



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FRECUENCIA DE ABSCESOS PERIRRECTALES EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS MALIGNOS QUE HAYAN
RECIBIDO QUIMIOTERAPIA CON IFOSFAMIDA COMO
PARTE DE SU TRATAMIENTO.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A :
PATRICIO NAHÚM BATISTA GAXIOLA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ROBERTO RIVERA LUNA**



México. D.F.

2008



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.

Frecuencia de abscesos perirectales en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos que hayan recibido quimioterapia con ifosfamida como parte de su tratamiento.

Dr. José N. Reynes Manzur.
Director de Enseñanza.

Dra. Mirella Vázquez Rivera.
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.

Dr. Roberto Rivera Luna.
Profesor Titular del Curso de Oncología Pediátrica.
Tutor de Tesis.

Frecuencia de abscesos perirrectales en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos que hayan recibido quimioterapia con ifosfamida como parte de su tratamiento.

Patricio Nahúm Batista Gaxiola*, Rocío Cárdenas Cardos **, Roberto Rivera Luna***, Pedro Gutiérrez Castellón ****

*Residente de Oncología, ** Jefe del Depto. de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría, *** Subdirector General de Investigación de Instituto Nacional de Pediatría, **** Jefe del Depto. De Metodología de la Investigación.

RESUMEN

Justificación: En el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría se ha observado un incremento en la frecuencia de presentación de abscesos perirrectales desde la introducción de la Ifosfamida en los protocolos de tratamiento, debido a la falta de información al respecto en la literatura internacional y en nuestro Instituto, se consideró importante realizar un estudio para determinar la frecuencia de presentación de abscesos perirrectales en los pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos tratados con Ifosfamida.

Objetivos: Los objetivos de este estudio son describir la frecuencia con que se presentan los abscesos perirrectales en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos y evaluar la importancia del tipo de quimioterapia sobre la frecuencia de abscesos perirrectales en estos pacientes.

Material y métodos: Se revisarán los expedientes de pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos, atendidos en el departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre 1995 y 1999, que hayan recibido quimioterapia como parte de su tratamiento, se excluirán del estudio pacientes que presentaron patologías de base que pudieran condicionar presentación de abscesos perirrectales, así como pacientes que presentaron secuelas secundarias a abscesos perirrectales. Los pacientes serán divididos en 2 grupos, el primero incluirá a pacientes que no recibieron ifosfamida como parte de su tratamiento y el segundo a pacientes que si la hayan recibido. Se determinará la incidencia de abscesos perirrectales en ambos grupos, se analizarán además la presencia de mielosupresión y las dosis acumuladas de cada una de las drogas antineoplásicas utilizadas en cada paciente al momento

de presentarse el absceso perirrectal. Se calculará el riesgo relativo para la presentación de los mismos en el grupo de pacientes que reciben ifosfamida, utilizando como control al grupo que no la recibe, para determinar si la utilización de ifosfamida es un factor independiente en la etiología de los abscesos perirrectales se realizará análisis multivarianza entre las diferentes variables.

ANTECEDENTES

Los abscesos perirrectales son poco frecuentes en pacientes pediátricos, la cuarta parte de estos se presenta en pacientes con enfermedades crónicas subyacentes incluidas enfermedades neoplásicas, la mayoría de las cuales corresponden a leucemias agudas y crónicas (1-4), la frecuencia de abscesos perirrectales en estos pacientes es de 5.1 a 7.9% (5 –7). El día 30 de Julio de 2006 a las 18:40hrs se revisaron las siguientes páginas de internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <http://www.edumed.imss.gob.mx>, <http://www.scielo.org>, <http://www.imbiomed.com.mx>, con las palabras clave: *perirectal abscess*, *ifosfamide*, *childhood cancer*, *neutropenia*, limitando la búsqueda en *clinical queries* a artículos de diagnóstico, sólo humanos y niños de 0 a 18 años, con los siguientes resultados: en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (PubMed) para *perirectal abscess* 49 registros, para *ifosfamide* 1,135 registros, para *childhood cancer* 18,167 y para *neutropenia* 4,796; en <http://www.edumed.imss.gob.mx> (ovid) se obtuvieron con *perirectal abscess* 120 registros, con *ifosfamide* 3,334 registros, con *childhood cancer* 2,126 registros y con *neutropenia* 17,904 registros; en <http://www.scielo.org> se obtuvieron con *perirectal abscess* 1 registro, con *ifosfamide* 0 registros, con *childhood cancer* 0 registros y con *neutropenia* 23 registros; en <http://www.imbiomed.com.mx> se obtuvieron con *perirectal abscess* 0 registros, con *ifosfamide* 0 registros, con *childhood cancer* 0 registros, con *neutropenia* 30 registros; en cada uno de los sitios mencionados al cruzar las palabras clave *perirectal abscess* AND *ifosfamide* AND *childhood cancer* AND *neutropenia* se obtuvieron cero registros, ante la ausencia de información documentada sobre la incidencia de abscesos perirrectales en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos, se justifica la elaboración de la tesis. En cuanto a los pacientes con tumores sólidos sólo encontramos un reporte en la literatura internacional, que refiere una frecuencia de abscesos perirrectales en pacientes con tumores sólidos malignos, siendo esta de 31% (4). El principal factor de riesgo para el desarrollo de abscesos perirrectales en pacientes bajo tratamiento para enfermedades neoplásicas es la presencia de neutropenia severa con una cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500/mm³ (3 –4). La presencia de absceso perirrectal debe sospecharse en pacientes neutropénicos con fiebre sin presencia de foco infeccioso evidente o en aquellos pacientes

que persisten con fiebre a pesar de la corrección de la cuenta de neutrófilos (8). Los datos clínicos que orientan a sospechar la presencia de un absceso perirrectal son: el dolor local, presente hasta en un 98.9% de los casos, pudiendo acompañarse de retención urinaria; en la exploración física se pueden encontrar datos sugestivos de abscesos (induración, dolor a la palpación, fluctuación) en 94.6% de los casos (7 –9). Los agentes bacterianos mas frecuentemente aislados en abscesos perirrectales de pacientes pediátricos en general son anaerobios en 54% de los casos (Bacteroides sp, cocos Gram positivos, Fusobacterium sp y Clostridium sp), en el 14% de los casos son aerobios (E. coli, S. aureus, estreptococos beta hemolíticos del grupo A y Pseudomonas) en el resto de los casos los cultivos son mixtos (10). Entre los pacientes con neutropenia severa y leucemia la presencia de sepsis de origen anorrectal es una de las principales causas de mortalidad (se presentan defunciones hasta en el 20% de los pacientes con abscesos perirrectales) (11). El tratamiento de los abscesos perirrectales incluye el manejo con antibióticos y el drenaje quirúrgico si este no se presenta de manera espontánea. Es indispensable tener un alto índice de sospecha sobre la presencia de abscesos perirrectales en pacientes bajo tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia, tratando de descartar el diagnóstico en cualquier paciente que presente sintomatología sugestiva, para el abordaje diagnóstico es importante una adecuada exploración física y la realización de estudios de imagen como el Ultrasonido de región perineal. Una vez establecido el diagnóstico el tratamiento debe implementarse de manera inmediata, para tratar de evitar complicaciones. En el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría se ha observado un incremento en la frecuencia de abscesos perirrectales que ha coincidido con la introducción de esquemas de quimioterapia que incluyen ifosfamida (comunicación personal del Dr. Rivera Luna). Se desconoce hasta el momento el mecanismo por el cual se produce el incremento en la presentación de abscesos perirrectales, pudiendo considerarse hasta el momento que los factores más importantes son la mielosupresión producida por la ifosfamida y la toxicidad a nivel de mucosas. La ifosfamida es un alquilante de la familia de las oxazafosforinas (12 –15), debe ser metabolizada a nivel hepático por enzimas específicas del citocromo P450, para transformarse en metabolitos activos (mostaza de ifosforamida y

acroleína) e inactivos (compuestos decloroetilados y carboxilados) su biodisponibilidad es del 95% cuando se administra por vía oral, tiene un volumen de distribución de 37 a 49 litros, su fijación a proteínas plasmáticas es mínima, su vida media es de 4 a 15 horas dependiendo de la dosis, el 20% de la droga se elimina por vía renal sin cambios y la excreción biliar es mínima, la depuración total en niños varía de 50 a 130ml/min/m². La ifosfamida utilizada a altas dosis tiene mayor actividad antitumoral que la ciclofosfamida (la dosis máxima de ifosfamida tolerada es 3 a 4 veces mayor que la dosis equitóxica de ciclofosfamida), por lo que esta última está siendo desplazada por la primera en el manejo de tumores sólidos, principalmente en protocolos de segunda línea o en tumores de alto riesgo (12, 13, 16 –19, 24 –27, 35, 43, 50 –71), se utiliza con poca frecuencia en leucemias (12, 24, 32, 43, 54).

La ifosfamida se utiliza en estudios clínicos desde los años 70, sin embargo su utilización clínica se vio retrasada hasta principios de los 80's por la presencia de complicaciones secundarias a su administración, entre las cuales se encuentran náuseas, vómitos, cardiotoxicidad con datos de insuficiencia cardíaca, acidosis tubular renal, alteraciones en la concentración de la orina, síndrome de Fanconi renal, cistitis hemorrágica, alopecia, mielosupresión, neurotoxicidad, neumonitis intersticial, disfunción hepática transitoria y disfunción gonadal, siendo los más importantes por limitar la dosis máxima utilizable la cistitis hemorrágica y la mielosupresión (16 – 42). Para evitar los efectos tóxicos se toman diversas medidas como la administración en dosis fraccionadas en 3 a 5 días, con lo que disminuyen la frecuencia de neurotoxicidad, cistitis hemorrágica y nefrotoxicidad (12 –16). Otras medidas tomadas para minimizar la toxicidad a nivel de vejiga son la administración de 2-mercaptoetano sulfonato de sodio (mesna), alcalinización de la orina, hiperhidratación y vaciado frecuente de la vejiga (12, 43 –47); para el manejo de la mielosupresión se utilizan factores estimulantes de colonias (12, 17, 36, 40, 48, 49).

JUSTIFICACIÓN

Debido a la falta de información sobre la frecuencia de abscesos perirrectales en pacientes con tumores sólidos y en pacientes que reciben ifosfamida, tanto a nivel internacional como en nuestro Instituto, consideramos importante la realización de un estudio para determinar la frecuencia con que se presenta esta complicación en estos pacientes.

OBJETIVOS

1. Describir la frecuencia de abscesos perirrectales en niños con tumores sólidos malignos.
2. Evaluar la importancia del tipo de quimioterapia sobre la frecuencia de abscesos perirrectales en niños con tumores sólidos malignos

HIPÓTESIS

1. La frecuencia de presentación de abscesos perirrectales en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos en el Instituto Nacional de Pediatría es igual a la reportada en la literatura internacional
2. La frecuencia de presentación de abscesos perirrectales en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos es mayor entre quienes recibieron ifosfamida como parte de su tratamiento, comparada con pacientes que no la reciben.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Estudio observacional, comparativo, retrolectivo y transversal

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo

Se incluyeron todos los niños con tumores sólidos malignos, atendidos en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre 1995 y 1999, que recibieron quimioterapia como parte de su tratamiento. Se estudiaron únicamente pacientes que ingresaron de 1995 a 1999, dado que antes de 1995 no se utilizaba ifosfamida como parte de los esquemas de quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión

1. Edad < 18 años.
2. Cualquier género.
3. Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor sólido maligno (Ver definiciones operacionales).
4. Pacientes que hayan recibido ifosfamida como parte del tratamiento.

Criterios de exclusión

1. Patologías de base que *per se* puedan condicionar abscesos perirrectales (por ejemplo pacientes con antecedente de malformaciones anorrectales, pacientes con tumores que se originen en recto).
2. Maniobras que puedan condicionar aparición de abscesos perirrectales (Radioterapia en región perineal).
3. Pacientes que presenten secuelas posteriores a un evento de absceso perirrectal.
4. Pacientes que no recibieron ifosfamida como parte de su tratamiento.

Descripción del método

Se revisaron los expedientes de los pacientes del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 01 de Enero de 1995 al 31 de Diciembre de 1999, que recibieron quimioterapia como parte de su tratamiento. Se dividió a los pacientes en 2 grupos, el primer grupo incluyó a pacientes que recibieron quimioterapia sin incluir ifosfamida en su esquema de tratamiento; el segundo grupo incluyó pacientes que recibieron

ifosfamida como parte de su tratamiento. Se determinó la presencia de abscesos perirrectales y la presencia de mielosupresión determinando el grado de la misma para cada uno de los componentes principales de la biometría hemática (hemoglobina, plaquetas, leucocitos totales y cuenta absoluta de neutrófilos – ver apéndice 1) al momento de presentación del absceso perirrectal. En cada grupo de pacientes se determinaron las drogas que recibió cada paciente y las dosis acumuladas de cada una de ellas al momento de presentarse los abscesos perirrectales.

Variables de impacto primario

Son aquellas que puedan ser consideradas la causa de la presentación de abscesos perirrectales:

1. Dosis acumulada de agentes quimioterapéuticos.
2. Cuenta absoluta de neutrófilos al momento de presentarse el absceso perirrectal.

Definiciones operacionales:

- a. **Absceso perirrectal:** Colección de material purulento en región perirrectal, detectado a través de la exploración física por la presencia de dolor, eritema, tumefacción en región perineal, confirmándose la presencia de la colección por medio de ultrasonido de región perineal, en el que se encuentren imágenes sugestivas de colección de líquido perirrectal o por la salida de material purulento a través de la región perianal o a través del ano.
- b. **Dosis acumulada de medicamentos:** Dosis ponderal calculada en mg por m² o por kg, que corresponde a la suma de la dosis de cada ciclo de quimioterapia que haya recibido el paciente.
- c. **Mielosupresión:** Presencia de depleción de precursores celulares hematopoyéticos, diagnosticados a través de alteraciones en la biometría hemática, caracterizados por la presencia de plaquetopenia (recuento de plaquetas menor a 75,000/mm³), anemia (concentración de hemoglobina menor 10g/dl), leucopenia (cifra de leucocitos menor a 4,000/mm³),

neutropenia (cuenta absoluta de neutrófilos menor a 2,000/mm³) (71). Para la descripción de la clasificación por grados de la mielotoxicidad ver apéndice 2.

- d. **Tumor sólido:** Neoplasias originadas en tejidos no hematopoyéticos, en pediatría se originan generalmente de tejido mesenquimatoso. Ejemplos: Sarcomas de partes blandas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó análisis descriptivo de la información recolectada para grupos de edad, género, drogas administradas, así como la dosis mínima y máxima aplicada de cada una de ellas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que se trata de un estudio retrolectivo y la información se coleccionará a través de la revisión de los expedientes clínicos, sin modificar de manera alguna el tratamiento que recibirán los pacientes, no se considera necesaria la elaboración de una carta de consentimiento informado, sin embargo el investigador principal se compromete a salvaguardar la confidencialidad y el anonimato de los pacientes cuyos expedientes se han revisado.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 321 pacientes con tumores sólidos malignos, un paciente fue excluido del estudio por haber recibido radioterapia en región perineal.

La edad promedio de los pacientes fue de 76.58 meses con un rango de cero a 212 meses. En cuanto a la distribución de los pacientes por género el 52.7% fueron hombres y el 47.8% mujeres, ver. Figura 1. El peso promedio de los pacientes fue de 22,714g variando desde 1,800g hasta 67,500g. En lo que se refiere a los diagnósticos histopatológicos de los tumores, se incluyeron pacientes con rhabdomyosarcoma, sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, tumores de células germinales, tumor de Wilms, retinoblastoma, hepatoblastoma, tumores de sistema nervioso central y otros tumores, la frecuencia de cada uno de los diagnósticos se muestra en la Figura 2. Con respecto a los medicamentos empleados, se utilizaron un total de 22 drogas distintas, en diversas combinaciones, habiéndose administrado un total de 2,429 cursos de quimioterapia, con un promedio de 7.59 cursos por paciente, variando desde uno hasta 26 cursos de quimioterapia, los medicamentos utilizados se muestran en el cuadro 1, indicando el número de pacientes a los que se administró cada una y la dosis mínima y máxima administrada de cada una de las mismas. En cuanto a la toxicidad hematológica se recolectaron los datos de la última biometría hemática reportada al terminar el tratamiento con quimioterapia, encontrando información disponible para 318 de los 320 pacientes, con los siguientes resultados: en cuanto a la anemia 48 pacientes (15%) presentaron anemia grado 0, 204 (64%) anemia grado I, 53 (16.6%) anemia grado II, 8 (2.5%) anemia grado III, 5 (1.5%) anemia grado IV; con respecto a la leucopenia 202 pacientes (63.5%) presentaron leucopenia grado 0, 52 (16.3%) presentaron leucopenia grado I, 33 (10.3%) presentaron leucopenia grado II, 16 (5%) presentaron leucopenia grado III, y 15 (4.7%) presentaron leucopenia grado IV; sobre la neutropenia 194 (61%) presentaron neutropenia grado 0, 37 (11.6%) presentaron neutropenia grado I, 48 (15%) neutropenia grado II, 21(6.6%) neutropenia grado III y 18 (5.7%) neutropenia

grado IV; finalmente en cuanto a la trombocitopenia 251 (79%) presentaron trombocitopenia grado 0, 27 (8.5%) presentaron trombocitopenia grado I; 9 (2.8%) presentaron trombocitopenia grado II, 10 (3.1%) presentaron trombocitopenia grado III y 20 (6.3%) presentaron trombocitopenia grado IV. ver los cuadros 2 al 5. No se encontraron casos de abscesos perirrectales.

DISCUSION:

En esta revisión sólo se encontró un paciente en quien se confirmó por ultrasonido la presencia de absceso perirrectal, este recibió radioterapia en región perineal antes de presentar el absceso (motivo por el que fue excluido del estudio) y no recibió ifosfamida como parte de su tratamiento. Debido a que no se detectaron más casos de absceso perirrectal, no fue posible realizar análisis estadístico para valorar la incidencia de abscesos perirrectales, ni el riesgo relativo para la presentación de los mismos y se optó por realizar un análisis descriptivo de la información recolectada

Llama la atención la alta frecuencia de presentación de retinoblastoma, que se ubica como el tumor sólido maligno más frecuente en esta revisión, por delante de los tumores de sistema nervioso central y de los tumores renales, esto se puede explicar por el hecho de que se excluyeron del estudio neoplasias hematológicas y a que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia de tercer nivel.

Otro hallazgo interesante es la baja frecuencia de toxicidad hematológica severa (grados III y IV) reportada, lo que puede deberse a que se revisaron las biometrías correspondientes a la valoración previa a la administración de la última dosis de quimioterapia en la mayoría de los casos.

CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos por la revisión de los expedientes clínicos contrastan con la información reportada a nivel internacional donde se refiere una incidencia de abscesos perirrectales en pacientes pediátricos con neoplasias malignas y con las observaciones en el servicio de Oncología que motivaron la realización de este estudio. Es recomendable la realización de un estudio prolectivo para corroborar nuestros resultados, ya que la falta de concordancia de los resultados es probablemente resultado de una captura inadecuada de la información clínica.

Figura 1.

DISTRIBUCION POR GENERO

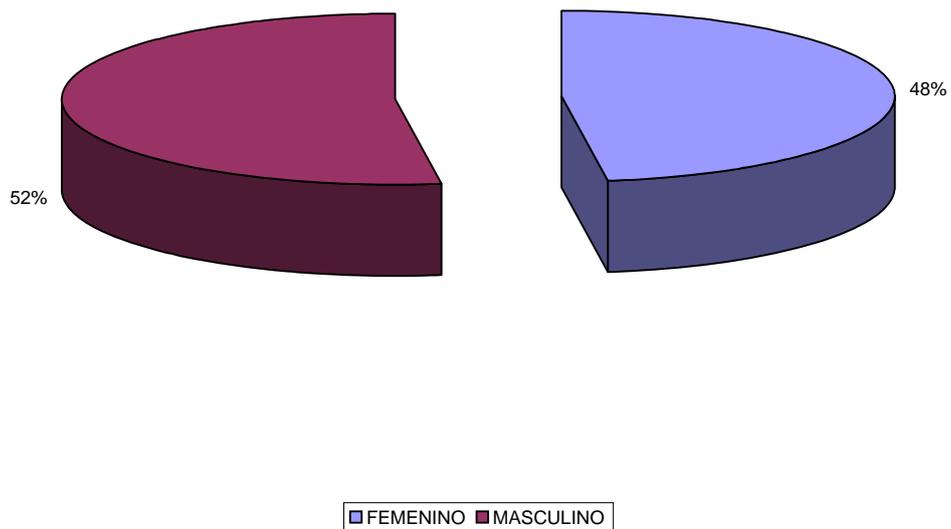
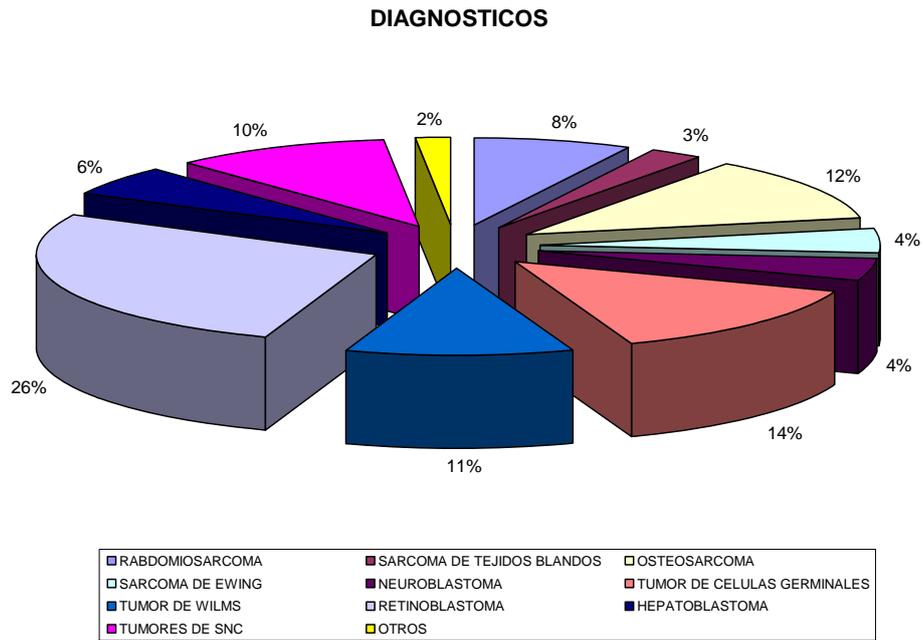


Figura 2



CUADRO 1

Cuadro No. 1
Fármacos Utilizados

FÁRMACO	No. PACIENTES*	DOSIS MÍNIMA**	DOSIS MÁXIMA***
Ifosfamida	54	1,800mgm2	67,500mgm2
Ciclofosfamida	130	50mgm2	7,200mgm2
Vincristina	117	2mgm2	62mgm2
Actinomicina D	73	0.04mgm2	9.46mgm2
Adriamicina	117	35mgm2	635mgm2
Etopósido	184	100mgm2	12,000mgm2
Tenipósido	15	450mgm2	2,400mgm2
Hidroxiurea	1	3,000mgm3	3,000mgm2
CCNU	19	80mgm2	1.080mgm2
BCNU	3	120mgm2	1,200mgm2
Cisplatino	161	80mgm2	1,500mgm2
Carboplatino	115	300mgm3	4,500mgm2
Bleomicina	21	30mgm2	180mgm2
5-fluorouracilo	17	600mgm2	4,200mgm2
Procarbazina	8	200mgm2	9,000mgm2
Dacarbazina	4	1,100mgm2	5,000mgm2
Vinblastina	18	6mgm2	40mgm2
Taxol	7	360mgm2	2,160mgm2
Metotrexate	1	72,000mgm2	72,000mgm2
Interferón	7	5,000,000 UI/m2	390,000,000 UI/m2
6 Mercaptopurina	1	240mgm2	240mgm2
Prednisona	1	4,000mgm2	4,000mgm2

Fuente: Expedientes del Instituto Nacional de Pediatría.
*Número de pacientes que recibieron el fármaco. **Dosis mínima administrada.
*** Dosis máxima administrada.

Fármacos utilizados en el tratamiento de tumores sólidos malignos, número de pacientes que recibió el fármaco y las dosis acumuladas mínima y máxima administradas a los pacientes.

CUADRO 2

Cuadro 2
Toxicidad hematológica: Anemia

Grado de toxicidad	Número de Pacientes
0	48
I	204
II	53
III	8
IV	5

Fuente: Expedientes del Instituto Nacional de Pediatría

Grado de anemia, según la clasificación de la OMS para valorar la toxicidad hematológica de los agentes quimioterapéuticos.

CUADRO 3

Cuadro 3
Toxicidad hematológica: Leucopenia

Grado de toxicidad	Número de Pacientes
0	202
I	52
II	33
III	16
IV	15

Fuente: Expedientes del Instituto Nacional de Pediatría

Grado de leucopenia, según la clasificación de la OMS para valorar la toxicidad hematológica de los agentes quimioterapéuticos.

CUADRO 4

Cuadro 4
Toxicidad hematológica: Neutropenia

Grado de toxicidad	Número de Pacientes
0	194
I	37
II	48
III	21
IV	18

Fuente: Expedientes del Instituto
Nacional de Pediatría

Grado de neutropenia, según la clasificación de la OMS para valorar la toxicidad hematológica de los agentes quimioterapéuticos.

CUADRO 5

Cuadro 5
Toxicidad hematológica: Trombocitopenia

Grado de toxicidad	Número de Pacientes
0	251
I	27
II	9
III	10
IV	20

Fuente: Expedientes del Instituto
Nacional de Pediatría

Grado de trombocitopenia, según la clasificación de la OMS para valorar la toxicidad hematológica de los agentes quimioterapéuticos.

Apéndice 1. Formato de recolección de datos:

Frecuencia de abscesos perirrectales en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos que hayan recibido quimioterapia con Ifosfamida como parte de su tratamiento.

DATOS GENERALES:

Nombre: _____

Registro:

Edad (en meses):

Sexo: 0= Masculino 1= Femenino.

Peso al diagnóstico (en gramos):

Diagnóstico (1=Rabdo, 2=Sarcoma de tejidos blandos no rabdo

3= Osteosarcoma, 4=Ewing, 5=Neuroblastoma, 6=T.Cel. germinales, 7=Wilms,

8= Retinoblastoma, 9= Hepatoblastoma, 10= Tumores de SNC, 11= Otros).

Esquema de quimioterapia: _____

_____.

DOSIS DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS:

Medicamento	Dosis ponderal por curso	Dosis acumulada al presentar el absceso	Dosis acumulada al terminar la quimioterapia
0= Ifosfamida.			
1= Ciclofosfamida.			
2= Vincristina.			
3= Actinomicina D.			
4= Adriamicina.			
5= Etopósido.			
6= Tenipósido.			
7= Hidroxiurea.			
8= Lomustina.			
9= Carmustina.			
10= Cisplatino.			
11= Carboplatino.			
12= Bleomicina			
13= 5-Fluorouracilo.			
14= Procarbazina.			
15= Dacarbazina.			
16= Otros.			

Número de cursos de quimioterapia administrados
al momento de presentar absceso perirrectal:

Causa de la suspensión de administración de la quimioterapia:

- 0= Cese electivo del tratamiento.
- 1= Falla terapéutica.
- 2= Defunción del paciente.
- 3= Continua en tratamiento.
- 4= Abandono del tratamiento.
- 5= Traslado.

Presencia de absceso perirrectal: 0= Sí. 1= No.

Confirmación del diagnóstico: 0= Sí. 1= No.

Por ultrasonido: 0= Sí. 1= No.

Por evidencia clínica:

0= Presencia de absceso perianal. 1= Por salida de material purulento a través del ano. 2= No.

ALTERACIONES HEMATOPOYÉTICAS:

Hemoglobina (g/dl):

Grado de anemia: (Grado 0– 4).

Plaquetas (miles/mm³):

Grado de plaquetopenia: (Grado 0- 4).

Leucocitos (miles/mm³):

Grado de leucopenia: (Grado 0- 4).

Neutrófilos (miles/mm³):

Grado de Neutropenia: (Grado 0- 4).

Radioterapia: 0= Sí. 1= No.

Perineal: 0= Sí. 1= No.

Anexo al apéndice

Clasificación de la toxicidad hematológica aguda y subaguda OMS.

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
Hemoglobina (g/dl)	Normal.	>10.0	8.0 – 10.0	6.5 – 7.9	<6.5
Leucocitos (miles/ml)	>4.0	3.0 – 3.9	2.0 – 2.9	1.0 – 1.9	< 1.0
Granulocitos (miles/ml)	>2.0	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 – 0.9	<0.5
Plaquetas (miles/ml)	Normal.	>75	50 – 74.9	25 – 49.9	<25
Hemorragia	Ausente.	Moderada, no transfusiones.	Abundante, transfusión de 1-2 unidades por episodio.	Abundante, transfusión de 3-4 unidades por episodio.	Masiva, transfusión de 4 o más unidades por episodio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KRIEGER RW, Chusid MJ: perirectal abscess in childhood. A review of 29 cases. *Am J Dis Child* 1979 Apr; 133 (4): 411 –412.
2. ARDITI M, Yogev R: Perirectal abscess in infants and children: report of 52 cases and review of literature. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9 (6): 411 –415.
3. ANGEL C, Patrick CC, Lobe T, Rao B, Pui CH: Management of anorectic/perineal infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in children with malignant diseases. *J Pediatr Surg* 1991 Apr; 26 (4): 487 –493.
4. MERRILL JM, Brereton HD, Kent CH, Johnson RE: Anorectal disease in patients with non-hematological malignancy. *Lancet* 1976 May 22; 1 (7669): 1105 –1107.
5. WANG QN, Qiu ZD: Infection in acute leukemia: an analysis of 433 episodes. *Rev Infect Dis* 1989 Nov –Dec; Suppl 7: S1613 –1620.
6. BUYUKASIK Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Altundag OO, Ozdemir O, Dundar S: Perineal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. *Dis Colon Rectum* 1998 Jan; 41 (1): 81 –85.
7. BARNES SG, Sattler FR, Ballard JO: Perirectal infections in acute leukemia. Improved survival after incision and debridement. *Ann Int Med* 1984 Apr; 100 (4): 515 –518.
8. TALBOT GH, Provenher M, Casileth PA: Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1988 Jan; 148 (1): 129 –135.
9. MARCUS RH, Stine RJ, Cohen MA: Perirectal abscess. *Ann Emerg Med* 1995 May; 25 (5): 597 – 603.
10. BROOK I, Martin WJ: Aerobic and anaerobic bacteriology of parietal abscess in children. *Pediatrics* 1980 Aug; 66 (2): 282 –284.
11. GEWAL H, Guillem JG, Quan SH, Enker WE, Cohen AM: Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs. Nonoperative management. *Dis Colon Rectum* 1984 Nov; 37 (11): 1095 –1099.
12. BALIS FM, Holcenberg JS, Poplack DG: General Principles of Chemotherapy, en: Pizzo PA, Poplack DG: Principles and Practice of

Pediatric Oncology, Tercera edición, editorial Lippincott –Raven, Filadelfia – Nueva York, pp. 223 –231.

13. SOLIMANDO DA, Bressler LR, Kintzel PE, Geraci MC: Alphabetical listing of drugs, en Solimando DA, Bressler LR, Kintzel PE, Graci MC: Drug information handbook for oncology, edición 1999 – 2000, editorial Lexi-comp/ American Pharmaceutical Association, Cleveland (Ohio), pp. 297 – 299.
14. JOUNAIDI Y, Hecht JE, Waxman DJ: Retroviral transfer of human cytochrome P450 genes of oxazaphosphorine-based cancer gene therapy. *Cancer Res* 1998 Oct 1; 58 (19): 4391 –4401.
15. KARLE P, Muller P, Renz R, Jesnowski R, Saller R, von Rombs K, Nizze H, Liebe S, Gunzburg WH, Salmons B, Lohr M: Intratumoral injection of encapsulated cells producing an oxazaphosphorine activating cytochrome P450 for targeted chemotherapy. *Adv Exp Med Biol* 1998; 451: 97 –106.
16. MAGRATH I, Adde M, Sandlund J, Jain V: Ifosfamide in the treatment of high-grade recurrent non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 1991; 9: 267 –274.
17. ALLEN JC: Complications of chemotherapy in patients with brain and spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg* 1991 –1992: 17 (4): 218 –224.
18. PRATT CB, Horowitz Me, Meyer WH, Etcubanas E, Thompson EI, Douglass EC, Wilimas JA, Hayes FA, Green AA: Phase II trial of ifosfamide in children with malignant solid tumors. *Cancer Treat Rep* 1987 Feb; 71 (2): 131 – 135.
19. OBERLIN O, Habrand JL, Zucker JM, Brunat-Mentigny M, Terrier-Lacombe MJ, Dubousset J, Gentet JG, Schmitt C, Provent D, Carrie C, et al: No benefit of ifosfamide in Ewing's sarcoma: a nonrandomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992 Sep; 10 (9): 1407 – 1412.
20. ROSSI R, Grodde A, Kleinebrand A, Riepenhausen M, Boos J, Ritter J, Jurgens H: Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk of ifosfamide induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 1994 Jan; 12 (1): 159 –165.
21. CARON HN, Abelin N, van Gennip A, de Kraker J, Voute PA: Hyperaminoaciduria identifies patients at risk of developing renal tubular

- toxicity associated with ifosfamide and platinum containing regimens. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20 (1): 42 –47.
22. SUAREZ A, McDowell H, Niaudet P, Comoy E, Flamant F: Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International Society of Pediatric Oncology report. *J Clin Oncol* 1991 Dec; 9 (12): 2177 –2182.
23. ROSSI R, Danzebrink S, Hillebrand D, Linnenburger K, Ullrich K, Jurgens H: Ifosfamide-induced subclinical nephrotoxicity and its potentiation by cisplatin. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22 (1): 27 –32.
24. IWAAKU-FUJIMOTO M, Fujiwara F, Todo S, Morioka Y, Imashuku S: Effects of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) in children with malignant disease receiving oxazaphosphorine chemotherapy. *Gan To Kagu Ryoho* 1990 Mar; 17 (3pt 1): 403 –406.
25. VOUTE PA, van den Berg H, Behrendt H, Michels E, de Kraker J: Ifosfamide in the treatment of pediatric malignancies. *Semin Oncol* 1996 Jun; 23 (Suppl 7): 8 –11.
26. ADVANI SH, The role of ifosfamide in pediatric cancer. *Aust N Z J Med* 1998 Jun; 28 (3): 410 –413.
27. HEIDEMAN RL, Douglass EC, Langston JA, Krischer JP, Burger PC, Kovnar EH, Kun LE, Friedman HS, Kadota R: A phase II study of every other day high-dose ifosfamide in pediatric brain tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *J Neurooncol* 1995; 25 (1): 77 –84.
28. PRATT CB, Green AA, Horowitz ME, Meyer WH, Etcubanas E, Douglass E, Hayes FA, Thompson E, Wilimas J, Igarashi M, et al: Central nervous system toxicity following the treatment of pediatric patients with ifosfamide/ mesna. *J Clin Oncol* 1990 Aug; 4 (8): 1253 –1261.
29. PRATT CB, Goren MP, Meyer WH, Singh B, Dodge RK: Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1990 Aug; 8 (8): 1399 –1401.
30. FOXALL PJ, Singer JM, Hartley JM, Neild GH, Lapsley M, Nicholson JK, Souhami RL: Urinary proton magnetic resonance studies of early ifosfamide-induced nephrotoxicity and encephalopathy. *Clin Cancer Res* 1997 Sep; 3 (9): 1507 –1518.

31. BRUGGERS CS, Friedman HS, Tien R, Delon R: Cerebral atrophy in an infant following treatment with ifosfamide. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23 (4): 380 –383.
32. BERNSTEIN ML, Whitehead VM, Devine S, Grier H, Kung F, Krischer J, Dreyer Z, Bell B, Land V, Buchanan GR, et al: Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide in recurrent, refractory acute leukemia in childhood. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1993 Sep 1; 72 (5): 1790 –1794.
33. PRATT CB, Douglass EC, Etcubanas EL, Goren MP, Green AA, Hayes FA, Horowitz ME, Meyer WH, Thompson EI, Wilimas JA: Ifosfamide in pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24 Suppl: S24 –27.
34. VAN HOFF J, Grier HE, Douglass EC, Green DM: Etoposide, ifosfamide and cisplatin therapy for refractory childhood solid tumors. Response and toxicity. *Cancer* 1995 Jun 15; 75 (12): 2966 –2970.
35. CARLSON L, Goren MP, Bush DA, Griener JC, Quigley R, Tkaczewski I, Kamen BA, Weitman SD: Toxicity, pharmacokinetics, and in vitro hemodialysis clearance of ifosfamide and metabolites in an anephric patient with Wilm's tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41 (2): 140 –146.
36. KUNG FH, Pratt CB, Vega RA, Jaffe N, Strother D, Schwenn M, Nitschke R, Homans AC, Holbrook CT, Golembe B, Bernstein M, Krischer JP: Ifosfamide/ etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group phase II study. *Cancer* 1993 Mar 1; 71 (5): 1898 –1903.
37. PALUMBO R, Palmeri S, Antimi M, Gatti C, Raffo P, Villani G, Toma S: Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *An Oncol* 1997 Nov; 8 (11): 1159 –1162.
38. PALUMBO R, Palmeri S, Gatti C, Villani G, Cesca A, Toma S: Combination chemotherapy using vincristine, adriamycin, cyclophosphamide (VAC) alternating with ifosfamide and etoposide (IE) for advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Oncol Rep* 1998 Jan –Feb; 5 (1): 69 –72.
39. WALTER AW, Shearer PD, Pappo AS, Greenwald CA, Rao BN, Bowman LC, Furman WL, Gajjar A, Jenjins JJ, Pratt CB: A pilot study of vincristine,

- ifosfamide and doxorubicin in the treatment of pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 1998 Apr; 30 (4): 210 -216.
40. PATEL SR, Vadjan-Raj S, Burgess MA, Plager C, Papadopolous N, Jenkins J: Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998 Jun; 21 (3): 317 –321.
41. YALCIN S, Gullu I, Barista I, Tekuzman G, Ozisik Y, Celik I, Kars A: Treatment of advanced refractory sarcomas with ifosfamide and etoposide combination chemotherapy. *Cancer Invest* 1998; 16 (5): 297 –302.
42. MARINA NM, Rodman JH, Murry DJ, Shema SJ, Bowman LC, Jones DP, Furman W, Meyer WH, Pratt CB: Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994 Apr 6; 86 (7): 54 – 548.
43. NINANE J, Baurani R, de Kraker J, Ferster A, Trouet A, Comu G: Alkalyting activity in serum, urine and CSF following high-dose ifosfamide in children. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 24 Suppl 1: S2 –6; discussion S7.
44. SIU LL, Moore MJ: Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. *Support Care Cancer* 1998 Mar; 6 (2): 144 – 154.
45. WOLFF JE, Egleler RM, Anderson R, Ujack E, Icton S, Coppes MJ: Mesna inactivates platinum agents in vitro. *Anticancer Res* 1998 Nov; 18 (6A): 4077 –4081.
46. TOURNADE MF, Lemerle J, Brunat-Mentigny M, Bachelot C, Roche H, Taboreau O, Olive D, Lejars O, Boilletot A, Demeocq F: Ifosfamide is an active drug in Wilm's tumor: a phase II study, conducted by The French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1998 May; 6 (5): 793 –796.
47. JURGENS H, Treuner J, Winkler K, Globel U: Ifosfamide in pediatric malignancies. *Semin Oncol* 1998 Feb; 16 (1 Suppl 3): 46 –50.
48. LEYVRAZ S, Bacchi M, Cerny T, Lissoni A, Sessa C, Bressoud A, Hermann R: Phase I multicenter study of combined high-dose ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced sarcomas. Swiss Group of Clinical Research. *Ann Oncol* 1998 Aug; 37 (1): 41 –48.

49. PRATT CB, Luo X, Fang L, Marina N, Avery L, Furman WL: Response of pediatric malignant solid tumors following ifosfamide or ifosfamide/ carboplatin/ etoposide: a single hospital experience. *Med Pediatr Oncol* 1996 Sep; 27 (3): 145 –148.
50. TREUNER J, Koscielniak E, Kiem M: Comparison of the rates of response to ifosfamide and cyclophosphamide in primary unresectable rhabdomyosarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24 Suppl 1: S48 –50.
51. DEMEOCQ F, Oberli O, Benz-Lemoine E, Boilletot A, Gentet JC, Zucker JM, Behar C, Poutard P, Olive D, Brunat-Mentigny M et al: Initial chemotherapy including ifosfamide in the treatment of Ewing's sarcoma: Preliminary results: a protocol of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24 Suppl 1: S45 –47.
52. PRATT CB: Current studies of ifosfamide for pediatric solid tumors and leukemia in the United States. *Semin Oncol* 1992 Dec; 19 (6 Suppl 12): S43 –49.
53. MICHELAGNOLI MP, Lewis EJ, Gattamaneni HR, Bailey CC, Lashford LS: Ifosfamide/ etoposide alternating with high-dose methotrexate: evaluation of a chemotherapy regimen for poor-risk osteosarcoma. *Br J Cancer* 1999 Mar; 79 (7 –8): 1174 –1178.
54. FUCHS N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G, Korholz D, Graf N, Hiese U, Jurgens H, Kotz R, Salze-Kuntschik M, Weinel P, Wemer M, Winkler K: Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998 Aug; 9 (8): 893 –899.
55. MAYER J, Koristek Z, Vasova I, Mullerova I, Kral Z, Navratil M, Klabusay M, Vorlicek J, Vodvarka P, Hejlova N, Penka M, Krahulkova E, Tomiska M, Adam Z, Hajek R: Chemotherapy of resistant and recurrent lymphoma based on a combination of ifosfamide and etoposide. Antitumor effects, toxicity, and stimulation of peripheral stem cells. *Cas Lek Cesk* 1998 Oct 5; 137 (19): 590 –597.
56. NICHOLS CR, Catalano PJ, Crawford DE, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ: Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either

- bleomycin or ifosfamide on treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998 Apr; 16 (4): 1287 –1293.
57. BOULAD F, Kernan NA, LaQuaglia MP, Heller G, Lindsley KL, Rosenfield NS, Abramson SJ, Gerald WL, Small TN, Gillio AP, Gulati SC, O'Reilly RJ, Ghavimi F: High-dose induction chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in rhabdomyosarcoma, extraosseous Ewing's sarcoma, and undifferentiated sarcoma. *J Clin Oncol* 1998 May; 16 (5): 1697 –1706.
58. LOPEZ GA, Garcia-Conde J, Alvarez Carmona AM, Leon P, Maldonado J, Alcalá A, Zubizarreta A, Sancho-Tello R, Carbonell F, Contreras E, Besses C, Hernando A, Fontanillas M, Monserrat E: Comparison of chemotherapy CHOP vs. CHOP/VIA in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter study of 132 patients. The PETHEMA group. Program for study and therapeutics of Malignant Hematopathies. Spanish Association of Hematology and Hemotherapy. *Med Clin (Barc)* 1998 May; 110 (16): 601 –604.
59. BACCI G, Ferrari S, Mercuri M, Longhi A, Cappana R, Tienghi A, Brach del Prever A, Comandone A, Cesari M, Bernini G, Picci P: Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma, preliminary results of the Rizzoli's 4th Study. *Acta Oncol* 1998; 37 (1): 41 –48.
60. ARNDT CA, Nascimento AG, Schroeder G, Schomber PJ, Neglia JP, Sencer SF, Silberman TL, Moertel CI, Tillisch JK, Miser JS: Treatment of intermediate risk rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma with alternating cycles of vincristine/ doxorubicin/ cyclophosphamide and etoposide/ ifosfamide. *Eur J Cancer* 1998 Jul; 34 (8): 1224 –1229-
61. MARINA NM, Rodman J, Shema SJ, Bowman LC, Douglass E, Furman W, Santana VM, Hudson M, Wilimas J, Meyer W, et al: Phase I study of escalated targeting dose of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in children with relapsed solid tumors. *J Clin Oncol* 1993 Mar; 11 (3): 554 –560.
62. GURURANGAN S, Marina NM, Luo X, Pharman DM, Tzen CY, Greenwald CA, Rao BN, Kun LE, Meyer WH: Treatment of children with peripheral

- primitive neuroectodermal tumor or extraosseous Ewing's tumor with Ewing's-directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998 Jan –Feb; 20 (1): 55 –61.
63. Von SCHWEINITZ D, Hecker H, Harms D, Bode U, Weinel P, Burger D, Erttman R, Mildenerger H: Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg* 1995 Jun; 30 (6): 845 –852.
64. Von SCHWEINITZ D, Burger D, Weinel P, Mildenerger H: Therapy of malignant liver tumors in childhood: An intermediate report of the HB-89 multicenter study of the GPOH. *Klin Pediatr* 1992 Jul –Aug; 204 (4): 214 –220.
65. Von SCHWEINITZ D, Burger D, Bode U, Weinel P, Erttman R, Hecker H, Mildenerger H: Results of the HB-89 study in treatment of malignant epithelial liver tumors in childhood and concept of a new HB-94 protocol. *Klin Pediatr* 1994 Jul – Aug; 204 (4): 282 –288.
66. KUNG FH, Desai SJ, Dickerman JD, Goorin AM, Harris MB, Inoue S, Krischer JP, Murphy SB, Pratt CB, Toledano S, et al: Ifosfamide/ carboplatin/ etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: A Pediatric Oncology Group phase I/ II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995 Aug; 17 (3): 265 –269.
67. REITER A, Schrappe M, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Yakizan E, Dopfer R, Bucsky P, Man G, Gadner H, et al: Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies. *J Clin Oncol* 1994 May; 12 (5): 899 –908.
68. GAD-EL-MAWLA N, Hamza MR, Abdel-Hadi S, el-Tannir O, Hussein MH, el Haddad A, Adde M, Magrath I: Prolonged disease-free in pediatric non-Hodgkin's lymphoma using ifosfamide-containing combination chemotherapy. *Hematol Oncol* 1991 Jul –Oct; 9 (4 –5): 281 –286.
69. HARRIS MB, Cantos AB, Goorin AM, Shochat SJ, Ayala AG, Ferguson WS, Holbrook T, Link MP: Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus

patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995 Feb; 24 (2): 87 –92.

70. HARRIS MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS, Holbrook T, Link MP: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998 Nov; 16 (11): 3641 – 3648.

71. UCHIDA A, Myoui A, Araki N, Yoshikawa H, Shinto Y, Ueda T: Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients. *Cancer* 1997 Jan 15; 79 (2): 411 –415.

72. WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset publication. 1979, 48- World Health Organization Geneva.