

11201

26



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO "XXI"
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL D.F.**

**"CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS POSTQUIMIOTERAPIA
EN SARCOMA OSTEOGENICO EN EXTREMIDADES"**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLOGICA**

P R E S E N T A :

DR. ISMAEL LUNA CAUDILLO

ASESOR: DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES



2002



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).

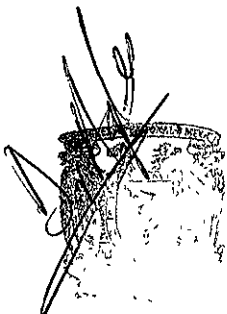
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

DR. JOSE HALABE CHERM,
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA DEL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "

DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "

DR. SERAFIN DELGADO GALARZO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA DEL HOSPITAL
DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
IMSS HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
22 OCT 2002
ASESOR DE TESIS
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.
ALEJANDRA MANTILLA MORALES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "



CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DEDICATORIA

Con profunda admiración, respecto y gratitud a la Dra. Alejandra Mantilla Morales, a la Dra. María de Lourdes Cabrera Muñoz, al Dr. Hectór Santiago Payan y a la Dra. Isabel Alvarado Cabrero por el tiempo, asesoría, apoyo y orientación para la realización de este trabajo, así como por la confianza y la amistad que siempre me han demostrado.

Con toda mi admiración, cariño y respeto Para mis padres Juan Luna Juarez, María del Patrocinio Caudillo Salas y a mis hermanos José Salvador y Pablo Luna Caudillo por apoyarme aún en las situaciones más difíciles, así como a mi amiga la Dra. Argelia Escobar Sánchez por su apoyo y comprensión.

INDICE

PRESENTACION	1
FIRMAS DE ACEPTACION	2
DEDICATORIA	3
INDICE	4
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	13
DEFINICION DE VARIABLES CLINICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	15
RESULTADOS CLINICOS	15
RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS	19
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS	37
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	37

TITULO: " CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS POSTQUIMIOTERAPIA EN SARCOMA OSTEOGENICO EN EXTREMIDADES "

RESUMEN

ANTECEDENTES:

El osteosarcoma es una neoplasia mesenquimatosa en hueso que se caracteriza por estar conformada por células estromales sarcomatosas malignas productores de osteoide, ocurre predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes en niños ocupa el 5 % de todas las neoplasias. Históricamente la evaluación y tratamiento del osteosarcoma involucraba estudios de imagen y amputación con estas alternativas de tratamiento solo sobrevivían del 10 al 20 % sin lograr la curación completa. En un principio el éxito del tratamiento del osteosarcoma con quimioterapia era de utilidad cuando la enfermedad se extendía fuera del sito primario, su principal utilidad fue en el manejo de metástasis pulmonares utilizando altas dosis de metotrexate, adriamicina y ciclofosfamida, así como la combinación de bleomicina, ciclofosfamida, d-actinomicina y cisplatino. El uso de quimioterapia adyuvante seguido del procedimiento quirúrgico puede ser efectivo en la destrucción de depósitos microscópicos o en el tratamiento de enfermedad residual mínima, así como la destrucción de la mayoría de las células tumorales produciendo necrosis. Los parámetros postquimioterapia que deben ser evaluados son la presencia o ausencia del tumor, clasificación del tumor y la estimación cuantitativa de la necrosis tumoral, así como la localización del tumor residual viable. Actualmente se considera que el factor pronóstico más importante y más significativo es la necrosis tumoral, que cualquiera de los factores antes mencionados o la combinación de estos ya que se ha observado que en aquellos pacientes con más del 90 % de necrosis tumoral, el periodo libre de enfermedad observado es del 91 %, a diferencia de aquellos en los que se observó menos del 90 % de necrosis el periodo libre de enfermedad observado fue del 14 %. En un esfuerzo por correlacionar el efecto de la quimioterapia preoperatoria se ha creado un sistema de gradación propuesto por Huvos en 1977 para evaluar la destrucción tumoral como resultado de la quimioterapia, en el grado I no hay efecto de la quimioterapia; en el grado II Hay respuesta parcial con más del 50 % de necrosis tumoral, algunas áreas muestran tumor viable; En el grado III se observa más de 90 % de necrosis tumoral, con algunos pequeños focos de tumor viable observados en algunos cortes y finalmente en el grado IV no se observa tumor viable en todos los cortes histológicos analizados con 100 % de necrosis tumoral. Existe otro sistema de gradificación propuesto por Salzer-Kuntschik et al. que lo dividen en seis grados. Existen otro tipo de gradificaciones que pueden ser de utilidad (Rosen 1979, Ayala 1980, Grupo de Zurich). Es importante evaluar en las piezas de amputación postquimioterapia, la necrosis haciendo hincapié en que existen diferentes tipos de necrosis, además de otros cambios que acompañan a la necrosis, la clave para estimar el efecto de la quimioterapia es identificar y establecer la presencia de tumor viable, cada caso debe ser revisado en forma singular y en numero de laminillas incluidas del tumor puede variar desde 55 a 65 laminillas, raras veces excede de 200 laminillas. Las características histológicas de necrosis tumoral en el osteosarcoma difieren de la definición clásica de necrosis descrita en otros tejidos, así mismo existe variación del tipo de necrosis de acuerdo con la variante histológica de osteosarcoma, sin embargo existen tipos de necrosis comunes a todas las formas de osteosarcoma. En la gran mayoría de los casos la necrosis es determinada por la presencia o ausencia de células neoplásicas "Cell-drop-out" con matriz residual intacta este se considera el tipo más común de necrosis, así como el marcador de esta. Las alteraciones extremas de las células neoplásicas provocadas por la quimioterapia pueden llegar a producir "células fantasma" o una población de células que son difíciles de interpretar estas presentan marcado pleomorfismo nuclear que sugieren efecto por la quimioterapia.

OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo es determinar los cambios histológicos postquimioterapia, dependiendo del tipo de tumor (histológico), las variantes de necrosis y los cambios postquimioterapia en el hueso no neoplásico y en los tejidos blandos circundantes, así como determinar el porcentaje de necrosis, evaluar los tipos de necrosis y observar los cambios postquimioterapia en hueso no neoplásico, así como determinar las características histopatológicas de acuerdo con los criterios de Huvos en pacientes con osteosarcoma sometidos a quimioterapia, tomando en cuenta la edad, sexo, tamaño del tumor y la sobrevida

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en donde se recopiló información clínico-patológica de pacientes con osteosarcoma en extremidades sometidos a quimioterapia adyuvante con el esquema de Benjamin (3 a 4 ciclos preoperatorios). Se revisaron las laminillas con tinción de hematoxilina y eosina con microscopio óptico convencional por dos observadores obteniéndose las mediciones de las variables que se encuentran en la hoja de recolección de datos, así mismo de la descripción macroscópica se obtuvo información con respecto a la localización y tamaño del tumor. En los casos seleccionados se realizó la clasificación histopatológica de acuerdo con los criterios de Huvos, especificando el porcentaje y tipo de necrosis y la presencia o ausencia de tumor residual viable, como factor predictivo del éxito del tratamiento con quimioterapia.

RESULTADOS:

Se recopilaron inicialmente 28 casos de los cuales se excluyeron 14, en todos por no estar incluidos en forma adecuada y por no contar además con el expediente clínico en cinco casos. El total de los casos incluidos en el estudio fue de 16 que correspondían al 53.33 del total de casos seleccionados. El promedio de edad fue de 30 años con una mediana de 23 años con un rango de edad de 14 a 68 años. La localización más frecuente fue en epifisis distal de fémur. Durante el seguimiento de la evolución clínica de los pacientes 8 permanecen libres de enfermedad (57.14 %), 5 pacientes (35.71 %) presentaron progresión de la enfermedad con presencia de metástasis pulmonares y un paciente (7.14 %) falleció durante el desarrollo del estudio por progresión rápida de la enfermedad. En cuanto a la variables histopatológicas se encontraron las siguientes variedades histológicas: osteoblástico 9 casos (56.25 %), osteoblástico más condroblástico 3 casos (12.30 %), osteoblástico más fibroblástico 2 casos (18.75 %), esclerosante 1 caso (6.25 %) y telangiectásico 1 caso (6.25 %). Se obtuvo la correlación entre tamaño, necrosis y sobrevida encontrando una baja correlación entre estas diferentes variables y esto puede ser debido a que la muestra es muy pequeña por lo que para obtener valores más altos de correlación se necesitaría tener una muestra de mayor tamaño. En cuanto al tamaño del tumor este vario desde 5 hasta 30 cm.

CONCLUSIONES:

El osteosarcoma es una neoplasia en la cual hemos observado que ha mejorado la sobrevida con el uso de quimioterapia adyuvante. No hay correlación entre el tipo histológico de osteosarcoma, tamaño del tumor, sobrevida, cuando se comparan con el porcentaje de necrosis observado en la pieza quirúrgica. Deben de utilizarse otros métodos que permitan evaluar de manera más directa la respuesta del tumor a la quimioterapia. Consideramos que para evaluar en forma adecuada el porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica es necesario incluir y mapear en forma adecuada la pieza, haciendo hincapié en los sitios en los cuales se podrían presentar recurrencias (penostio, cápsula articular, tejidos blandos circundantes al tumor).

ANTECEDENTES

El osteosarcoma es una neoplasia mesenquimatosa en hueso que se caracteriza por estar conformada por células estromales sarcomatosas malignas productores de osteoide. Este tumor ocurre predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes (segunda y tercera décadas de la vida) y en niños, ocupa el 5 % de todas las neoplasias, así mismo; tiene un patrón de crecimiento agresivo local y un alto potencial metastásico, se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, la manifestación más frecuente es dolor clínicamente se presenta como una masa en tejidos blandos en el sitio del tumor, los estudios de imagen muestran lesiones líticas en la metafisis de los huesos largos más comúnmente en el fémur distal, tibia proximal y húmero proximal, en una revisión de 600 casos Dahlin y Unni encontraron que el 75 % de estos tumores muestran estas características (1, 2, 3). Históricamente la evaluación y tratamiento del osteosarcoma involucraba estudios de imagen y amputación con estas alternativas de tratamiento solo sobrevivían del 10 al 20% sin lograr la curación completa. Varios informes realizados en 1980 mostraron que cuando los pacientes eran manejados únicamente con cirugía, se observaba que más del 50 % de los pacientes desarrollaban metástasis en los primeros 6 meses y más del 80 % presentaban recurrencias dentro de los primeros dos años después del diagnóstico. (4,5).

A principios de 1970 investigaciones clínicas en varios centros oncológicos en los cuales se maneja a pacientes con osteosarcoma reportaron la eficacia de varios agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del osteosarcoma primario y metastásico, los pioneros que iniciaron el estudio, de la utilidad de la quimioterapia en el tratamiento del osteosarcoma se atribuyen a Jaffe y Paed, en 1972 ellos demostraron que dosis masivas de metotrexate y Leucovorin causaban regresión del osteosarcoma metastásico (6,7,8,9,10). En un principio el éxito del tratamiento del osteosarcoma era de utilidad cuando la enfermedad se extendía fuera del sitio primario, su principal utilidad fue en el manejo de metástasis pulmonares utilizando altas dosis de metotrexate, adriamicina y ciclofosfamida, así como la combinación de bleomicina, cidófosfamida, d-actinomicina y cisplatino, el uso de estos agentes seguido de la amputación ha reportado un incremento substancial en el

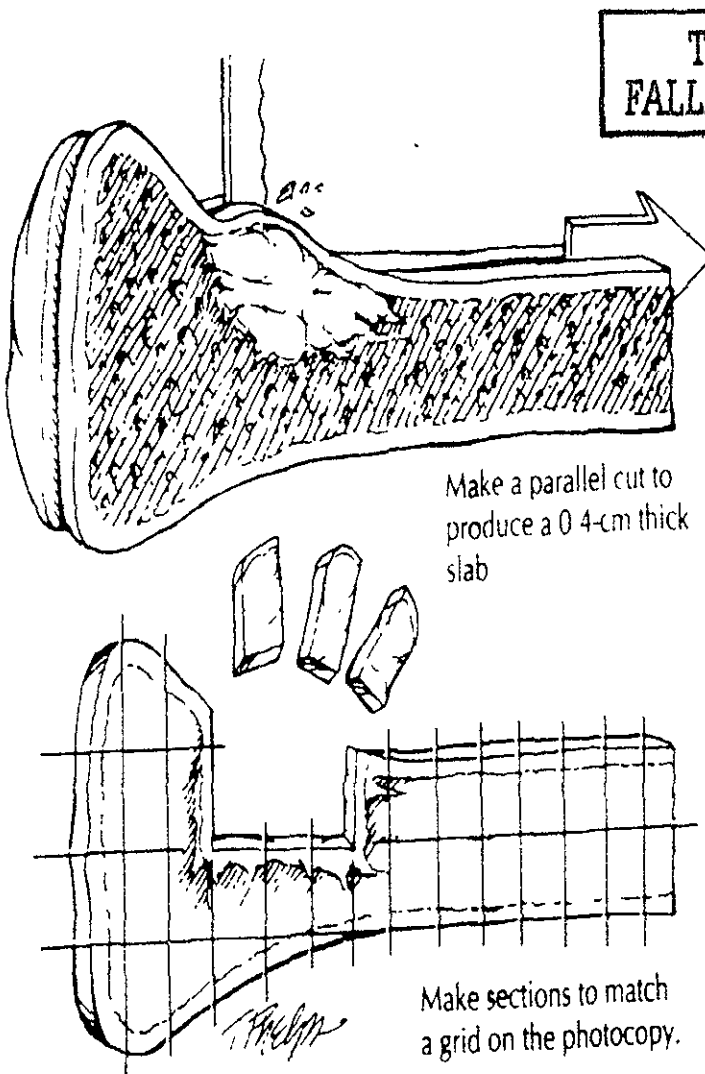
periodo libre de enfermedad. El uso de quimioterapia adyuvante seguido del procedimiento quirúrgico puede ser efectivo en la destrucción de depósitos microscópicos o en el tratamiento de enfermedad residual mínima, así como la destrucción de la mayoría de las células tumorales produciendo necrosis. Los parámetros postquimioterapia que deben ser evaluados son la presencia o ausencia del tumor, clasificación del tumor y la estimación cuantitativa de la necrosis tumoral, así como la localización del tumor residual viable. (11,12 y 13). Existen algunos genes implicados en la resistencia al tratamiento en el osteosarcoma, estos mediadores incluyen a la glicoproteína-p que es producto del gen MDR1, esta es una proteína transmembranal dependiente de ATP y que esta implicada en la resistencia a diferentes agentes quimioterapéuticos, es posible hacer la determinación de esta glicoproteína en diferentes estudios se ha observado que puede servir como un marcador predictivo de la evolución clínica del osteosarcoma, así mismo se puede identificar a subgrupos de pacientes que tienen altas posibilidades de desarrollar metástasis y puede predecir la progresión del tumor, otros genes implicados en la Quimiorresistencia son el p-53 y las Cadherinas. (14,15,16).

La respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante no solamente representa un importante indicador pronóstico para predecir el periodo libre de enfermedad después del tratamiento multimodal del osteosarcoma, ya que este puede influenciar el procedimiento quirúrgico. Actualmente se considera que el factor pronóstico más importante y más significativo es la necrosis tumoral, que cualquiera de los factores antes mencionados o la combinación de estos ya que se ha observado que en aquellos pacientes con más del 90 % de necrosis tumoral, el periodo libre de enfermedad observado es del 91 %, a diferencia de aquellos en los que se observó menos del 90 % de necrosis el periodo libre de enfermedad observado fue del 14 %. Datos evaluados por el Estudio Cooperativo del Osteosarcoma (COSS) indican que el riesgo de recurrencia local esta directamente relacionado con la respuesta preoperatoria a la quimioterapia y al tipo de cirugía siendo esta del 4.8 % en promedio, alcanzando un 14.3 % en pacientes con pobre respuesta (definida como menos del 90 % de destrucción de células tumorales postquimioterapia)(17,18,19).

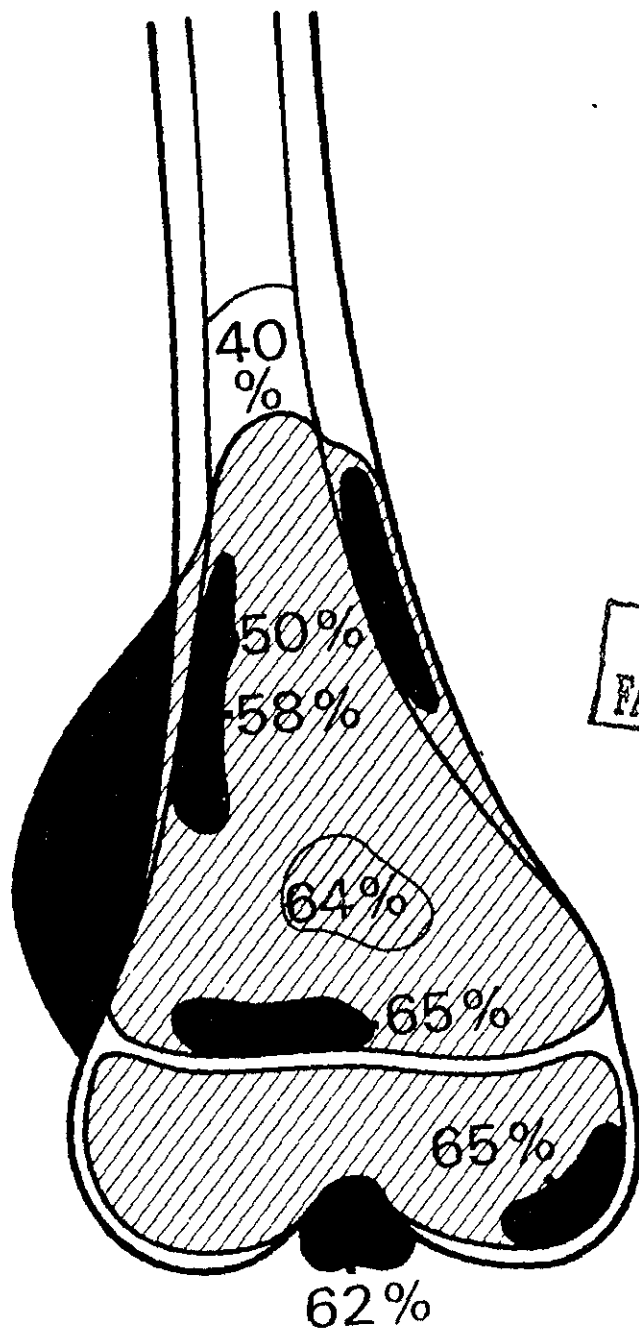
En un esfuerzo por correlacionar el efecto de la quimioterapia preoperatoria se ha creado un sistema de gradación propuesto por Huvos en 1977 para evaluar la destrucción tumoral como resultado de la quimioterapia, en el grado I no hay efecto de la quimioterapia; en el grado II Hay respuesta parcial con más del 50 % de necrosis tumoral, algunas áreas muestran tumor viable; En el grado III se observa más de 90 % de necrosis tumoral, con algunos pequeños focos de tumor viable observados en algunos cortes y finalmente en el grado IV no se observa tumor viable en todos los cortes histológicos analizados con 100 % de necrosis tumoral. Existe otro sistema de gradificación propuesto por Salzer-Kuntschik et al. Y esta lo divide en seis grados en el Grado I. No aparecen células tumorales viables, en el Grado II. Existen células tumorales viables aisladas o en nidos de menos de 0.5 cm. En el Grado III: Se observan células tumorales en menos del 10 %, en el Grado IV. Se observan células tumorales viables entre el 10 al 50 %, en el Grado V. Las células tumorales viables se observan en un porcentaje mayor al 50 % y en el Grado VI. No se observa efecto de la quimioterapia. Sin embargo, la clasificación más utilizada es la de Huvos pero ambas pueden ser de utilidad para evaluar el efecto de la necrosis tumoral postquimioterapia, inclusive existen otro tipo de gradificaciones que pueden ser de utilidad (Rosen 1979, Ayala 1980, Grupo de Zurich). Cuando se correlaciona el periodo libre de enfermedad con la respuesta del tumor primario a la quimioterapia se observó que 100 % de los pacientes tenían un grado III o IV postquimioterapia, las recurrencias se presentaron en aquellos pacientes que tenían grados I y II, otras ventajas que ofrece la quimioterapia en estos pacientes es la erradicación de micrometástasis que pueden llevar eventualmente a la muerte del paciente, la reducción en el volumen y tamaño del tumor así como la demarcación óptima de los límites de sección quirúrgica y la selección de pacientes de alto riesgo. (20,21,22). Es importante evaluar en las piezas de amputación postquimioterapia, la necrosis haciendo hincapié en que existen diferentes tipos de necrosis, además de otros cambios que acompañan a la necrosis, la clave para estimar el efecto de la quimioterapia es identificar y establecer la presencia de tumor viable, existen diferentes métodos para estimar la cantidad de tumor viable, uno de estos es el arteriograma que puede ser utilizado como indicador, ya que el osteosarcoma es una lesión hipervasculada, con el uso de la quimioterapia intrarterial la necrosis

tumoral al parecer corresponde a la resolución de la neovascularidad del tumor, ya que cualquier evidencia de neovascularidad residual es sospechosa de tumor residual viable, cada caso debe ser revisado en forma singular y en número de laminillas incluidas del tumor puede variar desde 55 a 65 laminillas, raras veces excede de 200 laminillas (ESQUEMA 1), es importante mencionar que existen zonas denominadas santuarios que corresponden a la interfase entre el tumor y estructuras normales que deben ser ampliamente exploradas ya que estos sitios pueden ser zonas en las que se presenten recurrencias del tumor, estas corresponden a la corteza, estructuras cartilaginosas, periostio, médula ósea y hueso normal (ESQUEMA 2). Las características histológicas de necrosis tumoral en el osteosarcoma difieren de la definición clásica de necrosis descrita en otros tejidos, así mismo existe variación del tipo de necrosis de acuerdo con la variante histológica de osteosarcoma, sin embargo existen tipos de necrosis comunes a todas las formas de osteosarcoma. En la gran mayoría de los casos la necrosis es determinada por la presencia o ausencia de células neoplásicas "Cell-drop-out" con matriz residual intacta este se considera el tipo más común de necrosis, así como el marcador de esta. Las alteraciones extremas de las células neoplásicas provocadas por la quimioterapia pueden llegar a producir "células fantasma" en este tipo no se observan detalles núcleo-citoplasmáticos residuales, este se considera otro indicador de necrosis, otros cambios que pueden encontrarse asociados a la necrosis son lesiones vasculares que corresponden a vasos ingurgitados, cambios quísticos o daño a la pared asociado con extensas zonas de hemorragia y cambios reparativos que involucran a fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos caracterizados por formación de tejido de granulación, fibrosis y hueso de neoformación encontrado principalmente en el periostio o alrededor del hueso tumoral, la presencia de estos fenómenos reparativos en un área de en la cual el hueso residual vecino es viable, implica que la necrosis es resultado del efecto de la quimioterapia más que de infartos secundarios. Es frecuente observar una población de células que son difíciles de interpretar estas presentan marcado pleomorfismo nuclear que sugieren efecto por la quimioterapia, pueden presentar vacuolación del núcleo o del citoplasma, el núcleo puede presentar cromatina en grumos, estos cambios citológicos al parecer son

degenerativos y secundarios al tratamiento, otra posibilidad es que sean cambios regenerativos como los observados en células epiteliales en áreas sujetas a radiación. (23,24).



ESQUEMA 1 FORMA DE INCLUSION DE LAS PIEZAS QUIRURGICAS (AMPUTACION), OBTENIENDO UNA REBANADA REPRESENTATIVA



ESQUEMA 2 SITIOS MAS FRECUENTES DE RECURRENCIA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características histopatológicas de sarcoma osteogénico en extremidades posterior a tratamiento con quimioterapia?

JUSTIFICACIÓN

La importancia de este estudio es valorar los cambios histológicos postquimioterapia en pacientes con Osteosarcoma que han recibido el esquema de Benjamín u otros esquemas de quimioterapia adyuvante, es importante valorar la necrosis producida postratamiento de acuerdo con el tipo histológico de osteosarcoma, evaluar los tipos de necrosis y los cambios producidos en el hueso residual no neoplásico, ya que en nuestro medio generalmente no se hace una correlación de los cambios histológicos postquimioterapia. Además es importante identificar los tipos de necrosis ya que en algunas ocasiones es difícil de valorar este cambio en los tejidos y depende sobre todo de la experiencia del patólogo en la revisión de estos casos, el punto más importante es valorar la eficacia de la quimioterapia expresada como necrosis lo que nos habla directamente del pronóstico esperado en estos pacientes (*Quimiosensibilidad Vs Quimiorresistencia*).

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características histopatológicas de acuerdo con los criterios de Huvos en pacientes con osteosarcoma sometidos a quimioterapia con el Esquema de Benjamín.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar los cambios histológicos postquimioterapia, dependiendo del tipo de tumor (histológico), las variantes de necrosis y los cambios postquimioterapia en el hueso no neoplásico y en los tejidos blandos circundantes.
- b) Determinar el porcentaje de necrosis.
- c) Evaluar los tipos de necrosis.
- d) Observar los cambios postquimioterapia en hueso no neoplásico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cuáles son las características histopatológicas de sarcoma osteogénico en extremidades posterior a tratamiento con quimioterapia?

JUSTIFICACIÓN

La importancia de este estudio es valorar los cambios histológicos postquimioterapia en pacientes con Osteosarcoma que han recibido el esquema de Benjamín u otros esquemas de quimioterapia adyuvante, es importante valorar la necrosis producida postratamiento de acuerdo con el tipo histológico de osteosarcoma, evaluar los tipos de necrosis y los cambios producidos en el hueso residual no neoplásico, ya que en nuestro medio generalmente no se hace una correlación de los cambios histológicos postquimioterapia. Además es importante identificar los tipos de necrosis ya que en algunas ocasiones es difícil de valorar este cambio en los tejidos y depende sobre todo de la experiencia del patólogo en la revisión de estos casos, el punto más importante es valorar la eficacia de la quimioterapia expresada como necrosis lo que nos habla directamente del pronóstico esperado en estos pacientes (*Quimiosensibilidad Vs Quimiorresistencia*).

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características histopatológicas de acuerdo con los criterios de Huvos en pacientes con osteosarcoma sometidos a quimioterapia con el Esquema de Benjamín.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar los cambios histológicos postquimioterapia, dependiendo del tipo de tumor (histológico), las variantes de necrosis y los cambios postquimioterapia en el hueso no neoplásico y en los tejidos blandos circundantes.
- b) Determinar el porcentaje de necrosis.
- c) Evaluar los tipos de necrosis.
- d) Observar los cambios postquimioterapia en hueso no neoplásico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cuáles son las características histopatológicas de sarcoma osteogénico en extremidades posterior a tratamiento con quimioterapia?

JUSTIFICACIÓN

La importancia de este estudio es valorar los cambios histológicos postquimioterapia en pacientes con Osteosarcoma que han recibido el esquema de Benjamín u otros esquemas de quimioterapia adyuvante, es importante valorar la necrosis producida postratamiento de acuerdo con el tipo histológico de osteosarcoma, evaluar los tipos de necrosis y los cambios producidos en el hueso residual no neoplásico, ya que en nuestro medio generalmente no se hace una correlación de los cambios histológicos postquimioterapia. Además es importante identificar los tipos de necrosis ya que en algunas ocasiones es difícil de valorar este cambio en los tejidos y depende sobre todo de la experiencia del patólogo en la revisión de estos casos, el punto más importante es valorar la eficacia de la quimioterapia expresada como necrosis lo que nos habla directamente del pronóstico esperado en estos pacientes (*Quimiosensibilidad Vs Quimiorresistencia*).

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características histopatológicas de acuerdo con los criterios de Huvos en pacientes con osteosarcoma sometidos a quimioterapia con el Esquema de Benjamín.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar los cambios histológicos postquimioterapia, dependiendo del tipo de tumor (histológico), las variantes de necrosis y los cambios postquimioterapia en el hueso no neoplásico y en los tejidos blandos circundantes.
- b) Determinar el porcentaje de necrosis.
- c) Evaluar los tipos de necrosis.
- d) Observar los cambios postquimioterapia en hueso no neoplásico.

DEFINICION DE VARIABLES CLINICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALADE MEDICION	CATEGORIA
Porcentaje de Necrosis	Cortes histológicos (rebanada representativa) de pieza quirúrgica en la cual se determinará el porcentaje de material con necrosis de cualquiera de los tipos histológicos	Cuantitativa Continua	De razón	
Tipos de necrosis	Presencia histológica de necrosis evaluada con microscopio óptico según los criterios de Huvos	Cualitativa Nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorrágica - Coagulativa - Lagunas vacías - Células "fantasma"
Cambios degenerativos	Se caracterizan por encontrar células con marcado pleomorfismo que no deben ser consideradas como células tumorales viables	Cualitativa nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Presentes - Ausentes
Localizacion	Localización del tumor en hueso	Nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Diafisiana - Metafisiana - Epifisiana
Tamaño	Tamaño del tumor en la pieza quirúrgica (Definitiva) expresado en centímetros	Cuantitativa Continua	De razón	
Características histológicas en hueso no neoplásico	La presencia de tejido de granulación, fibrosis o de hueso de neoformación	Cualitativa Nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Presentes - Ausentes

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en donde se recopiló información clínico-patológica de pacientes con osteosarcoma en extremidades sometidos a quimioterapia adyuvante con el esquema de Benjamin (3 a 4 ciclos preoperatorios). Se revisaron las laminillas con tinción de hematoxilina y eosina con microscopio óptico convencional por dos observadores obteniéndose las mediciones de las variables que se encuentran en la hoja de recolección de datos, así mismo de la descripción macroscópica se obtendrá información con respecto a la localización y tamaño del tumor. En los casos seleccionados se realizó la clasificación histopatológica de acuerdo con los criterios de Huvos, especificando el porcentaje y tipo de necrosis y la presencia o ausencia de tumor residual viable, como factor predictivo del éxito del tratamiento con quimioterapia.

RESULTADOS

Se recopilaron inicialmente 28 casos de los cuales se excluyeron 14, en todos por no estar incluidos en forma adecuada y por no contar además con el expediente clínico en cinco casos. Además se incluyeron dos casos que se enviaron para revisión de laminillas únicamente para comparar las características morfológicas de estos con las de los casos restantes. El total de los casos incluidos en el estudio fue de 16 que correspondían al 53.33 del total de casos seleccionados.

RESULTADOS CLINICOS

Las características clínicas de los 14 pacientes incluidos fueron las siguientes: 9 fueron hombres (57.15 %) y 6 fueron mujeres (42.85 %) (FIGURA 1). El promedio de edad fue de 30 años con una mediana de 23 años con un rango de edad de 14 a 68 años. El grupo de edad más afectado fue el de 11 a 20 años y el de 21 a 30 años los cuales ocuparon el 64.28 % del total de los casos (FIGURA 2). La localización más frecuente fue en epifisis distal de fémur en 6 casos (42.85 %), seguido de la epifisis proximal de humero en 4 casos (28.57 %) y con menor frecuencia en peroné y tibia con una frecuencia de 14.28 % respectivamente (TABLA 1).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en donde se recopiló información clínico-patológica de pacientes con osteosarcoma en extremidades sometidos a quimioterapia adyuvante con el esquema de Benjamin (3 a 4 ciclos preoperatorios). Se revisaron las laminillas con tinción de hematoxilina y eosina con microscopio óptico convencional por dos observadores obteniéndose las mediciones de las variables que se encuentran en la hoja de recolección de datos, así mismo de la descripción macroscópica se obtendrá información con respecto a la localización y tamaño del tumor. En los casos seleccionados se realizó la clasificación histopatológica de acuerdo con los criterios de Huvos, especificando el porcentaje y tipo de necrosis y la presencia o ausencia de tumor residual viable, como factor predictivo del éxito del tratamiento con quimioterapia.

RESULTADOS

Se recopilaron inicialmente 28 casos de los cuales se excluyeron 14, en todos por no estar incluidos en forma adecuada y por no contar además con el expediente clínico en cinco casos. Además se incluyeron dos casos que se enviaron para revisión de laminillas únicamente para comparar las características morfológicas de estos con las de los casos restantes. El total de los casos incluidos en el estudio fue de 16 que correspondían al 53.33 del total de casos seleccionados.

RESULTADOS CLINICOS

Las características clínicas de los 14 pacientes incluidos fueron las siguientes: 9 fueron hombres (57.15 %) y 6 fueron mujeres (42.85 %) (FIGURA 1). El promedio de edad fue de 30 años con una mediana de 23 años con un rango de edad de 14 a 68 años. El grupo de edad más afectado fue el de 11 a 20 años y el de 21 a 30 años los cuales ocuparon el 64.28 % del total de los casos (FIGURA 2). La localización más frecuente fue en epifisis distal de fémur en 6 casos (42.85 %), seguido de la epifisis proximal de humero en 4 casos (28.57 %) y con menor frecuencia en peroné y tibia con una frecuencia de 14.28 % respectivamente (TABLA 1).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en donde se recopiló información clínico-patológica de pacientes con osteosarcoma en extremidades sometidos a quimioterapia adyuvante con el esquema de Benjamin (3 a 4 ciclos preoperatorios). Se revisaron las laminillas con tinción de hematoxilina y eosina con microscopio óptico convencional por dos observadores obteniéndose las mediciones de las variables que se encuentran en la hoja de recolección de datos, así mismo de la descripción macroscópica se obtendrá información con respecto a la localización y tamaño del tumor. En los casos seleccionados se realizó la clasificación histopatológica de acuerdo con los criterios de Huvos, especificando el porcentaje y tipo de necrosis y la presencia o ausencia de tumor residual viable, como factor predictivo del éxito del tratamiento con quimioterapia.

RESULTADOS

Se recopilaron inicialmente 28 casos de los cuales se excluyeron 14, en todos por no estar incluidos en forma adecuada y por no contar además con el expediente clínico en cinco casos. Además se incluyeron dos casos que se enviaron para revisión de laminillas únicamente para comparar las características morfológicas de estos con las de los casos restantes. El total de los casos incluidos en el estudio fue de 16 que correspondían al 53.33 del total de casos seleccionados.

RESULTADOS CLINICOS

Las características clínicas de los 14 pacientes incluidos fueron las siguientes: 9 fueron hombres (57.15 %) y 6 fueron mujeres (42.85 %) (FIGURA 1). El promedio de edad fue de 30 años con una mediana de 23 años con un rango de edad de 14 a 68 años. El grupo de edad más afectado fue el de 11 a 20 años y el de 21 a 30 años los cuales ocuparon el 64.28 % del total de los casos (FIGURA 2). La localización más frecuente fue en epifisis distal de fémur en 6 casos (42.85 %), seguido de la epifisis proximal de humero en 4 casos (28.57 %) y con menor frecuencia en peroné y tibia con una frecuencia de 14.28 % respectivamente (TABLA 1).

El esquema de quimioterapia empleado en todos los casos fue con el esquema convencional de Benjamin en 5 casos (35.71 %) los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con metotrexate a altas dosis por presentar recurrencia en el sitio de amputación o por progresión de la enfermedad. El tratamiento en todos los casos fue con amputación postquimioterapia con colocación de injerto microvascularizado de peroné en 4 casos (28.77 %) cuando las lesiones se localizaron en húmero. Durante el seguimiento de la evolución clínica de los pacientes 8 permanecen libres de enfermedad (57.14 %), 5 pacientes (35.71 %) presentaron progresión de la enfermedad con presencia de metástasis pulmonares y un paciente (7.14 %) falleció durante el desarrollo del estudio por progresión rápida de la enfermedad y mala respuesta a la quimioterapia y la cirugía. La supervivencia observada en los pacientes fue desde 8 meses hasta 70 meses.

TABLA 1. LOCALIZACION DEL TUMOR

CASO 1	EPIFISIS PROXIMAL DE PERONE
CASO 2	EPIFISIS DISTAL DE FEMUR
CASO 3	EPIFISIS DISTAL DE FEMUR
CASO4	EPIFISIS DISTAL DE FEMUR
CASO 5	SE DESCONOCE
CASO 6	SE DESCONOCE
CASO 7	EPIFISIS PROXIMAL DE TIBIA
CASO 8	EPIFISIS PROXIMAL DE TIBIA
CASO 9	METAFISIS DE HUMERO
CASO 10	EPIFISIS PROXIMAL DE PERONE
CASO11	META- EPIFISIS DE HUMERO
CASO 12	EPIFISIS DE HUMERO
CASO13	EPIFISIS PROXIMAL DE HUMERO
CASO 14	EPIFISIS DISTAL DE FEMUR
CASO 15	EPIFISIS DISTAL DE FEMUR
CASO 16	DIAFISIS DE FEMUR

POCENTAJE DE CASOS DE OSTEOSARCOMA POR SEXO

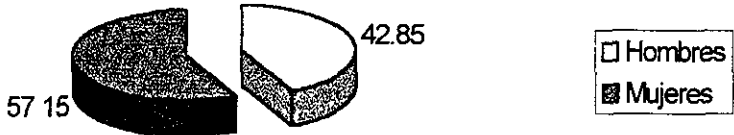


FIGURA 1

PORCENTAJE DE OSTEOSARCOMA POR GRUPOS DE EDAD

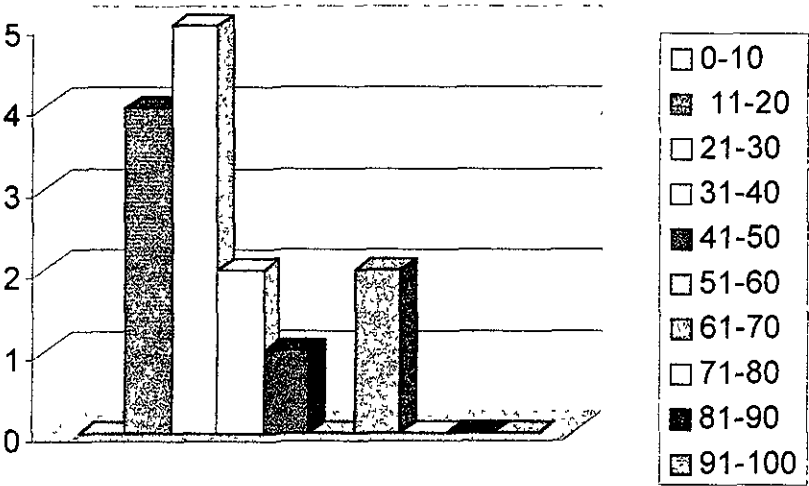


FIGURA 2

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

De los 14 casos con diagnóstico de osteosarcoma más los dos casos adicionales que se incluyeron únicamente para comparar la morfología fueron clasificados por dos revisores encontrando las siguientes variedades histológicas: osteoblástico 9 casos (56.25 %), osteoblástico más condroblástico 3 casos (12.30 %), osteoblástico más fibroblástico 2 casos (18.75 %), esclerosante 1 caso (6.25 %) y telangiectásico 1 caso (6.25 %) (FIGURAS 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 Y 15). Los tipos de necrosis observados en todos los casos fueron: hemorrágica en 11 casos (85.71 %), coagulativa en 13 casos (92.85 %), Lagunas vacías "cell drop-out" en 7 casos (42.84 %), células "fantasma" en 9 casos (64.28 %) y células con cambios degenerativos "pleomórficas" en 3 casos (21.42 %). El porcentaje de necrosis observado en la pieza fue desde 10 % hasta del 100 %, correlacionando el tamaño con la necrosis se obtuvo un valor de 0.48 con una p de 0.07 lo que nos habla de una correlación regular, correlacionando el tamaño con la supervivencia se obtuvo un valor de 0.47 con una p de 0.07 lo que nos habla igualmente de una correlación regular finalmente cuando se correlaciono el porcentaje de necrosis con la supervivencia se obtuvo un valor de 0.31 con una p de 0.27 lo que nos habla igualmente de que hay una correlación regular entre estos valores (TABLA 2). Esta baja correlación entre estas diferentes variables puede ser debido a que la muestra es muy pequeña por lo que para obtener valores más altos de correlación se necesitaría tener una muestra de mayor tamaño. En cuanto al tamaño del tumor este varío desde 5 hasta 30 cm.

TABLA 2. CORRELACION ENTRE TAMAÑO, NECROSIS Y SOBREVIDA

NO. DE CASOS	TAMAÑO (CM)	NECROSIS (%)	SOBREVIDA (MESES)
1	6	20	30
2	15	50	18
3	15	60	8
4	10	90	48
5	_____	_____	_____
6	_____	_____	_____
7	30	10	8
8	5	95	25
9	5	100	14
10	15	10	8
11	15	50	10
12	11	10	50
13	12	95	48
14	12	80	70
15	15	80	46
16	28	80	22

CORRELACION TAMAÑO – NECROSIS = 0.48
 $p = 0.07$

CORRELACION TAMAÑO – SOBREVIDA = 0.47
 $p = 0.07$

CORRELACION NECROSIS – SOBREVIDA = 0.31
 $P = 0.27$

VARIEDADES HISTOLOGICAS DE OSTEOSARCOMA OBSERVADAS

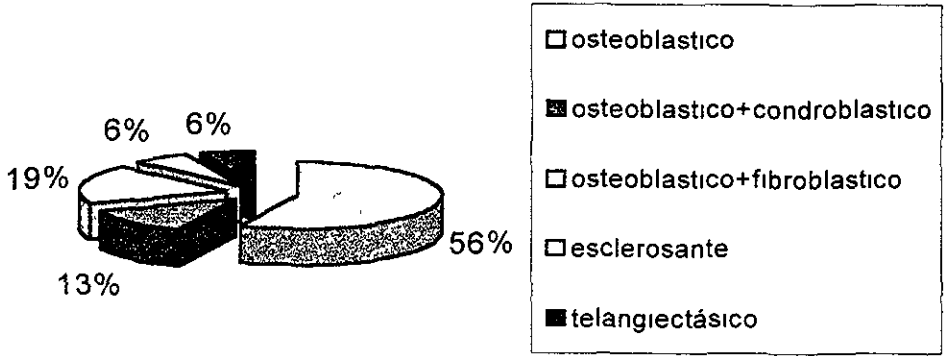


FIGURA 3

POCENTAJE DE NECROSIS ENCONTRADO EN TODOS LOS CASOS

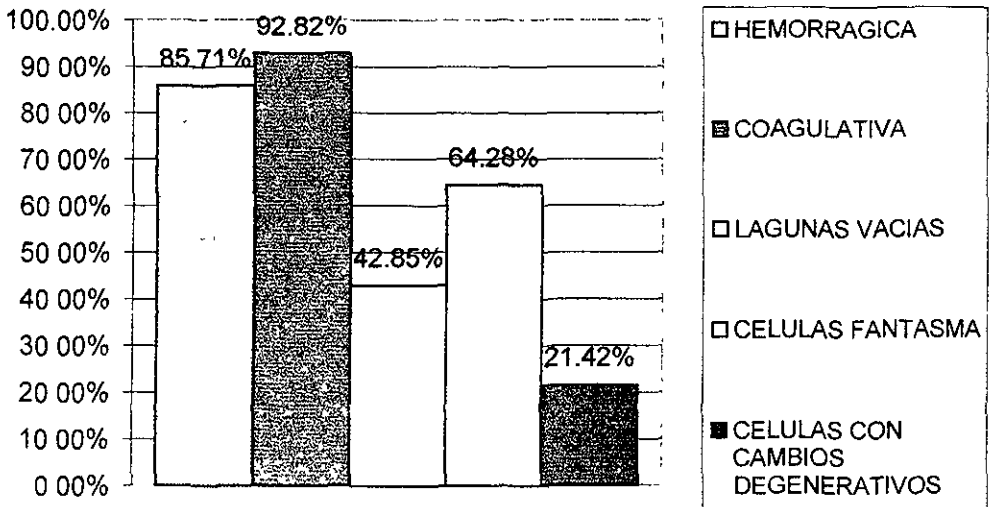


FIGURA 4

PORCENTAJE DE NECROSIS ENCONTRADO EN LA PIEZA POR CASO

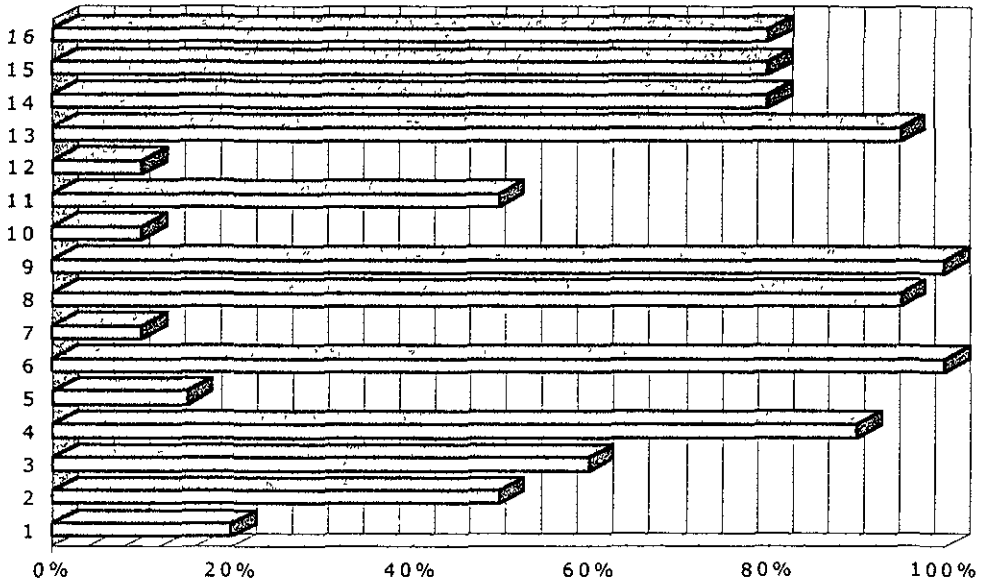


FIGURA 5

COMPARACION ENTRE TAMAÑO DEL TUMOR Y SOBREVIDA

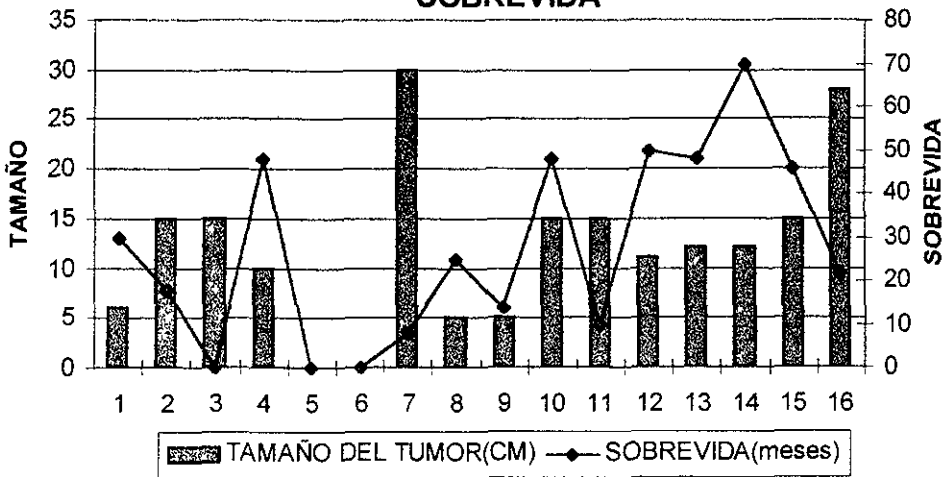


FIGURA 6

COMPARACION ENTRE PORCENTAJE DE NECROSIS Y SOBREVIDA

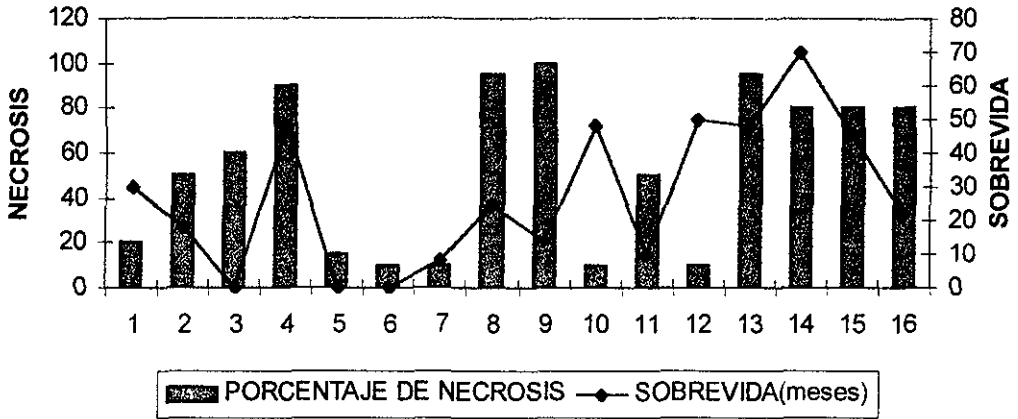


FIGURA 7

ASPECTO MACROSCOPICO OBSERVADO EN ALGUNOS CASOS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 8 SARCOMA
OSTEOGENICO DE TIPO
OSTEOBLASTICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 9 SARCOMA
OSTEOGENICO DE TIPO
TELANGIECTASICO

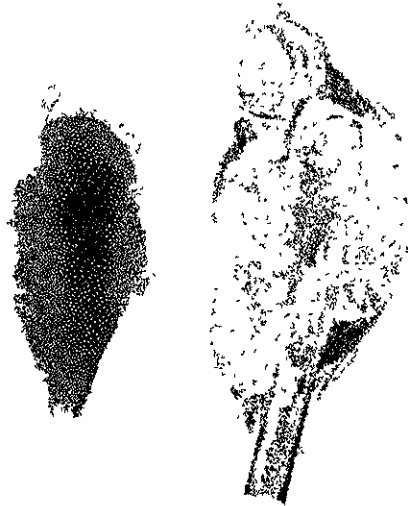


FIGURA 10 ASPECTO
MACROSCOPICO Y
RADIOLOGICO DE UNO
DE LOS CASOS



FIGURA 11. SARCOMA
OSTEOGENICO DE TIPO
CONDROBLASTICO



FIGURA 12 ASPECTO
MACROSCOPICO (EN
FRESCO) DE SARCOMA
OSTEOGENICO QUE
AFECTA LA EPIFISIS
PROXIMAL DE TIBIA

VERIEDADES HISTOLOGICAS DE SARCOMA OSTEOGENICO OBSERVADAS

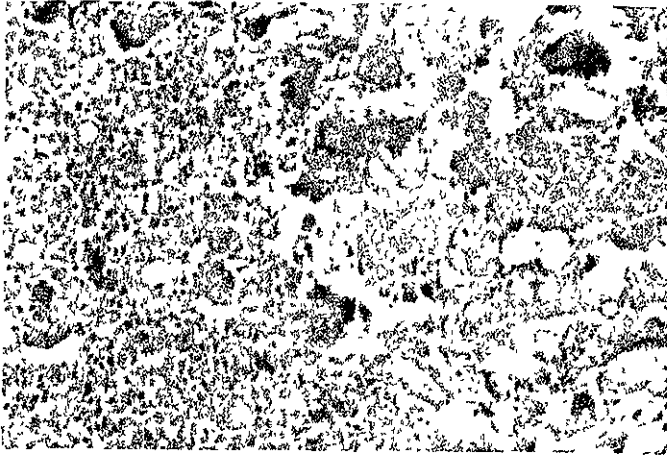


FIGURA 13 SARCOMA OSTEOGENICO DE TIPO OSTEOBLASTICO 10X

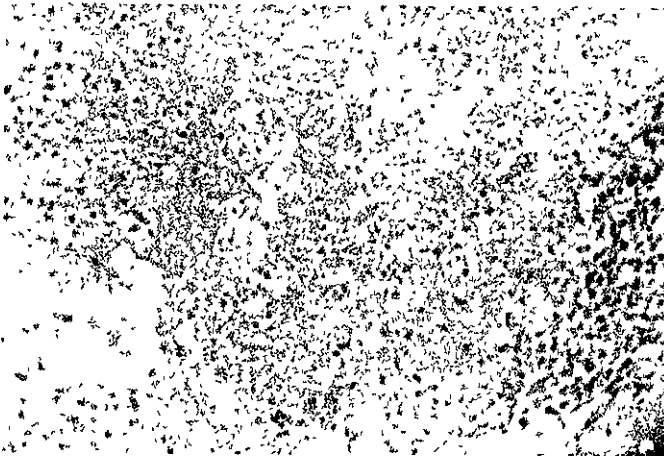


FIGURA 14 SARCOMA OSTEOGENICO DE TIPO CONDRBLASTICO 5X

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



FIGURA 15 SARCOMA OSTEOGENICO DE TIPO TELANGIECTASICO 5X

**TIPOS DE NECROSIS OBSERVADOS Y CAMBIOS EN HUESO NO
NEOPLASICO**

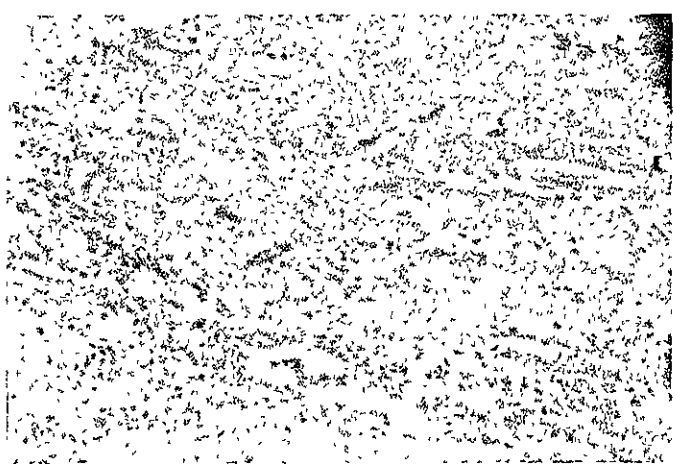


FIGURA 16 NECROSIS COAGULATIVA Y HEMORRAGICA POSTQUIMIOTERAPIA 5X

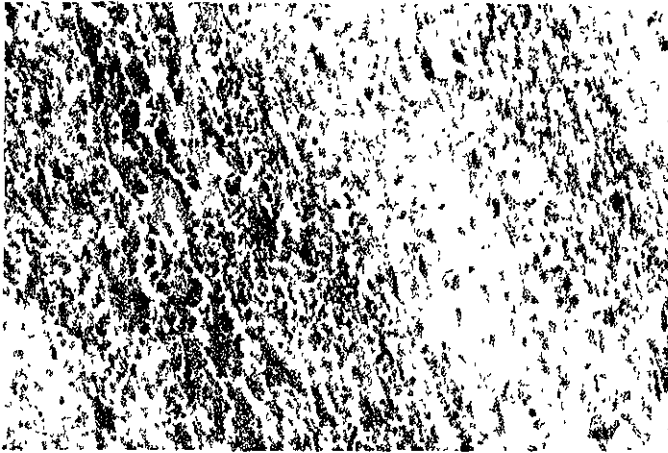
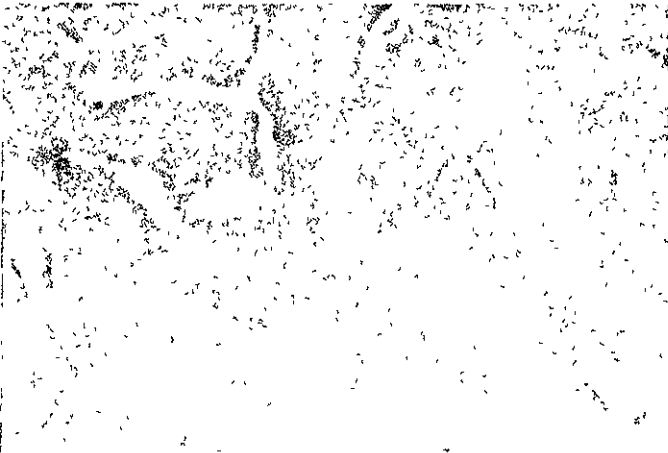


FIGURA 17. NECROSIS HEMORRAGICA POSTQUIMIOTERAPIA 10 X



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 18 NECROSIS DEL TIPO LAGUNAS VACIAS " CELL DROP-OUT" EN LA CUAL
HAY HUESO NECROTICO CON AUSENCIA DE NUCLEOS 10 X

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

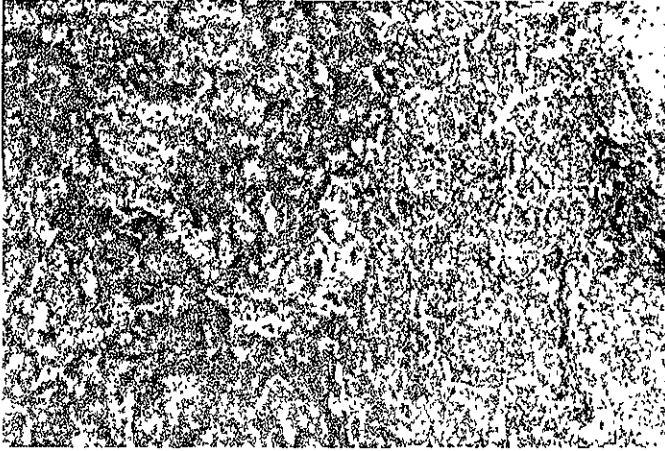


FIGURA 19. TRANSICION ENTRE TUMOR Y HUESO NO NEOPLASICO 10 X

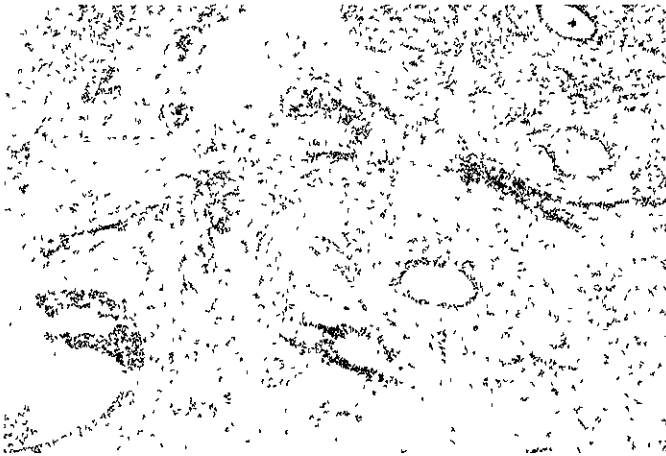


FIGURA 20. VASOS DISPLASICOS POSTQUIMIOTERAPIA OBSERVADO EN UNO DE
LOS CASOS 10 X

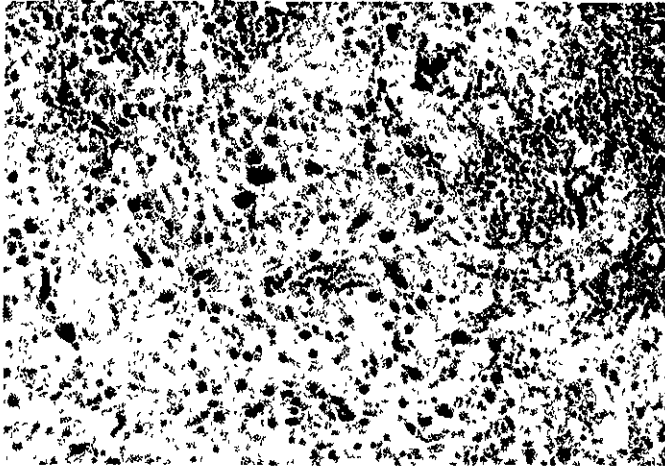


FIGURA 21. ZONAS DE TUMOR VIABLE QUE MUESTRAN CELULAS GRANDES Y PLEOMORFICAS (CAMBIOS DEGENERATIVOS) SECUNDARIAS AL EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA 40 X

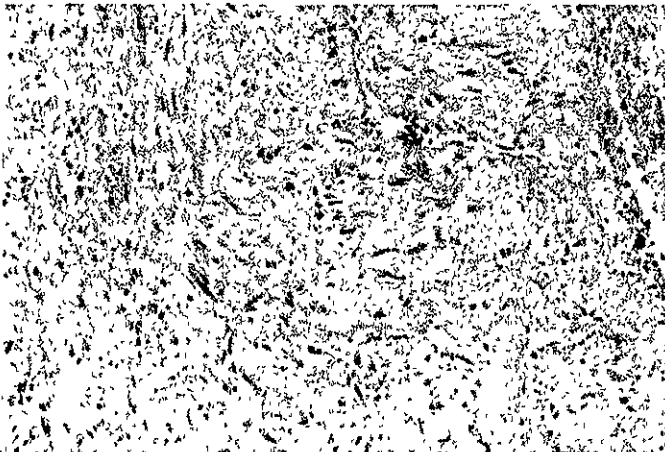


FIGURA 22. TEJIDO DE GRANULACION EN TEJIDOS BLANDOS CERCANOS AL TUMOR 10 X

DISCUSION

- El osteosarcoma es una neoplasia en la cual hemos observado que ha mejorado la sobrevida con el uso de quimioterapia adyuvante, encontrando que el índice de necrosis observado en la pieza es uno de los factores predictivos para la sobrevida más importantes cuando esta es mayor del 80 %.
- En este estudio no se encontró correlación entre el tipo histológico de osteosarcoma, tamaño del tumor, sobrevida, cuando se comparó con el porcentaje de necrosis observado en la pieza quirúrgica después de quimioterapia. Probablemente por el escaso número de casos estudiados.
- Consideramos que deben de utilizarse otros metodos que permitan evaluar de manera más directa la respuesta del tumor a la quimioterapia ya que los ciclos empleados en cada paciente son muy variables y son utilizados en algunos casos de forma empírica y la respuesta se basa únicamente con el control radiológico por lo que nosotros pensamos que se deben emplear otros métodos como la centelleografía ósea con MIBI u otros métodos para medir la quimiorresistencia como la expresión de glicoproteína-p o él usó de medicamentos marcados con fluoresceína que permitan predecir la quimiorresistencia.
- Para evaluar en forma adecuada el porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica es necesario incluir y mapear en forma adecuada la pieza, haciendo hincapié en los sitios en los cuales se podrían presentar recurrencias como son el periostio, cápsula articular, tejidos blandos adyacentes etc.
- Los tipos de necrosis más frecuentemente encontradas fueron: coagulativa, hemorrágica, lagunas vacías, presencia de células fantasma y células con cambios degenerativos “ pleomórficas ” y no se correlacionaron con la variante histológica de osteosarcoma.

CONCLUSIONES

- El índice de necrosis observado en la pieza quirúrgica es el factor predictivo más importante para la supervivencia cuando este rebasa el 80 %
- Cuando se analizaron las siguientes variantes como son tamaño, tipo histológico y supervivencia con el índice de necrosis, hubo poca correlación.
- Deben de utilizarse otras alternativas para evaluar en forma más directa el porcentaje de necrosis observado en la pieza quirúrgica postquimioterapia, así como otros métodos para evaluar en forma más adecuada la quimiorresistencia.
- Se debe de incluir y mapear en forma adecuada la pieza quirúrgica, así como los sitios considerados como " santuarios " ya que en estos sitios se ha observado mayor índice de recurrencia.
- No hubo correlación entre las variantes histológicas de osteosarcoma y los tipos de necrosis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1)** Huvos AC, Rosen G y cols. Primary Osteogenic Sarcoma. Arch Pathol Lab Med 1977; 101:14-18.
- 2)** Rosen G, Caparros B y cols. Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma. Selection of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Based on the Response of the Primary Tumor to Preoperative Chemotherapy. Cancer 1982; 49: 1221-1230.
- 3)** Lange B y Levine AS. Is it Ethical Not To Conduct a Prospectively Controlled Trial of Adjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma. Cancer Treatment Reports 1982; 66(9): 1699-1704.
- 4)** Rosen G y Nirenberg A. Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: An Investigative Method, Not a Recipe. Cancer Treatment Reports 1982;66(9):1688-1698.
- 5)** Aisen AM, Martel W, Braunstein EM y cols. MRI and CT of Primary Bone and Soft-Tissue Tumors. AJR 1986;146:749-756.
- 6)** Link MP, Goorn AM, Miser AW. The Effect of Adjuvant Chemotherapy on Relapse-Free Survival in Patients with Osteosarcoma of the Extremity. N Engl J Med 1986; 314:1600-1606.
- 7)** Raymond AK, Chawla SP, Carrasco H, Ayala AG y cols. Osteosarcoma Chemotherapy Effect: A Prognostic Factor. Seminars in Diagnostic Pathology 1987;4:212-236.

- 8)** Misdorp W, Hart G y cols. An Analysis of Spontaneous and Chemotherapy-Associated Changes in Skeletal Osteosarcomas. *Journal of Pathology* 1988;156:119-128.
- 9)** Winkler K, Beron G y cols. 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.
- 10)** Hochstetter AR. Spontaneous Necrosis in Osteosarcomas. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1990;417:5-8.
- 11)** Bjornsson J, Inwards CY y cols. Prognostic significance of Spontaneous Tumour Necrosis in osteosarcoma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992;423:195-199.
- 12)** Meyers PA, Heller G, Healey G y cols. Chemotherapy for Nonmetastatic osteogenic Sarcoma: The Memorial Sloan Kettering Experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5-15.
- 13)** Bacci G, Picci P, Ferrari S y cols. Primary Chemotherapy and Delayed Surgery for Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremities. *Cancer* 1993; 72:3227-3238.
- 14)** Aileen M, Davis RS, Goodwin P. Prognostic Factors in osteosarcoma: A critical Review. *J Clin Oncol* 1991;12:423-431.
- 15)** Picci P, Sangiorgi L y cols. Relationship of Chemotherapy-Induced Necrosis and Surgical Margins to Local Recurrence in Osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2699-2705.

- 16)** Souhami RL, Craft WA y cols. Randomised Trial of Two Regimens of Chemotherapy in Operable Osteosarcoma: A Study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997;350(9082): 911-917.
- 17)** Trambas CM, Muller HK, Woods GM. P-Glycoprotein Mediated Multidrug Resistance and its Implications for Pathology. *Pathology* 1997;29:122-130.
- 18)** Radig K, Schneider SR, Haeckel C. p53 Gene Mutations in Osteosarcomas of Low-Grade Malignancy. *Hum Pathol* 1998;29:1310-1316.
- 19)** Weyl BAM, Stein ME, Kuten A y cols. Postsurgical Etoposide-Ifosfamide Regimen in Poor-Risk Nonmetastatic Osteogenic Sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1998;21(1):72-74.
- 20)** Kusuzaki K, Takeshita H., Murata H. y cols. Relation Between Cellular Doxorubicin Binding Ability to Nuclear DNA and Histologic Response to Preoperative Chemotherapy in Patients with Osteosarcoma. *Cancer* 1998;82 2343-2349.
- 21)** Lang P, Wendland MF, Saeed M y cols. Osteogenic Sarcoma: Noninvasive in Vivo Assesment of Tumor Necrosis with Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology* 1998; 206:227-235.
- 22)** Tarkkanen M, Bohling T, Gamberi G y cols. Comparative Genomic Hybridization of Low-Grade Central Osteosarcoma. *Mod Pathol* 1998; 11(5):421-426.
- 23)** Peabody TD, Parker GC, Simon MA. Evaluation and Staging of Musculoskeletal Neoplasm. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80-A(8):1204-1218

- 24)** Bladini N, Scotlandi K y cols. P-glycoprotein Expression in osteosarcoma: A Basis for Risk-Adapted Adjuvant Chemotherapy Journal of Orthopaedic research. 1999;17(5):629-632.

ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

- No. De Caso:

- Necrosis _____ %

- Tipos de Necrosis

- Hemorrágica:	Presente	Ausente
- Coagulativa:	Presente	Ausente
- Laguna vacías "cell-drop-out"	Presente	Ausente
- Células Fantasma:	Presentes	Ausentes
- Otros cambios secundarios al tratamiento:	Presentes	Ausentes

Describir cuales _____

- Cambios Degenerativos: Si No

Describir cuales _____

- Localización: Diafisiaria Metafisiaria Epifisiaria

- Tamaño del tumor _____ cm.

- Alteraciones histológicas encontradas en el hueso no neoplásico

-Con cambios ¿Cuáles?

No se observaron cambios: