

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11235

12



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN
PACIENTES CON OSTEOSARCOMA, EMPLEANDO
DOS ESQUEMAS DIFERENTES DE QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN
LA SUBESPECIALIDAD DE
ONCOLOGÍA MEDICA

PRESENTA
DR. JESÚS RICO GUTIÉRREZ



IMSS

MÉXICO, D.F. MARZO DEL 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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


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

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLOGICA EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA, EMPLEANDO DOS ESQUEMAS DIFERENTES DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Presenta
Dr. Jesús Rico Gutiérrez


Dr. Serafin Delgado Gallardo
Jeje de Enseñanza H O C M N. Siglo XXI


Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez
Asesor de la Tesis

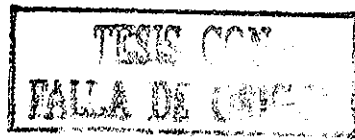


México D F a 11 de Marzo del 2002

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**



**CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



A mi querida esposa y a mi bella hija, por todo su apoyo, pero sobre todo por su gran amor.

A mis padres y hermanos por su ayuda en todo momento.

A mi asesor de tesis por su apoyo incondicional

Gracias.

Dios los bendiga.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1-4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
OBJETIVOS	5
HIPÓTESIS	5
MATERIALES Y MÉTODOS	6-7
RESULTADOS	8-9
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	10-12
GRAFICAS Y CUADROS	13-18
BIBLIOGRAFÍA	19-21

INTRODUCCIÓN

El Osteosarcoma (OS) es el más común de los tumores maligno primarios del hueso representando aproximadamente 35% de todo los sarcomas óseos primarios¹. La incidencia más alta es en la segunda década de la vida representando el 5% de todos los canceres en la infancia y en adultos jóvenes (0.5 casos por 100 000 por año)^{1,2,3}. Según estadísticas en E.U., para el año 2001 se presentaron 2,900 casos nuevos siendo 1,600 casos en hombres y 1,300 en mujeres⁴.

Según el Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM), en el cuatrienio 1993-1996 esta neoplasia ocupó el octavo lugar con 2,669 casos (2.5%) de un total de 106,086 casos nuevos⁵.

En los últimos 25 años, los avances recientes en relación al diagnóstico por imagen, procedimiento para la toma de biopsia, histología, estadiage, estrategias quirúrgicas y quimioterapia neoadyuvante han resultado en mejoría de la sobre vida y potencial curabilidad de esta enfermedad. Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes con osteosarcoma desarrollarán metástasis a distancia, a pesar de tratamiento multidisciplinario¹.

Con la introducción de esquemas de poliquimioterapia neoadyuvante agresiva (Metotrexate en altas dosis (MTX-AD), Doxorubicina (DOX), Cisplatino (CDDP), e Ifosfamida (IFOS)), se mejoró dramáticamente la sobre vida a largo plazo hasta un 70%, y también se logró la preservación de miembros permitiendo tratamiento quirúrgico^{1,2,3,6,11}. Los estudios de neoadyuvancia realizados en los 10 últimos años usando diferentes combinaciones de medicamentos, ninguno de los protocolos ha mostrado superioridad.

No existe un tratamiento estándar por lo que se recomienda en tratamiento preoperatorio el empleo de combinaciones de fármacos asociados a Cisplatino y antraciclina como fármacos más activos, y en base a resultados de tratamientos de

rescate con ifosfamida existe interes en su incorporación en etapa neoadyuvante^{1 2 3 6, 11 19}

El papel de la quimioterapia neoadyuvante en el manejo de OS se resume de la siguiente forma:

1 - Estudios aleatorizados de la Universidad de California (UCLA) y del Estudio Multi-Institucional del Ostersarcoma (MIOS) proveen buena evidencia para la eficacia de poliquimioterapia en prevenir y/o retardar la recurrencia^{2 7 8 9 10}

2 - El protocolo I-10 ha sido reproducido en varios subgrupos. Los resultados nunca han sido tan buenos como los reportados por Rosen, particularmente en estudios multicentricos^{2 7 8 9 10}

3 - La comparación entre DOX/CDDP y el régimen I-10 modificado no demostró diferencia en sobre vida libre de recurrencia (SLR) y sobre vida global (SG), los cuales son comparables con otros esquemas de múltiples agentes^{2 7 8 9 10}

4 - Se ha observado mejoría en la sobre vida global en pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa a quimioterapia, en un estudio retrospectivo se encontró que un tratamiento preoperatorio prolongado, se asocio a una mayor respuesta histológica^{2 7 8 9 10}

5 - Los datos son controversiales sobre la eficacia de la QI de rescate para pacientes que tuvieron una pobre respuesta a la QI neoadyuvante QI preoperatoria prolongada con múltiples agentes efectivos puede proporcionar este objetivo^{2 7 8 9 10}

6 - Por otra parte, la preservación de la extremidad no es importante para el control de la enfermedad a largo plazo^{2 7 8 9 10}

7 - El MIX es un fármaco útil, cuando se emplea a altas dosis, sin que se conozca la dosis más útil y la combinación ideal. No existe clara evidencia si la infusión arterial

del CDDP mejore de manera importante los resultados tales como tasas de preservación de la extremidad, SLR, SG En un meta-análisis la intensidad de dosis de DOX fue más estrechamente correlacionada con una buena respuesta histológica a la QT neoadyuvante Una comparación de grupos sugiere que la infusión continua de DOX puede ser menos efectiva que su administración en bolos^{2,7,8,9,10}

8 - Resultados preliminares de estudios con IFOS como tratamiento de rescate parece ser promisorio, por lo que existe interes en su empleo en combinarla con los fármacos más útiles^{2,7,8,9,10}

9 - En un estudio piloto se incremento la intensidad de dosis de DOX/CDDP y con apoyo de FEC-G encontrándose que las intensidades de dosis planeadas no fueron logradas y la plaquetopenia fue limitante de dosis Por lo que actualmente este abordaje esta siendo evaluado en un estudio aleatorizado^{2,7,8,9,10}

Los siguientes son factores pronósticos útiles para el tratamiento¹¹:

Tamaño Tumoral	< 10cms	Favorable
Extensión Local	Involucro del cartilago articular	Desfavorable
Localización	Humero, tibia (extremidad superior)	Favorable
	Esqueleto axial, peroné	Desfavorable
Edad	<12 años	Favorable
	> 12 años	Desfavorable
DHL	Elevadas >2N	Desfavorable
Fosfatasa alcalina		
Metástasis al diagnóstico	Presentes	Desfavorable
Respuesta a quimioterapia	Buena	Favorable

Soren M et al identifico más de 20 potenciales factores pronósticos incluyendo: Edad, sexo, estadio, numero de ganglios positivos, diámetro máximo

tumoral, localización, diferenciación, fractura al momento del diagnóstico, margen quirúrgico, evolución de los síntomas, dosis y tipo de quimioterapia, radioterapia, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y fracción-S¹².

Se ha encontrado que la sobre expresión del proto-oncogen c-erbB2 induce la transformación maligna de fibroblastos en ratones. En un estudio de 26 pacientes con OS, 42% expresaron el c-erbB2; asociándose con presencia de metástasis pulmonares y disminución de la sobre vida así como a una pobre respuesta a la QT neoadyuvante¹³.

El porcentaje de **necrosis** evaluado histológicamente posterior a QT neoadyuvante es el factor pronóstico más importante en pacientes con OS. Existen varios sistemas para evaluar la necrosis posterior a quimioterapia neoadyuvante siendo el más aceptado el Huvos que comprende^{14,15}:

Grado I	Mínimo o sin efecto
Grado II	Respuesta parcial: >50% de necrosis; áreas de tumor viable en algunas secciones
Grado III	>90% de necrosis tumoral
Grado IV	Sin tumor viable en ninguna sección histológica

La finalidad de este trabajo es evaluar la respuesta histológica en pacientes con osteosarcoma tratados con 2 esquemas de quimioterapia neoadyuvante y con ello identificar la combinación más útil, menos tóxica y que proporcione los mejores resultados de control local y a distancia.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es mejor un esquema con triple fármaco que una combinación de dos medicamentos en el tratamiento neoadyuvante de osteosarcoma?

OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta patológica al emplear dos esquemas diferentes de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma

OBJETIVO ESPECIFICOS

- 1 1 Demostrar cual esquema de QI induce una mayor respuesta histológica con el uso de quimioterapia preoperatoria

- 1 2 Identificar que factores contribuyeron de manera significativa en los resultados obtenidos

HIPÓTESIS

El empleo de quimioterapia neoadyuvante con un régimen de tres fármacos proporciona mejores resultados vs Un régimen de dos fármacos utilizados en pacientes con osteosarcoma



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es mejor un esquema con triple fármaco que una combinación de dos medicamentos en el tratamiento neoadyuvante de osteosarcoma?

OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta patológica al emplear dos esquemas diferentes de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma

OBJETIVO ESPECIFICOS

- 1 1 Demostrar cual esquema de QI induce una mayor respuesta histológica con el uso de quimioterapia preoperatoria

- 1 2 Identificar que factores contribuyeron de manera significativa en los resultados obtenidos

HIPÓTESIS

El empleo de quimioterapia neoadyuvante con un régimen de tres fármacos proporciona mejores resultados vs Un régimen de dos fármacos utilizados en pacientes con osteosarcoma



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es mejor un esquema con triple fármaco que una combinación de dos medicamentos en el tratamiento neoadyuvante de osteosarcoma?

OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta patológica al emplear dos esquemas diferentes de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma

OBJETIVO ESPECIFICOS

- 1 1 Demostrar cual esquema de QI induce una mayor respuesta histológica con el uso de quimioterapia preoperatoria

- 1 2 Identificar que factores contribuyeron de manera significativa en los resultados obtenidos

HIPÓTESIS

El empleo de quimioterapia neoadyuvante con un régimen de tres fármacos proporciona mejores resultados vs Un régimen de dos fármacos utilizados en pacientes con osteosarcoma

MATERIAL Y METODOS

Se reviso el registro histopatológico de enero de 1995 a diciembre del 2000 del departamento de patología del Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Medico Nacional Siglo XXI, así como el registro de pacientes de primera vez que acudieron al servicio de preconsulta durante el mismo periodo de tiempo y que tuvieron diagnostico inicial de osteosarcoma o sarcoma osteogenico, y que fueron tratados en el Departamento de Oncologia Medica y Sarcomas de la misma unidad

Se revisaron los expedientes en el sistema electrónico y el archivo clínico tomando en cuenta los siguientes criterios:

Edad mayor de 14 años, ambos sexos, diagnostico histológico corroborado por revisión de laminillas por patólogos de la unidad cuando la biopsia fue realizada en otra unidad hospitalaria, enfermedad no metastasica demostrada por estudios de extensión (Radiografía simple del tórax, IC de tórax, radiografias simples del sitio afectado, tomografía computarizada de la región tumoral y en los casos que fue posible RMN, también se reviso el gamma grama óseo inicial), quimioterapia neoadyuvante con cualquiera de los siguientes esquemas:

Esquema A: Ifosfamida 1.2 gr/m^2 los días 1-5

Mesna 1.2 gr/m^2 los días 1-5

Cisplatino 100 mg/m^2 los días 4-5

4-Epirubicina 135 mg/m^2 dosis total dividida en tres días 1-3

El ciclo se repitió a los 21 días

Esquema B: Cisplatino 120 mg/m^2 los días 1-3

4-Epirubicina 135 mg/m^2 los días 1-3

El ciclo se repitió a los 21 días

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7

Para ambos esquemas todos los pacientes recibieron apoyo con factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), a dosis de 5 mcg/kg por día administrado subcutáneamente. Al siguiente día de concluir el ciclo de quimioterapia y durante 5-10 días

Se incluyeron todos los pacientes independientemente del procedimiento quirúrgico empleado que contaran con el registro histopatológico de necrosis tumoral por QT en osteosarcoma

Se formaron dos grupos de pacientes de acuerdo al esquema de quimioterapia empleada:

Grupo 1: Pacientes a quienes se les aplicó el esquema A

Grupo 2: Pacientes que recibieron el esquema B

Se utilizó análisis de multivarianza para evaluar las variables estudiadas, también se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión

Los textos, cuadros y gráficas fueron procesados en una micro computadora PC a través de los siguientes programas: Word, Excel, Harvard Graphics. Finalmente la información recabada fue comparada con la bibliografía existente y se establecieron conclusiones y alternativas de solución

RESULTADOS

De un total de 32 pacientes con diagnóstico confirmado de OS se incluyeron 17 pacientes en el Grupo 1 (53%) de los cuales 12 fueron hombres y 5 mujeres con una edad promedio de 22.12 \pm 8.3 años. En el Grupo 2 se incluyeron 15 pacientes (47%) 5 hombres y 10 mujeres con edades promedio 26.47 \pm 13.6 años (Ver grafica 1)

La localización más frecuente fue en el tercio distal del fémur (metáfisis) en 14 pacientes (43.7%); tibia 8 pacientes (25%); humero 4 pacientes (12.5%); peroné 3 pacientes (9.3%) y en otros sitios 3 pacientes (9.3%). La variedad histológica más frecuente fue el osteosarcoma osteoblastico en 14 pacientes (43.7%) de los 32 pacientes analizados.

En relación al número de ciclos de quimioterapia aplicados en el grupo 1 fue de tres ciclos (rango 3-5) solo 2 pacientes recibieron 5 ciclos (11.8%); del grupo 2 fue de 4 ciclos (rango 3-5) solo 1 paciente (6.7%) recibió 5 ciclos (Grafica 2)

En el grupo 1 el porcentaje de necrosis grados III y IV de Huvos se observó en el 29.4% de los pacientes y en el Grupo 2 solo se obtuvieron necrosis grado I y II de Huvos (Graficas 3 y 4)

Se realizó cirugía conservadora a 14 pacientes (82.4%) del Grupo 1 y en 9 pacientes (60%) en el Grupo 2 y cirugía radical a 3 pacientes (17.6%) en el Grupo 1 y a 6 pacientes (40%) en el Grupo 2. El tamaño tumoral en ambos grupos fue de 10cms (rango 3-46)

En el cuadro n° 1 se describe la toxicidad más significativa para ambos grupos de tratamiento

El periodo de seguimiento para el Grupo 1 fue de 20 meses (rango 14-50) y en el Grupo 2 de 10 meses (rango 3-49). El sitio de mayor recurrencia fue en el pulmón

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9

en 56.25% de los 32 pacientes (ambos grupos) Los parámetros evaluados en este rubro se muestran en el cuadro 2

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Esta descripción retrospectiva, demostró que los pacientes tratados con el régimen de triple fármaco IFOS/CDDP/4-EPI alcanzaron una mayor tasa de respuesta patológica grado III – IV de la clasificación de Huvos 29.4% de los pacientes, comparado con el esquema de 2 fármacos 4-EPI/CDDP con el que ningún paciente (0%) alcanzó un porcentaje de necrosis >90%. Recientemente, un gran estudio aleatorizado conducido por el Intergrupo Europeo del Osteosarcoma (IEO) demostró sobre vida comparable en el régimen de 2 medicamentos DOX/CDDP contra un régimen de poliquimioterapia¹⁸

Aunque en este estudio los resultados son diferentes al referido con anterioridad se debe considerar el empleo de Ifosfamida en los regímenes de poliquimioterapia, la cual en años recientes ha mostrado ser muy efectiva en osteosarcoma de acuerdo a lo reportado en el protocolo de quimioterapia neoadyuvante (IOR/OS-4) del Instituto Rizzoli⁶

De los factores pronósticos, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es uno de los más importantes de acuerdo a lo reportado en la literatura^{1,2,6,14,18}. En ambos grupos de tratamiento en este estudio no se observó ninguna diferencia que haya sido significativa en relación a la distribución por sexo, edad, número de ciclos recibidos, histología, localización, tamaño tumoral, y toxicidad por el tratamiento; lo cual no influyó en la respuesta histológica.

En relación al tratamiento quirúrgico distinto a lo observado en otros estudios, en nuestra población se realizó cirugía conservadora solo al 71.8% de los pacientes y amputación en el 28% siendo el tamaño tumoral >10cms. En los resultados preliminares del estudio OS-4 del Instituto Rizzoli únicamente 3% de los pacientes se sometieron a la amputación⁶



Aunque el seguimiento en el Grupo 1 y 2 no es el adecuado para el análisis de la sobre vida por se de reciente incorporación en el servicio, se debe señalar que los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (grados III Y IV), se encuentran vivos sin actividad tumoral tres de los cinco pacientes del Grupo 1 (17.6%) y 4 continúan vivos con actividad tumoral (23.5%).

En el presente estudio se pueden enumerar las siguientes conclusiones:

- 1 - Se debe considerar el empleo de IFOS en regímenes de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma
- 2 - Se propone el régimen IFOS/CDDP
- 3 - La combinación 4EPI/CDDP debe ser revalorada en base a los resultados obtenidos, confrontándolos con lo reportado en la literatura
- 4 - La oportunidad quirúrgica en estos pacientes debe optimizarse para obtener mejores resultados
- 5 - El manejo coordinado y protocolizado entre el equipo de trabajo (Oncólogo Medico, Oncólogo Cirujano, Ortopedista, Psiquiatra y Rehabilitación) ofrecerá mayor beneficio a los pacientes
- 6 - No es posible analizar sobre vida debido a que el seguimiento es muy corto y no comparable en ambos grupos.
- 7 - En la selección de los pacientes debe ser en función al tamaño tumoral

Las alternativas en cuanto al manejo de los pacientes con osteosarcoma y la solución adecuada del problema se basaran en base a la experiencia local en cuanto a

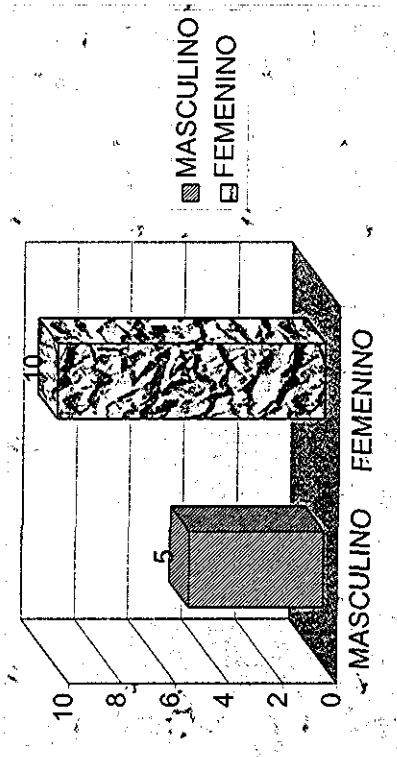
el manejo de quimioterapia a altas dosis, intensidad de dosis alcanzada y disponibilidad de recursos para llevar a la practica estos regímenes en nuestro medio

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

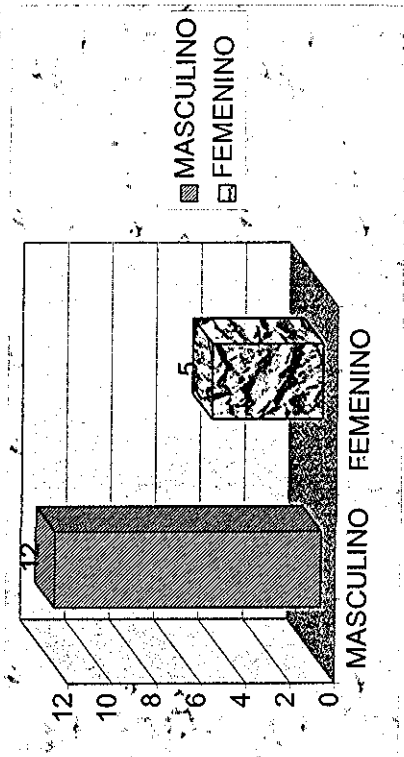
GRAFICA 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13



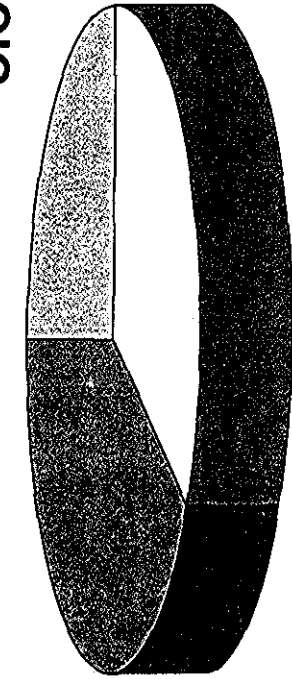
GRUPO 2



GRUPO 1

CICLOS DE QT APLICADOS

11.8% (5
CICLOS)



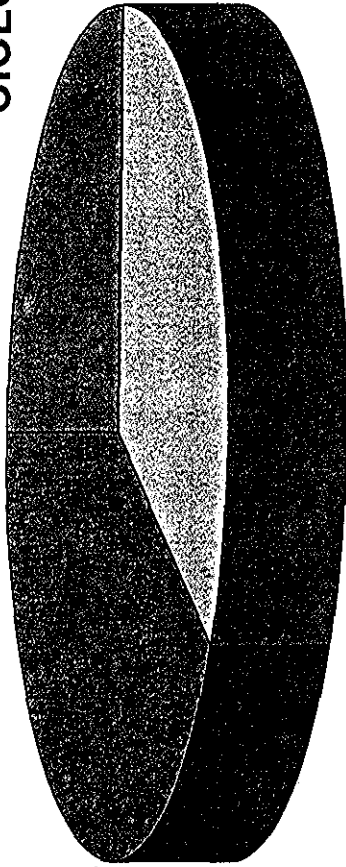
17% (4
CICLOS)

70.6% (3
CICLOS)

01
02
03

CICLOS DE QT APLICADOS

6.7% (5
CICLOS)

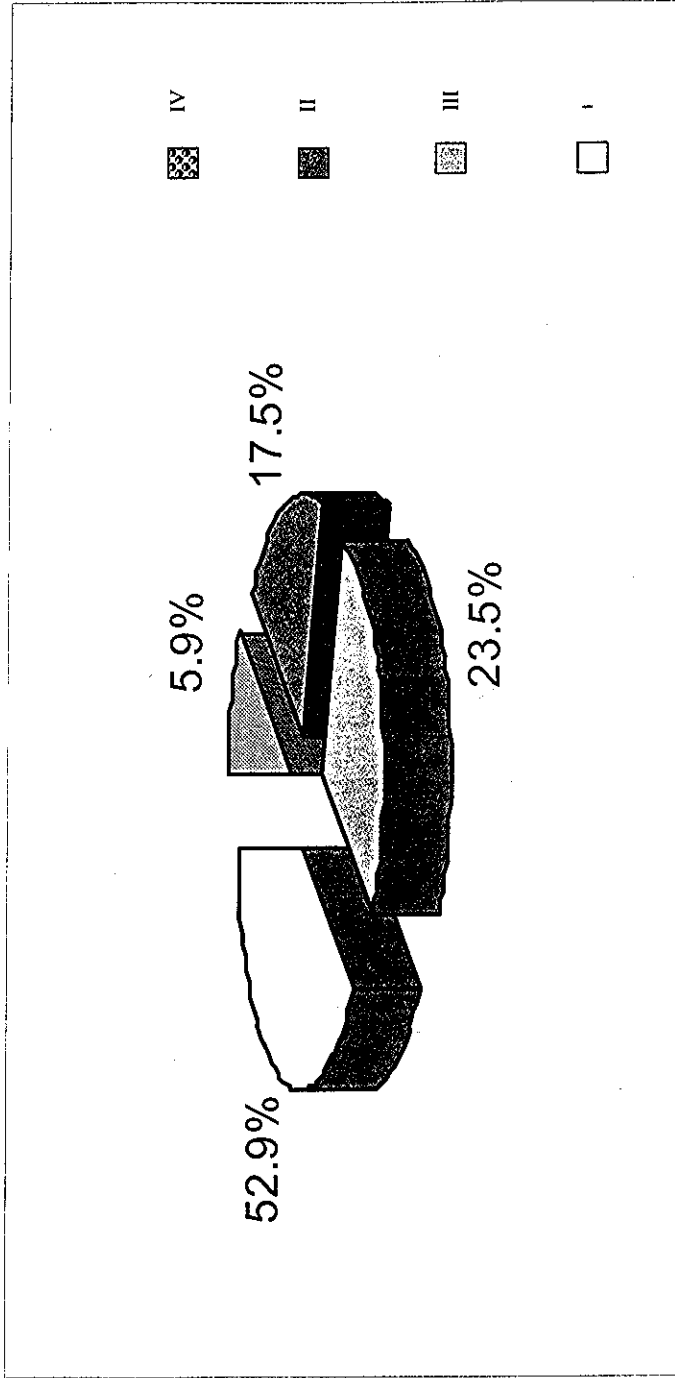


46.7% (4
CICLOS)

46.7% (3
CICLOS)

DISTRIBUCIÓN POR GRADO DE NECROSIS (HUVOS)

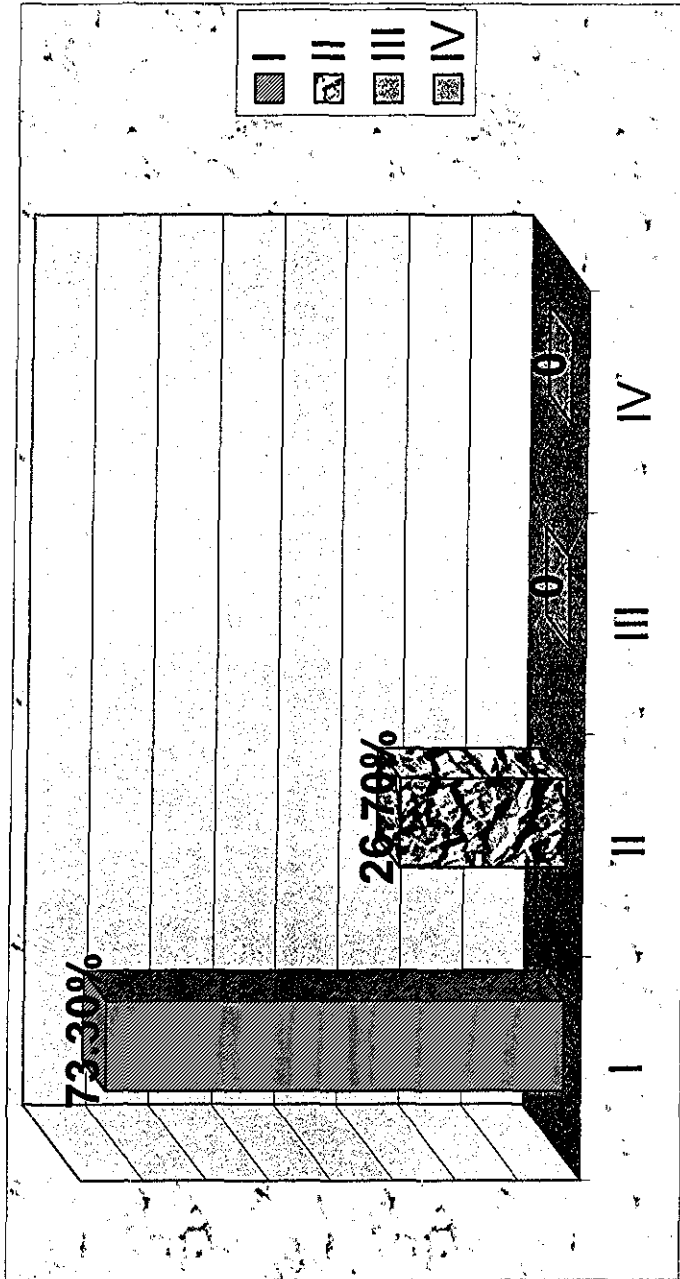
GRAFICA 3



GRUPO 1

DISTRIBUCIÓN POR GRADO DE NECROSIS (HUVOS)

GRAFICA 4



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 1 TOXICIDAD DE QT NEOADYUVANTE

	GRUPO 1 (NO PACIENTES)	GRUPO 2
LEUCOPENIA	4 (23.5%)	4 (26.7%)
TROMBOCITOPENIA	4 (23.5%)	4 (26.7%)
NAUSEA Y VOMITO	3 (17.6%)	2 (13.3%)
MUCOSITIS	3 (17.6%)	1 (6.7%)

Se reporta toxicidad grado 3 y 4 del NCI = National Cancer Institute

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

18

CUADRO 2 ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES TRATADOS EN AMBOS GRUPOS

	GRUPO 1	GRUPO 2
PLE	6 m (1-37)	7m (1-49)
VSAT	3 (17.6%)	9 (60%)
VCAT	4 (23.5%)	5 (33.3%)
MCAT	10 (58.8%)	1 (6.7%)

PLE= Período libre de enfermedad, VSAT= vivo sin actividad tumoral, VCAT= vivo con actividad tumoral, MCAT= Muerto con actividad tumoral, m= meses.



19 - A

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - S J Ham, H Schraffordt Koops, W I A van der Graaft, J R van Horn, L Postma and H J Hoekstra Historical, current and future aspects of osteosarcoma treatment *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 584-600
- 2 - I Philip, J Y Blay, M Brunat-Mentigny, et al Osteosarcoma *Br J Cancer* 2001; 84 (Supl 2): 78-80.
- 3 - J S Whelan Osteosarcoma *Eur J Cancer* 1997; 33: 1611-1619
- 4 - American Cancer Society Estimated new cancer cases by gender, US, 2001 *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 16
- 5 - Rodriguez Cuevas SA, Labastida Almendaro S, Tapia Conyer R, Kuri Morales P, Macias Martines CG Registro histopatológico de neoplasias en México 1993-1996 México: JGH editores. 1999:15
- 6 - Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma *Acta Oncol* 1998; 37: 41-48
- 7 - Vivien H C Bramwell The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma *Semin Oncol* 1997; 24: 561-571
- 8 - Saeter G, Wiebe I, Woiklund I, et al Chemotherapy in osteosarcoma The Scandinavian Sarcoma Group experience *Acta Orthop Scand* 1999; 70 (Supl 285): 74-82
- 9 - A Meyers p, Heller G, Healy J, et al Chemotherapy for non metastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

- 10 - Winkler K, Beron G, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized Cooperative Trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response *J Clin Oncol* 1988; 6: 329-337
- 11 - Groupe de travail (SOR). Standards, options et recommandations (SOR) pour le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'ostéosarcome. *Bull Cancer* 1999; 86 (2): 159-176
- 12 - Bentzen SM. Prognostic factor studies in oncology: osteosarcoma as a clinical example *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 513-518
- 13 - Gorlick R, Huvos Andrew G, Heller Glenn, et al. Expression of Her2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma *J Clin Oncol* 1999; 17: 2781-2788.
- 14 Willen H. Tumor necrosis and prognosis in osteosarcoma *Acta Orthop Scand* 1997; 68 (Supl 273): 126-129
- 15 Abe S, Tateishi A, Ogawa K, Gandhi Ganeev G, Nakano H. Long-term local intensive preoperative chemotherapy and joint-preserving conservative surgery for osteosarcoma around the knee *Orthopaedics* 2001; 24: 671-680
- 16 - Bacci G, Ferrari S, Bertini F, et al. Histologic response of high-grade nonmetastatic osteosarcoma of the extremity to chemotherapy *Clin Orthop* 2001; 386: 186-196
- 17 - Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. *Cancer* 1985; 56: 1515-1521
- 18 - Souhami RL, W Craft A, W Van der Eijken J, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup *Lancet* 1997; 350: 911-17

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21

19 - Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al: Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of de extremity: study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin *J Clin Oncol* 1998; 658-663