparativo y analítico, en el periodo comprendido de Enero de 1991 a Junio de 1998, en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, S.S.. Se incluyeron 28 pacientes menores de 18 años con diagnóstico histopatológico de osteosarcoma sin tratamiento previo, los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y radiológicos. Las mediciones del tumor primario se obtuvieron de las imágenes tomográficas determinando el tamaño tumoral por un método computarizado en el Departamento de Radioterapia. Los parámetros que se tomaron en cuenta fueron: A) extensión por largo longitudinal anterior y posterior de la vista lateral (ATL) B) ancho absoluto del tumor por extensión horizontal (ATW) tomado de la vista AP C) profundidad absoluta del tumor por extensión horizontal medida de la vista lateral (ATD) D) volumen tumoral absoluto (ATV) calculado con los tres parámetros anteriores de acuerdo a la fórmula de Bieling y cols. Se evaluó también la presencia de metástasis por imagen tomográfica al diagnóstico, durante el tratamiento y los últimos cinco años de vigilancia. La respuesta histopatológica del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante (QTN) se analizó de acuerdo a los criterios de Rosen.

Resultados: El volumen tumoral absoluto (ATV) varió de 32 a 25039cm<sup>3</sup> con una mediana de 2568cm<sup>3</sup>, no hubo significancia pronóstica al comparar los grupos menor y mayor para la SLE (54% vs 47%). Sin embargo clínicamente fue evidente el aumento de la RHP en tumores menores de 2568cm<sup>3</sup> (p = .06490), aquellos con RHP grado II tuvieron una media de 2749cm<sup>3</sup>, con grado III fue de 1733cm<sup>3</sup> y con grado IV 450cm<sup>3</sup>. En los tumores menores de 2568cm<sup>3</sup> se presentó una recaída local de 15 pacientes y para los tumores mayores 2568cm<sup>3</sup> se presentaron 3 recaídas locales de 13 pacientes. Para recaída sistémica 4 de 13 pacientes con tumor mayor de 2568cm<sup>3</sup> desarrollaron metástasis pulmonares y solo 2 de 15 pacientes con menos de 2568cm<sup>3</sup>. En cuanto al tipo de cirugía definitiva en análisis mostró un riesgo de 3.6 veces mas de cirugía radical en el grupo de volumen tumoral mayor de 2568cm<sup>3</sup>. En el análisis multivariado para la SLE solo ATV y ATL son un riesgo de 2.4 tuvieron fuerza pronóstica seguida de ATW con un riesgo de 1.8. Se concluye que el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente que es comparable con el grado de RHP, con el cual puede estratificarse el riesgo de estos pacientes y así instituir un tratamiento adecuado



# 1. ANTECEDENTES

El osteosarcoma es un tumor primario maligno de hueso derivado de mesénquima primitivo u caracterizado por la producción de tejido osteoide o hueso inmaduro. Ocupa el 6<sup>to</sup> lugar de las neoplasias en niños y el tercero en adolescentes y adultos jóvenes. Su frecuencia máxima de presentación es en la 2<sup>da</sup> década de la vida, siendo el sexo masculino el más afectado (1,2). La mayoría de los pacientes presentan dolor en el área involucrada con o sin presencia de aumento de volumen, la duración de los síntomas antes del diagnóstico es en promedio de 3 meses siendo en raras ocasiones mayor de 6 meses (1,3). Los sitios anatómicos más frecuentemente afectados son el fémur distal y tibia proximal, seguidos del húmero proximal y fémur proximal. En las radiografías simples se observa una lesión lítica en la metafisis de huesos largos con osificación de estos tejidos en forma radial o de sol naciente debe hacer sospechar en osteosarcoma (1,2,3). La etiología se desconoce, dentro de los factores causales se encuentra el rápido crecimiento óseo, agentes virales, radiación ionizante, agentes alquilantes, enfermedad de Paget, Retinoblastoma hereditario (Cromosoma

13 RB), Síndrome de Li Fraumeni, Osteocondroma solitario o múltiple, encondroma solitario o enfermedad de Ollier's, exostosis múltiple hereditaria y displasia fibrosa (1,2).

La piedra angular para el control del tumor primario es la cirugía, los pacientes con osteosarcoma durante varios años fueron manejados únicamente con amputación del miembro afectado, siendo la única posibilidad para controlar el tumor primario, reportándose una sobrevida del 10-20% (4). A partir de 1972 Jaffe y otros inician la administración de metrotrexate en el tratamiento de pacientes con sarcoma osteogénico (5) agregándose posteriormente otros agentes como la ciclofosfamida y adriamicina aumentando la sobrevida libre de enfermedad de un 50% a un 80% (4). Después del inicio de la QTN (administración de quimioterapia antes de algún procedimiento quirúrgico del tumor primario) se intenta el salvamento de extremidad, demostrándose en varios estudios que la tasa de complicaciones es baja y la recuperación funcional de la extremidad tiene un porcentaje alto (6), los candidatos a este tipo de cirugía eran aquellos pacientes con una maduración ósea adecuada, con tumor relativamente pequeño que involucrara un segmento corto del hueso con respuesta adecuada a la quimioterapia (7).

En 1976 Rosen y cols introducen la quimioterapia neoadyuvante (QTN) o preoperatoria con dosis altas de metrotrexate y

adriamicina agregando posteriormente bleomicina, dactinomicina y cilcofosfamida (8,9), concluyendo que la quimioterapia neoadyuvante tiene las siguientes ventajas: inicio temprano del tratamiento para micrometástasis (diseminación hematogena del tumor), ajuste de la dosis de quimioterapia dependiendo de la respuesta del tumor primario y que el cirujano cuente con el tiempo para poder tanto diseñar una prótesis como elegir la cirugía más adecuada en estos pacientes (10). La respuesta del tumor primario a la QTN se consideró como un factor pronóstico, ayudando a identificar aquellos pacientes con pobre respuesta y así instituir una quimioterapia alternativa para aumentar la sobrevida (11). Aunque el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad no ha aumentado dramáticamente con la QTN se reporta que el incremento de pacientes candidatos a salvamento de extremidad se incrementa de un 25% hasta un 77% sin incrementar el riesgo de recaídas locales (12).

En algunos pacientes la respuesta a la QTN es completa, por lo que algunos autores intentaron diferir la cirugía (13), pero se ha comprobado que la quimioterapia no puede substituir a la cirugía ya que se disminuye la tasa de supervivencia (14), si bien se ha mencionado el uso de la radioterapia en el manejo de estos pacientes (15) la sobrevida reportada es inferior a la de aquellos manejados con quimioterapia y cirugía por lo que actualmente no se encuentra dentro de los esquemas de tratamiento.

En un intento de aumentar la respuesta al tratamiento con quimioterapia se han propuesto varios esquemas de tratamiento, la administración tanto intraarterial como intravenosa de cisplatino (CDDP) en un intento de aumentar las concentraciones locales así como la penetración al tumor primario (16,17) la aplicación de cuatro o más cursos de CDDP para conseguir un mayor porcentaje de necrosis del tumor (18), así como la utilización de dosis altas de metotrexate, aunque la efectividad de estos agentes ya mencionados se ha corroborado en varios estudios (4,8,9,10,11,12,13,14,16,17,18,19,20), los efectos adversos nefrotóxicos como cardiotoxicos en ocasiones pueden limitar su uso a su máxima dosis, por lo que se han propuesto nuevos esquemas de tratamiento con otros agentes como VP 16 reportándose una respuesta del tumor primario parcial o completa de un 80% (21,22) y la Ifosfamida que se ha utilizado solo en pacientes en estadios avanzados o con falla a tratamiento (23).

Diversos factores pronósticos se han descrito en los pacientes de osteosarcoma en un intento de clasificarlos como alto y bajo riesgo tanto para recaída como para desarrollo de metástasis pulmonares. Entre ellos destacan la histología del tumor, los osteosarcomas paraosteales y los intraoseos bien diferenciados tienen mejor pronóstico, los osteosarcomas periosteales pronóstico intermedio, los osteosarcomas teleangiectásicos se

han relacionado con un pronóstico desfavorable pero su comportamiento con quimioterapia es el mismo que en el caso de osteosarcomas clásicos (1,24). También se ha descrito que aquellos tumores fibroblásticos tienen mejor pronóstico que los condroblásticos u osteoblásticos.

Se ha descrito que los pacientes con líneas celulares tumorales diploides tienen mejor pronóstico que aquellas con hiperdiploidia (1). El sitio del tumor primario es un factor pronóstico, disminuyendo la sobrevida de los pacientes con primario en tronco o pelvis.

Sin embargo el único factor pronóstico que se ha reconocido por la mayoría de los estudios es la respuesta histológica en el tumor primario después de QTN. (27,29), clasificándolos dependiendo del grado de necrosis. De acuerdo con Rosen y col. Se clasifican en 4 subgrupos, I con poco o sin efecto evidente, II áreas de necrosis y o material fibrótico con otras áreas de tumor viable, III áreas predominantes de necrosis y o material fibrótico con solo focos de tumor viable, IV sin evidencia histológica de tumor viable (8). Se reporta que en aquellos pacientes con Grado III o IV de respuesta hay aumento del porcentaje de sobrevida (1,9,10,11). Por otro lado, N Jaffe (3) considera otra clasificación de la respuesta histológica en términos de necrosis, esclerosis y regeneración fibrovascular subdividiéndolo en tres grupos: I sin respuesta: A sin respuesta casi todo el tumor es

viable hay necrosis en 30% del tumor II Respuesta parcial: A respuesta del 40 al 50% hay evidencia definitiva de regeneración fibrovascular B destrucción del 50-60% del tumor y regeneración fibrovascular III Respuesta definitiva del tumor: A destrucción del 60 al 90% puede existir tumor viable y hay evidencia de regeneración fibrovascular B mas del 90% del destrucción del tumor no hay tumor viable regeneración fibrovascular (18).

El tamaño tumoral como factor pronóstico se menciona en varios reportes, aunque hasta el momento no se han unificado criterios con respecto al método de medición ni para concluir su verdadero valor como factor pronóstico independiente. Quintana y cols (30) realizaron mediciones del tumor estimado en  $\text{cm}^2$  en radiografías simples por la multiplicación de los dos diámetros mayores, los tumores mayores a la mediana de sus mediciones revelaron ser de mal pronóstico y la sobrevida libre de enfermedad a los 6 años fue de 73.6% para tumores pequeños y 33.3% para los tumores grandes (30). Hudson y col subdividen a los tumores en tres categorías de acuerdo con el tamaño tumoral: menos de  $35\text{cm}^2$ , 35 a  $59\text{cm}^2$  y mayores de  $60\text{cm}^2$ , reportando que la sobrevida es del 70% cuando el tumor mide menos de  $35\text{cm}^2$ . Asimismo se menciona que cuando los tumores miden mas de 15 cm la tasa de sobrevida disminuye de 65% a 32.3% (33).

Bieling y cols proponen que el tamaño es un factor pronóstico fácil de obtener y confiable y que podría ser la base para una terapia adaptada al riesgo. La medición óptima que ellos proponen es el volumen tumoral absoluto (ATV) calculado en base a la extensión por largo longitudinal anterior y posterior o de la vista lateral (ATL), ancho absoluto del tumor por extensión horizontal (ATW), tomado de la vista AP, profundidad absoluta del tumor por extensión horizontal medida de la vista lateral (ATD). Ellos combinan dos factores independientes, tamaño tumoral y respuesta histológica: un grupo de bajo riesgo son aquellos con ATV menor de la mediana obtenida y buena respuesta histológica, los cuales tienen una probabilidad del 95% de sobrevida libre de metástasis en los cuales hay un sobret ratamiento, proponiendo que podría disminuirse la intensidad de la quimioterapia en estos pacientes disminuyendo el riesgo de efectos tardíos.

## II. JUSTIFICACION

La sobrevida global para el osteosarcoma es del 60% en la mayor parte de los ensayos clínicos reportados, tanto en la literatura extranjera como en la nacional. Esta sobrevida mejorada es debida, sin lugar a dudas, a los esquemas intensivos de quimioterapia combinada disponibles actualmente y a la respuesta histopatológica del tumor primario a la QTN.

Sin embargo, existen reportes de los grupos alemanes y chilenos principalmente, que sustentan el valor pronóstico que ha adquirido el tamaño del tumor primario al diagnóstico para afectar directamente el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad metastásica pulmonar como el de la sobrevida global. Pero aún existen controversias al respecto en otros países. En México no existen hasta el momento, reportes enfocados a demostrar este punto de controversia y en nuestro departamento, hemos observado que la influencia del tamaño tumoral principalmente afecta las posibilidades del salvamento de la extremidad afectada. Lo anterior es el motivo de iniciar una revisión retrospectiva en nuestra institución para tener un punto de comparación interno y establecer, si en nuestra población pediátrica, el tamaño tumoral en osteosarcoma puede ser un poderoso indicador pronóstico que justificaría



posteriormente la necesidad de establecer grupos de riesgo para la intensificación del tratamiento.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existe afección de la respuesta tumoral a la QTN, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y de la sobrevida global (SVG) directamente relacionada al tamaño tumoral al diagnóstico en niños con osteosarcoma de la extremidad tratado intensivamente?

### **IV. OBJETIVOS**

#### **IV.1 GENERAL:**

Conocer si el tamaño del tumor primario al diagnóstico en osteosarcoma es un factor pronóstico que influye directamente en la respuesta histopatológica (RHP) del tumor primario a la QTN en el salvamento de la extremidad afectada y en la SLE y SVG.

posteriormente la necesidad de establecer grupos de riesgo para la intensificación del tratamiento.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existe afección de la respuesta tumoral a la QTN, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y de la sobrevida global (SVG) directamente relacionada al tamaño tumoral al diagnóstico en niños con osteosarcoma de la extremidad tratado intensivamente?

### **IV. OBJETIVOS**

#### **IV.1 GENERAL:**

Conocer si el tamaño del tumor primario al diagnóstico en osteosarcoma es un factor pronóstico que influye directamente en la respuesta histopatológica (RHP) del tumor primario a la QTN en el salvamento de la extremidad afectada y en la SLE y SVG.

posteriormente la necesidad de establecer grupos de riesgo para la intensificación del tratamiento.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existe afección de la respuesta tumoral a la QTN, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y de la sobrevida global (SVG) directamente relacionada al tamaño tumoral al diagnóstico en niños con osteosarcoma de la extremidad tratado intensivamente?

### **IV. OBJETIVOS**

#### **IV.1 GENERAL:**

Conocer si el tamaño del tumor primario al diagnóstico en osteosarcoma es un factor pronóstico que influye directamente en la respuesta histopatológica (RHP) del tumor primario a la QTN en el salvamento de la extremidad afectada y en la SLE y SVG.

## **IV.2 ESPECIFICOS:**

1. Comparar la SIE y SVG de los pacientes de acuerdo al tamaño tumoral.
2. Conocer la influencia del tamaño tumoral sobre la respuesta histopatológica del tumor a la QTN.
3. Comparar la presencia de enfermedad metastásica pulmonar de acuerdo al tamaño tumoral.
4. Conocer la influencia del tamaño tumoral en la preservación de la extremidad afectada.

## **V. HIPOTESIS**

1. Los pacientes con tumores pequeños tienen una mejor SVG y SLE que aquellos con tumores grandes al diagnóstico.
2. Los tumores grandes al diagnóstico tienen una pobre respuesta histopatológica a la QTN.
3. Los pacientes con tumores grandes al diagnóstico tienen un factor de riesgo para desarrollar enfermedad metastásica pulmonar que aquellos con tumores pequeños.
4. Los tumores grandes son un factor desfavorable para la preservación de la extremidad afectada en los niños con osteosarcoma.

## **IV.2 ESPECIFICOS:**

1. *Comparar la SLE y SVG de los pacientes de acuerdo al tamaño tumoral.*
2. *Conocer la influencia del tamaño tumoral sobre la respuesta histopatológica del tumor a la QTN.*
3. *Comparar la presencia de enfermedad metastásica pulmonar de acuerdo al tamaño tumoral.*
4. *Conocer la influencia del tamaño tumoral en la preservación de la extremidad afectada.*

## **V. HIPOTESIS**

1. *Los pacientes con tumores pequeños tienen una mejor SVG y SLE que aquellos con tumores grandes al diagnóstico.*
2. *Los tumores grandes al diagnóstico tienen una pobre respuesta histopatológica a la QTN.*
3. *Los pacientes con tumores grandes al diagnóstico tienen un factor de riesgo para desarrollar enfermedad metastásica pulmonar que aquellos con tumores pequeños.*
4. *Los tumores grandes son un factor desfavorable para la preservación de la extremidad afectada en los niños con osteosarcoma.*

## **VI. MATERIAL Y METODOS**

### **VI.1 TIPO DE ESTUDIO Y POBLACION OBJETIVO**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, clínico, comparativo y analítico en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, S.S. México, D.F, en el periodo comprendido de Enero de 1991 a Junio de 1998.

### **VI.2 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes de cualquier sexo menores de 18 años de edad
2. Pacientes con diagnóstico histopatológico de Osteosarcoma establecido por el servicio de patología del INP.
3. Pacientes con osteosarcoma primario de extremidades sin tratamiento previo.

Los criterios de no inclusión fueron:

1. Pacientes con resección quirúrgica del tumor o tratados con quimioterapia fuera del INP.
2. Pacientes con tumores primarios en el esqueleto axial.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Expedientes clínicos y radiológicos incompletos para el análisis.
2. Pacientes que abandonan el tratamiento durante la fase prequirúrgica y/o no se realiza el procedimiento quirúrgico definitivo.

### **VI.3 RECOLECCION DE DATOS Y MEDICION DE VOLUMEN TUMORAL**

Se realizó la recolección de los datos a través de expedientes clínicos y radiológicos. Las mediciones del tumor primario se tomaron de las imágenes tomográficas de suficiente calidad para determinar el tamaño tumoral con un método computarizado llamado Therpac Versión 5.4 realizado en el Servicio de Radioterapia del INP. En la tomografía se determinaron los cortes representativos del tumor y se cuantificaron el número de cortes en que aparece longitudinalmente el tumor entendiendo que cada corte se realiza .8 a 10 mm cada uno. La placa radiográfica de la tomografía se fijó al negatoscopio y se procedió a transportar la imagen a una PC 486 SX con 4 megas de Ram de 33 Megaherts Hacer por medio de un lápiz ultrasónico Science Accesories Corporation Modelo Mark II. Se dibujó el

contorno del tumor y se cuantificó las siguientes dimensiones tumorales: largo, ancho y profundidad.

Posteriormente se imprimió cada uno de los contornos tumorales en una impresora de inyección a Color HP Paint Jet XL en cada una de las hojas de los contornos se procedió a cuantificar los diámetros tumorales y los cálculos dimensionales previamente establecidos pretratamiento. Estas fueron realizadas por un solo observador, en este caso el oncólogo radioterapeuta de la unidad. A este único observador se le realizaron evaluaciones intraobservador en diferentes tiempos para verificar la concordancia. Ni el observador ni el aplicador conocían la identificación de la placa tomográfica a medir lo cual fue controlado por un tercer investigador. Los parámetros que se consideraron fueron los siguientes:

1. Extensión por largo longitudinal anterior y posterior de la vista lateral (ATL)
2. Ancho absoluto del tumor por extensión horizontal (ATW) tomado de la vista AP.
3. Profundidad absoluta del tumor por extensión horizontal medida de la vista lateral (ATD). AT
4. ATP calculada del largo del tumor y el largo de dos diámetros, ancho o profundo, por la siguiente fórmula: (Tomados de: Department of Pediatric Oncology, University of Hamburg,



Germany J Clin Oncol 14: 848-858 1996), modificada con nuestro coeficiente de correlación entre ATD y ATW:

$$A = ab \pi \text{ --- } ATL \times ATW (ATD) \times .86 \times \pi$$

.86 fue el coeficiente de correlación entre ATD y ATW ( $p = .0001$ )

5. Volumen tumoral absoluto (ATV) calculado de los 3 parámetros: largo, ancho y profundidad:

$$V = (4(\pi)/3)abc: ATL \times ATW \times ATV \times 1.64$$

1.64 fue el valor de la mediana de ATP

6. Se realizó también el índice de correlación entre ATL y ATW siendo de 72 con menos significancia estadística que el índice de correlación entre ATW y ATD.

En el estudio también se revisó la presencia o no de metástasis pulmonares por imagen tomográfica inicial y cada 2 ciclos de quimioterapia durante la fase de tratamiento, posteriormente las evaluadas durante los últimos 5 años de vigilancia, para el análisis de la SLE.

La respuesta histopatológica (RHP) del tumor primario a la quimioterapia se analizó de acuerdo con los criterios de Rosen (8) y se consideraron como una respuesta favorable el grado III y IV.

Todos los pacientes recibieron por lo menos la QTN: con 7 cursos de Cisplatino (100mgm2dosis) y 4 cursos de Doxorubicina

(70mgm<sup>2</sup> en dos dosis) y fueron sometidos a cirugía definitiva del tumor primario para el análisis de la RHP y la influencia del tamaño tumoral. Para valorar la influencia del tamaño tumoral en la SVG se consideró el tratamiento adyuvante con 5 cursos de ciclofosfamida (300mgm<sup>2</sup>dosis por 6 dosis) más etopósido (200mgm<sup>2</sup>dosis por 3 dosis) y la fecha de la última consulta o evento.

#### **VI.4 ANALISIS ESTADISTICO**

Se analizó la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SVG por medio del método de Kaplan Meier. Las fallas fueron definidas por la presencia de metástasis y la recaída local. El tiempo de SLE fue medido del diagnóstico hasta la fecha de falla o la última consulta. EL tiempo de SVG fue medido del diagnóstico hasta la fecha de defunción o la última consulta de seguimiento.

Se estimó las probabilidades de significancia de las variables pronósticas: respuesta histopatológica (RHP), recaída local y sistémica, cirugía radical y preservación de la extremidad.

Se realizaron análisis univariados con respecto a la SLE y SVG y se estimó la influencia del tamaño tumoral sobre el comportamiento diferente de estas variables pronósticas. Asimismo para saber cual era la variable pronostica de mayor peso y la medición del tamaño tumoral mas representativa para el

pronóstico se realizó un análisis multivariado utilizando el método de regresión proporcional de Cox.

El valor de la probabilidad de significancia estadística fue  $< 0.05$

El test de Log Rank fue usado para las comparaciones de la SLE y SVG de acuerdo a cada medición del tamaño tumoral. SU valor estadísticamente significativo fue de  $< 0.05$

## VI.5 DEFINICION DE VARIABLES

Todas las mediciones del tamaño tumoral fueron consideradas como variables binarias, así como la edad, sexo y la respuesta histopatológica para el análisis multivariado y se considerarán ATL, ATW y ATD como variables continuas. Se tomaron como variables independientes: las mediciones del tamaño tumoral y edad, sexo y localización. Como variables dependientes se tomaron: la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, respuesta histopatológica del tumor primario a la QTN, y preservación de la extremidad afectada por osteosarcoma.

El estudio no requirió consentimiento informado por tratarse de un estudio retrolectivo.

## VII. RESULTADOS

28 pacientes reunieron los criterios de inclusión y entraron al grupo que fue accesible para realizar las mediciones del tumor. Todos cumplieron con la fase de quimioterapia neoadyuvante y recibieron un tratamiento quirúrgico definitivo que permitió conocer la respuesta histopatológica del tumor primario a la quimioterapia.

El largo del tumor (ATL) varió de 2.6 a 19.4 cm con una mediana de 9 cm. Se dicotomizó ATL en un grupo menor contra un grupo mayor de 9 cm para el análisis del pronóstico. Para la SVG y SLE a 60 meses (53% vs 45%) no hubo significancia estadística ( $p = 0.235$ ).

El ancho del tumor medido por ATW varió de 1.2 a 15 cm con una mediana de 6.4cms. También se dividió en un grupo menor y otro mayor de 6.4cm (52% vs 45%) sin tener significancia estadística para el pronóstico de SVG ( $p = 0.7170$ )

La profundidad del tumor medida por ATD varió de 1.5 a 13.5 cm con una mediana de 6.05 cm. La comparación por grupos menor y mayor a la mediana para pronóstico de sobrevida no fue significativo (44% vs 52%  $p = 0.4337$ )

ATP que fue el área calculada del cruce seccional del tumor, tuvo rangos entre 8.42 y 729cms con una mediana de 164cms y tan poco demostró tener influencia pronóstica en la SLE y SVG. Entre los grupos menor y mayor de la mediana (50% vs 45%)  $p = 0.9444$ .

El volumen tumoral absoluto (ATV) fue calculado de las dimensiones del tumor y varió de 32 a 25039cm<sup>3</sup> con una mediana de 2568cm<sup>3</sup>. No hubo significancia estadística pronóstica al comparar los grupos menor y mayor para la SLE (54% vs 47%)  $p = 0.4860$ .

## VII.1 VOLUMEN DEL TUMOR Y RESPUESTA HISTOPATOLOGICA (RHP) DEL TUMOR PRIMARIO A LA QUIMIOTERAPIA.

Se evaluaron 24 de 28 pacientes (En 4 pacientes no se tuvo resultado del estudio histopatológico), en los que si hubo diferencias clínicas importantes. Se utilizaron los grados de RHP de Huvos y Rosen:

Los resultados, tomando como medida global a ATV para la consideración pronóstica, fueron los siguientes:

Tumores mayores de 2568: 6 grados II, 4 grados III y 2 grados IV. De los tumores menores de 2568 fueron 3 grados II 2 grados III y 7 grados IV.

Clínicamente fue evidente el aumento de la RHP en tumores menores de 2568. La significancia estadística de p fue .06490. Aunque estadísticamente fue marginalmente significativo, fue evidente el aumento del grado de RHP mientras menor fue ATV, los cambios clínicos más dramáticos fueron demostrados cuando se usaron diferentes dimensiones de ATV. Los pacientes que tuvieron una respuesta grado II de Rosen tuvieron tumores con una ATV de 2749 cm<sup>3</sup>, aquellos con RHP grado III una M ATV de 1733 cm<sup>3</sup> y la RHP grado IV una M de ATV 450cm<sup>3</sup>. Se buscó la significancia estadística a través del método de Kruskal Wallis, sin embargo, al igual que en los dos primeros grupos tomando menor y mayor a la M ATV (2568 cm<sup>3</sup>) no hubo significancia estadística, pero si fue evidente la diferencia clínica, esto puede explicarse primero por lo amplio en los rango de ATV, por lo tanto hubo rangos amplios en los intervalos de confianza (0.53 - 16.8) y segundo por lo pequeño de la muestra abalizada. Sin embargo puede concluirse que con los resultados mostrados existe una relación directa entre mayor RHP menor será el ATV. En base a los anterior se calcularon riesgos para saber su implicación en el pronóstico, se tomaron los primeros 2 grupos (menor y mayor de 2568) y la RHP se dividió en aquellos en aquellos grados II por un lado, y otro grupo de RHP grados III y IV, resultando un riesgo de 3.6 (IC 0.66 - 20) veces para mala RHP en el grupo mayor de 2568 cm<sup>3</sup> (p = 0.12). Los pacientes con

tumores con ATV de 450 cm<sup>3</sup> tuvieron el mejor pronóstico para la SLE (68% vs 52%).

## VII.2 ATV Y RECAIDA LOCAL Y SISTEMICA.

Se evaluaron 28 pacientes, en el grupo de los tumores menores de 2568 cm<sup>3</sup> presentaron una recaída local de 15 pacientes, para los tumores mayores de 2568 cm<sup>3</sup> hubieron 3 recaídas locales de 13 pacientes. Por análisis univariado no hubo significancia estadística con una p 0.24. El OR fue de 4.2 veces más de riesgo de recaída local para el grupo con ATV mayor de 2568cm<sup>3</sup> (IC 95% 0.37 - 46.4).

Para la recaída sistémica hubieron 4 de 13 pacientes con desarrollo de metástasis pulmonares en el grupo con ATV mayor de 2568cm<sup>3</sup> y 2 de 15 pacientes en el grupo con ATV menor de 2568cm<sup>3</sup>. La no significancia estadística puede explicarse nuevamente por la amplitud de rangos de las mediciones de ATV, de los IC 95% (.43 - 19.28) y por lo pequeño de la muestra. Clínicamente si fue representativo.

### VII.3 ATV y PRESERVACION DE EXTREMIDAD

Fueron evaluados 26 pacientes a los que se les realizó cirugía definitiva. 3 de 14 pacientes con ATV menor de 2568cm<sup>3</sup> no se preservó la extremidad afectada y se les realizó cirugía radical. En el grupo de ATV mayor de 2568cm<sup>3</sup> hubieron 6 de 12 pacientes con cirugía radical (4 al diagnóstico y 2 por pobre RHP a la quimioterapia neoadyuvante). Aunque estadísticamente no hubo significancia (p.13) el OR mostró un riesgo de 3.6 veces más de cirugía radical ante un volumen tumoral grande. Nuevamente puede explicarse la no significancia por el amplio del rango del IC 95% (0.66 - 20). Por lo anterior se buscaron las medianas de ATV para ambos grupos: preservados vs no preservados. Para el grupo de preservados la mediana de ATV fue de 2086 cm<sup>3</sup> y para el grupo de no preservados la mediana de ATV fue de 3338cm<sup>3</sup>, resultando en una p 0.07 marginalmente significativa, pero clínicamente una significancia muy evidente.



## VII.4 ANALISIS MULTIVARIADO

El análisis incluyó a los 28 pacientes seleccionados y se realizó para saber cual es la medición más fuerte para señalar el pronóstico:

Para la recaída local: ATD ( mayor de 6.05) y ATV (mayor de 2568) fueron las mediciones más fuertes ( $p = 0.0248$  y  $p = 0.0244$  respectivamente).

Para la recaída sistémica : ATW ( mayor de 6.4) y ATV (mayor de 2568) son los marcadores pronósticos más fuertes para señalar el riesgo (4.9 y 1.1 respectivamente).

Para el grupo de preservados ATD (mayor de 6.05) mostró un riesgo de 8.5 y ATW (mayor de 6.4) de 1.8.

Para la RHP la única variable para predecir fue ATW con un riesgo de 4.7.

Asimismo, se analizó la RHP en forma univariada para recaída local, recaída sistémica y para la preservación de extremidad.

Se analizaron 24 pacientes de los cuales 9 fueron RHP grado II y 15 grado III o IV. Uno de 9 pacientes con RHP II tuvo recaída local y 3 de 15 de los pacientes con RHP III o IV con una  $p = 0.57$  y riesgo de 0.5 (IC 95% 0.4-5.6). 3 de 9 pacientes con RHP II tuvieron recaída sistémica (metástasis pulmonares) y 3 de 15

pacientes con RHP III y IV con  $p$  .39 y OR 2 (IC 95% 0.3-13). 6 de los 9 pacientes con RHP II se les realizó cirugía radical y solamente 2 de los 15 pacientes con RHP III o IV no pudieron ser preservados con una  $p$  0.007 y un OR 0.7 (IC 95% 0.01 - 0.58), siendo éste un factor de protección, es decir los pacientes con mayor grado de RHP no tienen riesgo de RHP II la SVG fue de 43% y para el grupo de RHP III o IV fue de 55%.

Para la SLE solo ATV y ATL con un riesgo de 2.4 tuvieron fuerza pronóstica, seguida de ATW con un riesgo de 1.8.

## VIII. CONCLUSIONES Y ANALISIS

Este análisis retrospectivo del tamaño tumoral de un grupo representativo de pacientes con osteosarcoma tratados con quimioterapia neoadyuvante provee algunos hallazgos que clínicamente son relevantes.

Con nuestros resultados hemos demostrado, como en otros estudios realizados en el extranjero (Bieling en Alemania, Jaffe en E.U.A. y Quintana en Chile) la importancia que adquiere el tamaño del tumor como un poderoso indicador pronóstico independiente que fue comparable solamente con el grado de la

pacientes con RHP III y IV con  $p$  .39 y OR 2 (IC 95% 0.3-13). 6 de los 9 pacientes con RHP II se les realizó cirugía radical y solamente 2 de los 15 pacientes con RHP III o IV no pudieron ser preservados con una  $p$  0.007 y un OR 0.7 (IC 95% 0.01 - 0.58), siendo éste un factor de protección, es decir los pacientes con mayor grado de RHP no tienen riesgo de RHP II la SVG fue de 43% y para el grupo de RHP III o IV fue de 55%.

Para la SLE solo ATV y ATL con un riesgo de 2.4 tuvieron fuerza pronóstica, seguida de ATW con un riesgo de 1.8.

## VIII. CONCLUSIONES Y ANALISIS

Este análisis retrospectivo del tamaño tumoral de un grupo representativo de pacientes con osteosarcoma tratados con quimioterapia neoadyuvante provee algunos hallazgos que clínicamente son relevantes.

Con nuestros resultados hemos demostrado, como en otros estudios realizados en el extranjero (Bieling en Alemania, Jaffe en E.U.A. y Quintana en Chile) la importancia que adquiere el tamaño del tumor como un poderoso indicador pronóstico independiente que fue comparable solamente con el grado de la

RHP de nuestros tumores primarios a la QTN que hasta el momento ha sido el mayor predictor del comportamiento de la enfermedad.

Nuevamente el tamaño del tumor vuelve a adquirir importancia para señalar un mejor entendimiento de la biología de este tumor. Esta variable había sido relegada a un plano secundario cuando se consideraba el pronóstico para osteosarcoma y las mediciones que indicaban tal fin no habían sido tan específicas y solo se tomaban mediciones clínicas. Sin embargo, al paso de los años y de adquirir experiencia en el tratamiento del osteosarcoma y de conocer los resultados del tratamiento, hemos tenido que regresar a las variables pronósticas olvidadas para conocer con mayor seguridad el comportamiento de éste tumor y mejorar los tratamientos, bajo éste mismo fundamento el uso de las mediciones del tamaño tumoral es de suma importancia para señalar el comportamiento de otro tipo de tumores como Sarcoma de Ewing (35) Rabdomiosarcoma (1).

Así, el tamaño del tumor es un factor de riesgo que rápidamente puede estado disponible para estratificar el riesgo de éstos tumores a un tratamiento adecuado del mismo. Como consecuencia, la presencia de tal factor de riesgo generará nuevas investigaciones para nuevos tratamientos, que es el objetivo final del presente estudio, establecer el grupo de alto y

bajo riesgo en Osteosarcoma para facilitar el tratamiento y el seguimiento de nuestros pacientes.

En una revisión de la literatura de las publicaciones y de los investigadores que han puesto en voga el uso de mediciones del tamaño tumoral para señalar el pronóstico en osteosarcoma (30,31, 32,33, 34) se indica como ésta modalidad de señalar el pronóstico, no solo ha proporcionado conocimiento de la biología de éste tumor, sino que ha permitido el señalamiento de grupos de riesgo institucionales con modificaciones de los tratamientos en la misma forma y además se han utilizado mediciones específicas para señalar el riesgo, ATL ha sido la medición que más ha señalado el pronóstico para el porcentaje de sobrevida, y en otros estudios lo ha sido ATP. Lo anterior es muy interesante de señalar, ya que para éstas mediciones analizadas en forma univariada han sido realmente de significancia pronóstica.

Para nosotros el límite para obtener una significancia estadística en el análisis univariado para la SLE probablemente sea lo que ya hemos estado señalando en los resultados: Primero la amplitud de rangos en el tamaño del tumor de la población pediátrica con osteosarcoma que atendemos, para ser más claros, cuando en el estudio de Bieling, el ATV está entre 6.5 a 898.6 cm<sup>3</sup> (mediana de 182.8) nosotros tratamos tumores con ATV entre 32 a 25039cm<sup>3</sup> (con una mediana de 2568cm<sup>3</sup>), lo cual puede ser el principal factor que influye en la significancia estadística pero no

en la significancia clínica. Segundo el tamaño de nuestra muestra aun es pequeña.

Por otro lado , en el análisis multivariado y en el cálculo de riesgos nosotros hemos podido demostrar como el tamaño tumoral influye en la SLE y SVG, analizados desde el contexto del desarrollo de metástasis, recaída local, respuesta histopatológica y preservación de la extremidad.

Nuestro estudio no solamente apoya el regreso del tamaño tumoral como un fuerte indicador pronóstico del comportamiento del osteosarcoma sino que institucionalmente señala las características de la población a la que tratamos y además señala con precisión cuales son las mediciones y variables específicas para conocer el riesgo. Nuestro estudio señala que ATV es una medición suficiente para indicar el riesgo en la RHP, en la recaída local y sistémica y para señalar desde el diagnóstico que pacientes pueden ser candidatos a la preservación de la extremidad afectada o a cirugía radical de primera intención.

En el análisis multivariado podemos concluir que ATV y ATD son variables pronósticas asociadas para predecir el riesgo de la recaída local, que ATV y ATW tienen un riesgo alto (sobre todo ATW) de recaída sistémica cuando ATW es mayor de 6.4 y ATV es mayor de 2568cm<sup>3</sup> y que para el grupo de preservados ATD

fue la única medición que pudo señalar el riesgo (un riesgo muy alto de 8.5) cuando es mayor de 6.05cm.

En cuanto a la RHP ésta no dejó de ser el mayor indicador pronóstico independiente, pero asimismo se demostró que éste factor asociado a un ATW mayor de 6.4 incrementa su poder pronóstico a un riesgo de 4.7.

Con todo lo anterior, se pudo establecer que para predecir la SLE solo ATV y ATL tuvieron fuerza pronóstica. Sin embargo, como ya lo hemos señalado, nuestros resultados permiten no solo predecir el porcentaje de SVG o SLE sino también nos permite saber desde el diagnóstico cuales son los pacientes que tienen mayor riesgo de recaída y/o de no responder al esquema de tratamiento hasta ahora usado y nos da la oportunidad de hacer los cambios necesarios en el mismo con el único objetivo de mejorar nuestra curva de sobrevida y de aspirar a un mayor número de candidatos a la preservación de la extremidad y con esto mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Para nuestro estudio, el uso de tomografía axial computarizada del tumor fue el estudio indispensable para realizar las mediciones a través del equipo computarizado utilizado en radioterapia para señalar las dimensiones exactas del área a radiar en tumores sólidos, con los resultados de nuestro estudio podemos concluir que éste método de medición es el mejor en

nuestra institución para establecer con mayor exactitud mediciones y riesgos.

EL índice de correlación entre ATD y ATW fue el de mayor significancia estadística y al igual que en el estudio de Bieling y cols fue usado para determinar el calculo de ATP.

Podemos concluir también que la fórmula utilizada por Bieling y cols es la formula que con mayor veracidad nos permite conocer el valor pronóstico del tamaño tumoral, asimismo, Bieling y cols la usaron con radiografías simples y deajo la sugerencia de su uso sistematizado con tomografía lo cual nosotros hemos logrado estimar y comparar, y a nuestro juicio creemos con los resultados obtenidos que el uso de ésta fórmula para estimar el volumen del tumor y las diferentes mediciones realizadas puede mejorar si se aplica a la tomografía y a un equipo computarizado que traspole la imagen tomográfica a las mediciones más reales como lo hizo el equipo de radioterapia de nuestra institución.

Los resultados de nuestro estudio no solamente nos dejan mayor entendimiento de la biología del osteosarcoma sino también la modificación de la terapia por grupos de riesgo como ya se ha mencionado, así como la realización de un protocolo prospectivo con varias líneas de investigación en osteosarcoma: tratamiento, pronóstico y calidad de vida.



## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo A.D., Poplack D.G. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Ed J.B. Lippincott Company 2<sup>da</sup> Edición, 1989.
2. Rivera Luna R, Diagnóstico del Niño con Cáncer, Ed Mosby/Dayma Libros, 1994.
3. Jaffe N: Osteosarcoma. *Ped in Rew* 12:333-343, 1991.
4. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfurst C, Berger J, Ritter J, Jürgens H, Gerein V, Graf N, Russe W, Gruemayer E, Ertelt W, Kotz R, Preusser P, Prindull G, Brandeis W, Landbeck G: Neoadjuvant Chemotherapy os Osteosarcoma: Result of a Randomizad Cooperative trial (COSS - 82) with Salvage Chemotherapy Based on Histological tumor response. *J Clin Oncol* 6: 329-337, 1988.
5. Jaffe N, Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 30: 1627-1631, 1972.
6. Murray J, Limb Salvage Surgery: A Overview. *The Cancer Bulletin* 42: 332-336, 1990
7. Eilber F, Morton D, Eckardt J, Grant T, Weisenbuerger T, Limb Slavage for Skeletal and Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 53: 2579-2568, 1984.

8. Rosen G, Murphy M, Gutiérrez M, Marcove R, Chemotherapy, en bloc resection and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma, *Cancer* 37: 1-11, 1976.
9. Mosende C, Gutiérrez M, Caparros B, Rosen G. Combination Chemotherapy with Bleomicina, Ciclofosfamida and Dactinomycina for the treatment os osteogenic sarcoma. *Cancer* 40: 2779-2786, 1972.
10. Rosen G, Marcove R, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos A, Primary Osteogenic Sarcoma. The rationale por preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 43: 2163-2177, 1979.
11. Rosen G, Caparros B, Huvos A, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, Marcove RM, Lane J, Metha B. Urban C, Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: Selection of Postoperative Adjuvant Chemotherapya for Osteogenic Sarcoma: *Cancer* 49: 1221-1230 1982.
12. Bacci G, Picci P, Ruggieri P, Mercuri M, Avella M, Capanna R, Brach del Prever A, Mancini A, Gherlinzoni F, Padovani G, Leonessa C, Biagini R, Ferraro A, Ferruzzi A, Cazzola A, Manfrini M, Campanacci M, Primary Chemotherapy and Delayed Surgery (Neoadjuvant chemotherapy) for Osteosarcoma of the Extremities, *Cancer* 65: 2539-2553, 1990.

13. Jaffe N, Robertson R, Takaue Y, Cangir A, Wallace S, Carrasco H, Eftekhari F, Ayala A, Wang A, Control of primary osteosarcoma with chemotherapy, *Cancer* 56: 461-466 1985.
14. Rosen G, Preoperative (Neoadjuvant) Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: A Ten Year Experience, *Orthopedics* 8: 659-664, 1985.
15. Burgers J, Glabbeke M, Busson A, Cohen P, Mazabradus A, Abbatucci J, Kalifa C, Tubiana M, Lemerle J; Voutte P, Costerom A, Pons A, Wagener T, Werf Messing B, Somers R, Duez N, Osteosarcoma of th Limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 Trial 20781 Investigating the value of Adjuvant Treatmente with Chemotherapy and or Prophylactic Lung Irradiation, *Cancer* 61: 1024-1031, 1988.
16. Jaffe N, Knapp J, Chuang V, Wallace S, Ayala A, Murray J, Cangir A, Wang A, Benjamin R, Ostosarcoma: Intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diammine-dichloroplatinum II (CDDP), *Cancer* 51: 402-407, 193.
17. Winkler K, Bielack S, Delling G, Salzer-Kuntschik M, Kotz R, Greenshaw C, Jurgens H, Ritter J, Kusnierz-Glaz C, Erttmann R, Gadicke G, Graf N, Ledenstein R, Leyvraz S, Mertens R, Weinel P, Effect of Intraarterial versus Intravenous cisplatin in addition ti Systemic Doxorubicin, High dose methotrexate, and ifosfamida on histologic tumor responde in osteosarcoma (Study COSS-86), *Cancer* 66:1703-1710, 1990.

18. Jaffe N, Raymond K, Ayala A, Carrasco C, Wallace S, Robertson R, Griffiths M, Wang Y, Effect of Cumulative Courses of Intraarterial Cis-Diamminedichloroplatin-II on the primary tumor in osteosarcoma, *Cancer* 63: 63-67, 1989.
19. Bramwell V, Burgers M, Sneath R, Souhami R, Osterom A, Voute P, Rouse J, Spooner D, Craft A, Somers R, Pringle J, Malcolm A, Aijken J, Thomas D, Uscinska B, Machin D, Glabbeke M, A Comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma on limbs in children and young adults: The first study of the European osteosarcoma intergroup, *J Clin Oncol* 10: 1579-1591, 1992.
20. Stinw K, Hocjenbery M, Harrelson J, Miner D, Falleta J, Systemic doxorubicin and Intraarterial Cisplatin Preoperative Chemotherapy plus Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Patients with osteosarcoma, *Cancer* 63: 848-853 1989.
21. Saleh R, Graham Pole J, Cassano W, Abbot F, Vander Griend R, Dickson N, Metha P, Heare M, Kedar A, Heare T, Gross S Response of Osteogenic Sarcoma to the Combination of Etoposide and Cyclophosphamide Neoadjuvant Chemotherapy, *Cancer* 65: 861-865 1990.
22. Cassano W, Graham Pole J, Dickson N, Etoposide, cyclophosphamide, Cisplatin and Doxorubicin as Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma, *Cancer* 68: 1899-1902, 1991.

23. Harris M, Cantos A, Goorin A, Shochat S, Ayala, Ferguson W, Holbrook T, Link M, Treatment of Osteosarcoma with Ifosfamide: Comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: A Pediatric Oncology Group Study, *Medical and Pediatric Oncology* 24: 87-92 1995.
24. Scranton P, DeCiccio F, Totten R, Yunis E, Prognostic Factors in Osteosarcoma, A Review of 20 years experience at the University of Pittsburgh Health Center Hospitals, *Cancer* 36: 2179-2191, 1975.
25. Bentzen S, Pulsen H, kaae S, Myhre Jensen O, Johansen H, Mourdisen H, Daugaard S, Arnoldi C, Prognostic Factors in Osteosarcoma, *Cancer* 62: 194-202 1988.
26. Taylor W, Ivins J, Krishnan Unni K, Beabout J, Golenzer H, Black L, Prgonostic Variables in Osteosarcoma a Multi-Institutional Study, *J National Cancer Inst* 81: 21-30 1989.
27. Glasser D, Mphi, Lane J, Huvos A, Marcove R, Rosen G, Survival, Prognosis and Therapeutic response in Osteogenic Sarcoma, *Cancer* 69: 698-708, 1992.
28. Thorpe W, Reilly J, Rosenberg S, Prognostic Significance of Alkaline Phosphatase measurments in patients with Osteogenic sarcoma receiving chemotherapy, *Cancer* 43: 2178-2181, 1979.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

29. Davis A, Bell R, Goodwin P, Prognostic Factors in Osteosarcoma: A critical review, *J Clin Oncology* 12: 423-431, 1994.
30. Spanier S, Shoster J, Vander Griend R, The Effect of Local Extent of the Tumor Prognosis in Osteosarcoma, *J Bone Joint Surg* 72-A: 643-653 1990.
31. Quintana J, Beresi V, Del Pozo H, Latorre J, Henriquez A, Chamas N, Diaz V, Geldres V, Sepulveda L, Macho L, Dolz G, Intra-arterial Cisplatin given prior to surgery in Osteosarcoma: Grade of Necrosis and size of the tumor as major prognostic factors, *Am J Ped Hematol Oncol* 13: 269-273 1991.
32. Hudson M, Jaffe M, Jaffe N, Ayala A, Raymond A, Carrasco H, Wallace S, Murray J, Robertson R, Pediatric Osteosarcoma: Therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10 year experience, *J Clin Oncol* 8: 1988-1997, 1990
33. Petrilli A, Gentil F, Epelman S, López F, Bianchi A, López A, De Assis Figueiredo M, Marques E, De Bellis N, Consentino E, Prospero D, De Camargo O, Oliveira N, Franco E, Jaffe N, Increased survival, Limb preservation and prognostic factors for Osteosarcoma, *Cancer* 15: 733-737, 1991.
34. Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fuchs N, Bielack S, Heise U, Jurgens H, Treuner J, Romanowski R,

Exnet U, Kotz R, Winkler K, Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma J Clin Oncol 14: 848-858 1996.

35. Hoffmann Ch, Ahrens S, Dunst J, Hillmann A, Winfried W, Craft A, Gobel U, Rube Ch, Voute P, Harms D, Herbert J; Pelvic Ewing Sarcoma, A retrospective analysis of 241 cases. Cancer, 85: 869-877, 1999.

# **ANEXO 1**

## **MEDICION DE VOLUMEN TUMORAL**

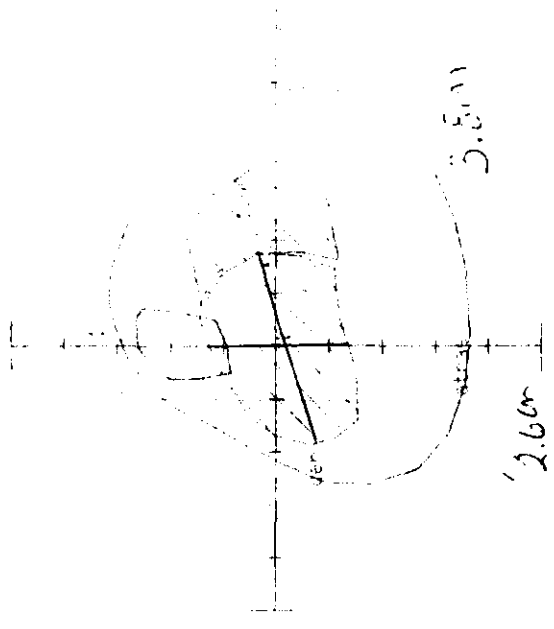




# C. S. C. H. C. - *Universidade de São Paulo*

Clínica: Instituto Nacional de Pediatría      Paciente: *Esther*      Sexo: *F*      Idade: *10*  
Data: *18-09-84*      Hora: *09:50*      ID: *15*  
Zoom: *1.00x*      Resolução: *0.500*  
# TYPE      W      L      RES      DEPTH      WIDTH      X      Y      Z      X      Y      Z      X      Y      Z      X      Y      Z  
1 FIXED      2.0      2.0      800      2.9

Max Dose  
90 B  
Angles  
1 - 360  
Contours  
90



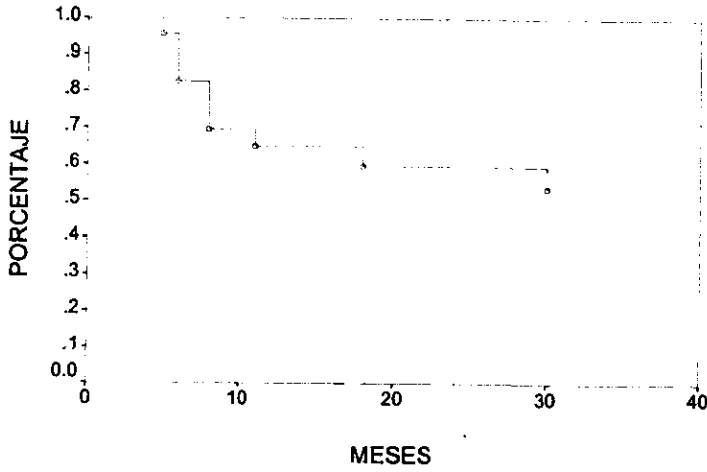
*UNIVERSAL*

*Medida 3,8 x 2,6 cm*

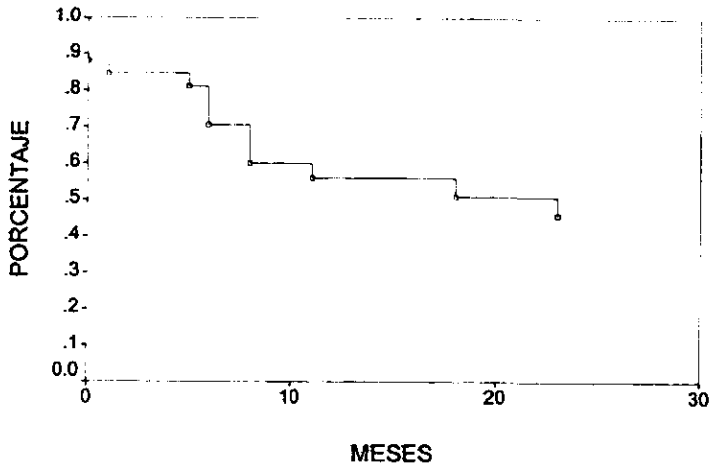
## **ANEXO 2**

### **GRAFICAS DE SOBREVIDA**

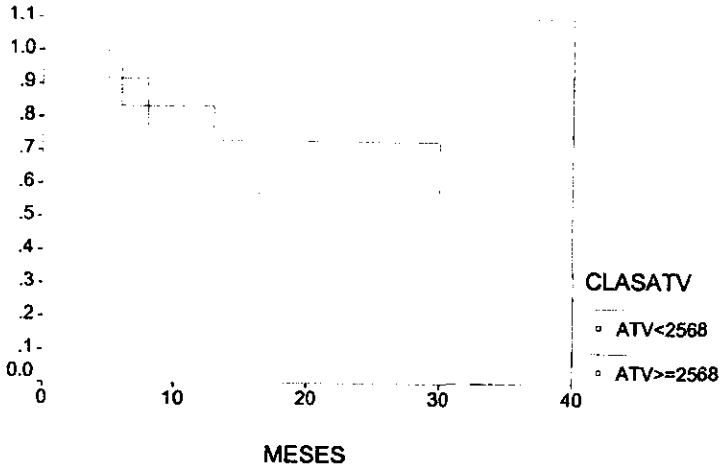
GRAFICA No 1  
SOBREVIDA GLOBAL



GRAFICA No. 2  
SOBREVIDA LIBRE ENFERMEDAD



GRAFICA No 3  
 SOBREVIDA Y ATV



GRAFICA No 4  
 SOBREVIDA Y RHP

