

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
REGISTRO 345.2011  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
20 DE NOVIEMBRE

SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OSTEOSARCOMA QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE EN EL PERIODO 2000-2010

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DR. FERNANDO FEDERICO GARCIA JUAREZ**

**ASESOR DE TESIS: DRA SANDRA FLOR PAEZ AGUIRRE**

**ASESOR METODOLOGICO: MAESTRO JORGE GALICIA TAPIA**

**MEXICO, D. F ENERO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**I.S.S.S.T.E**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:**

**DR. FERNANDO FEDERICO GARCIA JUAREZ**

**ASESOR DE TESIS: DRA SANDRA FLOR PAEZ AGUIRRE**

**ASESOR METODOLOGICO: MAESTRO JORGE GALICIA TAPIA7**

**MEXICO D.F ENERO 2012**

**TESIS**

**SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OSTEOSARCOMA QUE RECIBIERON  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL PERIODO 2000-2010**

---

**DR MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA**

**PROFESOR TITULAR**

---

**DRA SANDRA FLOR PAEZ AGURRE**

**DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS**

---

**DRA MIRNA SUAREZ CARDENAS**

**JEFA ENSEÑANZA PEDIATRIA**

---

**DRA LAURA ERAZO**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**Gracias a Oliva y Fernando, mis padres, porque yo era una piedra y su luz me hizo estrella**

**A ti Celontla porque tu compañía y consejos durante todo este tiempo me ayudaron a madurar como medico y persona, Te amo**

**A ustedes mis hermanas queridas, porque desde niños hasta este momento hemos sido cómplices.**

**A usted Doctora Sandra Páez, por haber confiado en mi a pesar de todos los prejuicios, por darme la oportunidad de trabajar a su lado, y sobre todo aconsejarme y apoyarme en los momentos mas difíciles de pediatría.**

**Gracias Doctor Pezzotti por darme todo el apoyo, por haber creído en mi, y darme la oportunidad de terminar la especialidad.**

**Gracias a todos los niños, ustedes son la inspiración de mis ideas.**

**Fernando.**

## **INDICE**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>.11</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION.....</b>	<b>.11</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION.....</b>	<b>.11</b>
<b>DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>12</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO.....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>14.</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>...26</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>.29</b>

## **RESUMEN**

Los tumores malignos de hueso comprenden de 3-5% de los cánceres diagnosticados en pacientes de 0-14 años y 7-8% de cánceres en adolescentes de 15-19 años en países ricos. (1) La incidencia en Reino Unido de los tumores óseos es de 5/1,000,000 de personas (1). El osteosarcoma, es el tumor primario de hueso más frecuente en edad pediátrica, originándose más frecuentemente en la metáfisis de los huesos largos. En Estados Unidos se diagnostica osteosarcoma aproximadamente en 400 sujetos menores de 20 años. En los adolescentes, es el tercer tipo más común de cáncer después de las leucemias y los linfomas (2). En México (2002) se reporta que de los niños y adolescentes derechohabientes del IMSS el 74% de los casos identificados con un tumor óseo presentaron osteosarcoma (3). En un estudio retrospectivo de 3 años del Instituto Nacional de Pediatría de un total de 273 pacientes con cáncer se encontró al osteosarcoma con una frecuencia del 4.23%. Antes de la introducción de la quimioterapia neoadyuvante, 80 a 90% de los pacientes con osteosarcoma no metastásico morían tempranamente a pesar de la cirugía radical (4). En la década de 1970 se demostró un dramático incremento en la sobrevida cuando se adicionó la terapia adyuvante a la cirugía ablativa. El beneficio definitivo de la quimioterapia multiagente se demostró en estudios clínicos aleatorizados en la década 80's. (5) Actualmente 60 a 70% de los pacientes recién diagnosticados con osteosarcoma no metastásicos pueden curarse con los regímenes de quimioterapia multiagente modernos que incluyen doxorubicina, derivados de platino y altas dosis de metotrexate (6). El osteosarcoma tiene una sobrevida global a 5 años de 70%. La sobrevida global en pacientes sin enfermedad metastásica al diagnóstico se reporta actualmente de 75 a 80%. En pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico la sobrevida global es tan baja como 10-30%. Tradicionalmente los protocolos de tratamiento para el osteosarcoma incluyen quimioterapia neoadyuvante y resección tumoral. Los agentes más activos contra osteosarcoma incluyen a la doxorubicina, cisplatino, altas dosis de metotrexate e ifosfamida. Los estándares actuales de tratamiento incluyen quimioterapia prequirúrgica, seguida por resección tumoral con preservación de extremidad y/o amputación, seguida por quimioterapia postquirúrgica basada en la respuesta histológica a la terapia neoadyuvante (7). Desde la introducción de la quimioterapia neoadyuvante la sobrevida global a largo plazo ha aumentado a alrededor del 60%. La sobrevida global a 5 años en los pacientes con osteosarcoma localizado que se someten a cirugía y quimioterapia es de 65 a 70% [7]. La resección quirúrgica completa es crucial en pacientes con osteosarcoma localizado; sin embargo, 80% de los pacientes tratados solo con cirugía desarrollarán enfermedad metastásica [8]. En ensayos clínicos aleatorizados se ha establecido que la quimioterapia adyuvante es eficaz en prevenir la recaída o recidiva en pacientes con tumores primarios localizados resecables [9,10]. Los pacientes con un porcentaje de necrosis favorable después de la quimioterapia neoadyuvante ( $\geq 90\%$  de necrosis) tienen una supervivencia a 5 años mayor que aquellos con una necrosis inferior ( $< 90\%$  necrosis) [10].

Casi todos los pacientes reciben quimioterapia preoperatoria intravenosa como tratamiento inicial. Los protocolos actuales de quimioterapia incluyen combinaciones de los siguientes fármacos: metotrexato de dosis alta, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, etopósido y carboplatino [11]. Aunque la mayoría de los pacientes con osteosarcoma recibe metotrexato de dosis alta como parte de la terapia inicial, los pacientes tratados con doxorubicina, cisplatino, ciclofosfamida y vincristina (sin metotrexato de dosis alta) tienen un resultado similar al de los pacientes que reciben metotrexato de dosis alta [12]. En ensayos clínicos, se usa el grado de necrosis tumoral para determinar la

quimioterapia postoperatoria. En general, si la necrosis tumoral excede de 90%, se sigue el régimen de quimioterapia preoperatoria. Si la necrosis tumoral es de menos de 90%, algunos grupos han incorporado medicamentos no utilizados anteriormente en el tratamiento preoperatorio. Este abordaje se fundamenta en los primeros informes del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) que indicaron que el agregar cisplatino a la quimioterapia postoperatoria mejoraba el resultado en los pacientes con menos de 90% de necrosis tumoral. Con un seguimiento más largo, el resultado en los pacientes con menos de 90% de necrosis tumoral tratados en el MSKCC fue la misma ya sea si recibieron cisplatino o no en la fase postoperatoria de tratamiento.

Los ensayos posteriores realizados por otros grupos no han logrado mostrar aumento de supervivencia sin complicaciones cuando los medicamentos no incluidos en el régimen preoperatorio se agregaron a la terapia posoperatoria [13] En México se conoce poco de la epidemiología del cáncer en adolescentes porque es difícil el registro de los casos que se presentan en el grupo de 12 a 18 años. Como adolescentes se ha tomado al grupo de 10 a 14 o el de 15 a 19 años de edad, en donde este último incluye mejor los casos que se presentan en esta edad. La sobrevida de adolescentes con cáncer depende del tipo de cáncer que desarrollen. Debido al avance en la efectividad de la quimioterapia, las perspectivas para la mayoría de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, o con sarcomas óseos son buenas; aun cuando en estos últimos sólo 50% tiene una adecuada calidad de vida. Esto ha sucedido al mismo tiempo con el incremento exitoso de la cirugía reconstructiva de miembros, aunque su contribución a largo plazo en la calidad de vida aún no es segura.

El objetivo actual es mantener la alta tasa de sobrevida en los subgrupos con un buen pronóstico con menos tratamientos tóxicos. Con la información que se tiene hasta el momento no es posible conocer si existen diferencias en la sobrevida de adolescentes, en comparación con el resto de la población pediátrica. Algunos autores consideran que los adolescentes tienen mejor pronóstico que los niños menores de 10 años, pero otros opinan que, por el hecho de no existir un consenso sobre la edad para incluir a adolescentes en los esquemas de tratamiento de adultos o niños, la sobrevida de los mayores de 15 años de edad es menor que en los menores de 15 años (14). En el Departamento de Ortopedia del Hospital Infantil de México Federico Gómez actualmente se cuenta con una sobrevivencia de seis años y medio en el 80% de los casos, teniendo pacientes operados con endoprótesis no convencionales que ya cursan el treceavo año de sobrevivencias libres de tumor (14).

#### OBJETIVOS

- GENERAL
- 1. Conocer la sobrevida en pacientes pediátricos con osteosarcoma que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el periodo 2000-2010
- ESPECIFICOS:
- 1. En qué genero se presenta con más frecuencia.
- 2. Determinar edad de presentación.
- 3. Conocer el estadio clínico antes del inicio del tratamiento neoadyuvante.
- 4. Comparar la sobrevida del servicio con la sobrevida reportada en la literatura

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta el momento no se ha realizado en el hospital determinación de sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de Osteosarcoma que recibieron quimioterapia Neoadyuvante en el periodo comprendido entre 2000 a 2010

### **JUSTIFICACIÓN**

Conocer la sobrevida en pacientes pediátricos del servicio de oncología con Osteosarcoma, que recibieron tratamiento con quimioterapia neo adyuvante en el periodo 2000-2010, ya que no existen estos datos en el servicio de oncología pediátrica

### **TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de estudio retrospectivo observacional analítico.

### **METODOLOGIA**

Se revisaron los expedientes electrónicos y físicos de los pacientes del servicio de Oncología Pediátrica con diagnóstico de osteosarcoma del 2000 al 2010. En hoja de Excel se recolectaron Género, Edad al diagnóstico, estadio, Quimioterapia neo adyuvante, fecha del diagnóstico, fecha de última revisión clínica, duración del cuadro clínico.

### **POBLACION DEL ESTUDIO**

Todos los pacientes del servicio de Oncología Pediátrica del CMN "20 de Noviembre" con diagnóstico histológico de osteosarcoma, comprendidos en el periodo 2000-2010

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes con osteosarcoma que hayan recibido quimioterapia neo adyuvante.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION Y EXCLUSION**

Pacientes con osteosarcoma que no hayan recibido quimioterapia neo adyuvante.

### **DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

1. Genero : Cualitativa Dicotómica en masculino o femenino
2. Edad al diagnostico: Cuantitativa continua Escala ordinal en años
3. Fecha del diagnostico: Cuantitativa continua
4. Tiempo de evolución al diagnostico: cuantitativa continua
5. Sobrevida al diagnostico: Cuantitativa continúa expresada en meses.
6. Estado de vida actual : cualitativa dicotómica vivo o muerto
7. Quimioterapia neo adyuvante: Nominal Quimioterapia neo adyuvante es la que se administra antes del tratamiento quirúrgico.
8. Estadio al diagnostico: Categórica. Una herramienta útil para establecer el diagnóstico y determinar el tipo de tratamiento quirúrgico más conveniente al paciente y el pronóstico, es el sistema propuesto por Enneking, en el cual se categorizan los tumores malignos de hueso por grado: bajo o alto grado con y sin metástasis a distancia y por su localización anatómica: intracompartamental o extracompartamental

## **MATERIAL Y METODOS**

Recursos Materiales:

1. Expediente Clínico electrónico y físico,
2. Programa Word
3. Programa Excel
4. Programa de estadística STATA
5. Hoja de recolección de datos diseñada
6. Computadora Personal ASUS k52F

Se realizó mediante una hoja de captura de datos , en el programa Excel se recolectaron los datos de cada paciente, se incluyo, nombre, edad, sexo, tiempo de evolución al diagnostico, fecha de diagnostico, fecha de defunción, fecha de ultima revisión clínica, clasificación de Enneking al diagnostico y tipo de quimioterapia recibida.

Posteriormente la hoja de cálculo se exporto al programa STATISTICA 8.0 para realizar el análisis estadístico aplicable.

I Estadística descriptiva

a) Tablas de Frecuencia, Tablas de Contingencia

b) Medidas de Resumen Estadístico: Media, Mediana; Desviación estándar , Rango

c) Histogramas, Diagramas de dispersión, Graficas de Caja, Graficas comparativas de respuesta promedio

II Estadística Inferencial

a) Prueba Z para comparación de 2 proporciones

b) Prueba de Independencia JI- cuadrada y prueba de Fisher

c) Análisis de Varianza de un factor

d) Análisis de Regresión Lineal. Coeficiente de relación de Pearson

e) Análisis de sobre vida de Kaplan Meier. Prueba de Log- Rank

## **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 26 pacientes, 14 hombres (54%) y 12 mujeres (46%), con edad mínima de 5 años y máxima de 15 años, obteniendo una media de 10.3 años, +/- 3.04 años (ver grafica 1).

Se encontraron 15 pacientes en estadio IIB (58%) y 11 en estadio IIIB de ENNEKING (42%) (Grafica 2).

En cuanto al tiempo de evolución el 46 % de los pacientes fueron diagnosticados en el primer mes. Rango entre 0- 12 meses, con una media de 2.84 meses y una desviación estándar de 2.64 meses. (Grafica 3).

La supervivencia global en meses fue, media 23.4 desviación estándar de 24.3 y el rango 1- 90 meses (Grafica 4).

La esperanza de vida ( KAPLAN- MEIER) para este grupo de 26 pacientes es : 50% de los pacientes fallece en los primeros 10 meses posteriores al diagnóstico, 19% de los paciente fallece en el rango 10 – 40 meses y el 4 % de los pacientes tiene la probabilidad de estar vivo a los 60 meses después del diagnóstico. (Grafica 5).

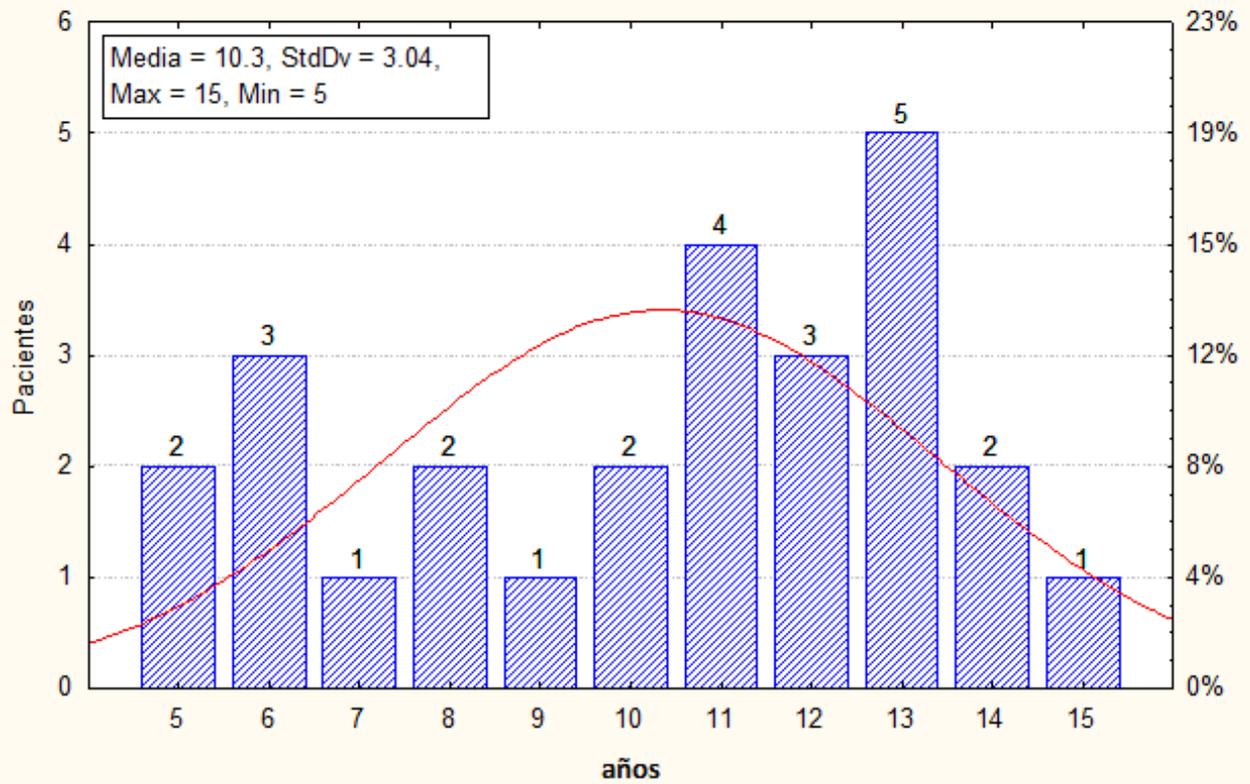
En la grafica de curvas de supervivencia comparativa, entre estadio IIB y IIIB, la prueba de Log-Rank , no demostró que las curvas fuesen diferentes con significancia estadística  $P= 0.32709$  (no significativo) (Grafica 6)

Mediante la prueba F y la prueba Kruskal- Wallis, se demostró que los grupos estadio IIB y IIIB no revelaron diferencia significativa en el comparativo de promedios y medianas

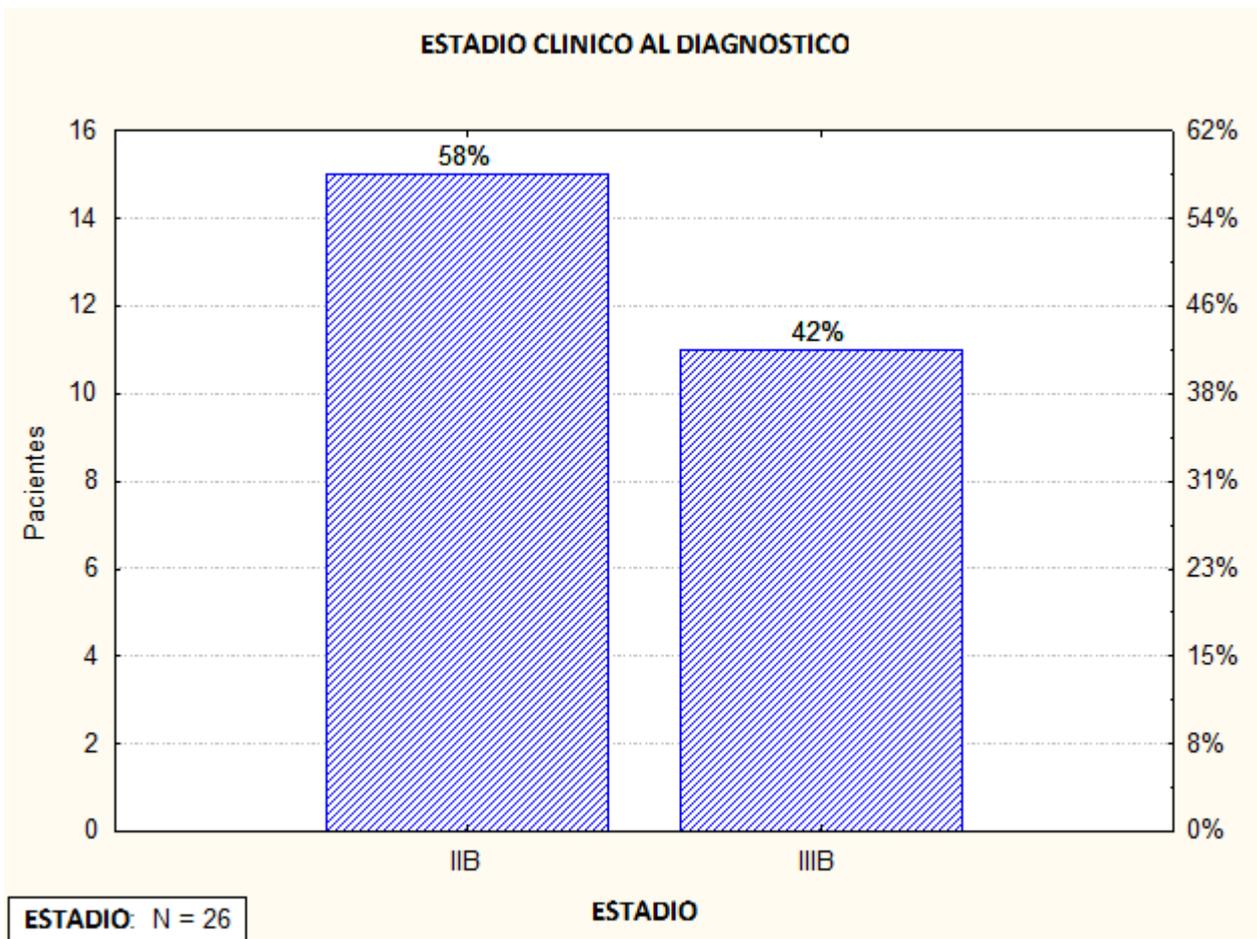
$p= 0.6303$  y  $P= 0.02423$  (Grafica 7)

De los 26 pacientes solo el 27% continúan vivos (Grafica 8).

Distribución por Edad (años)

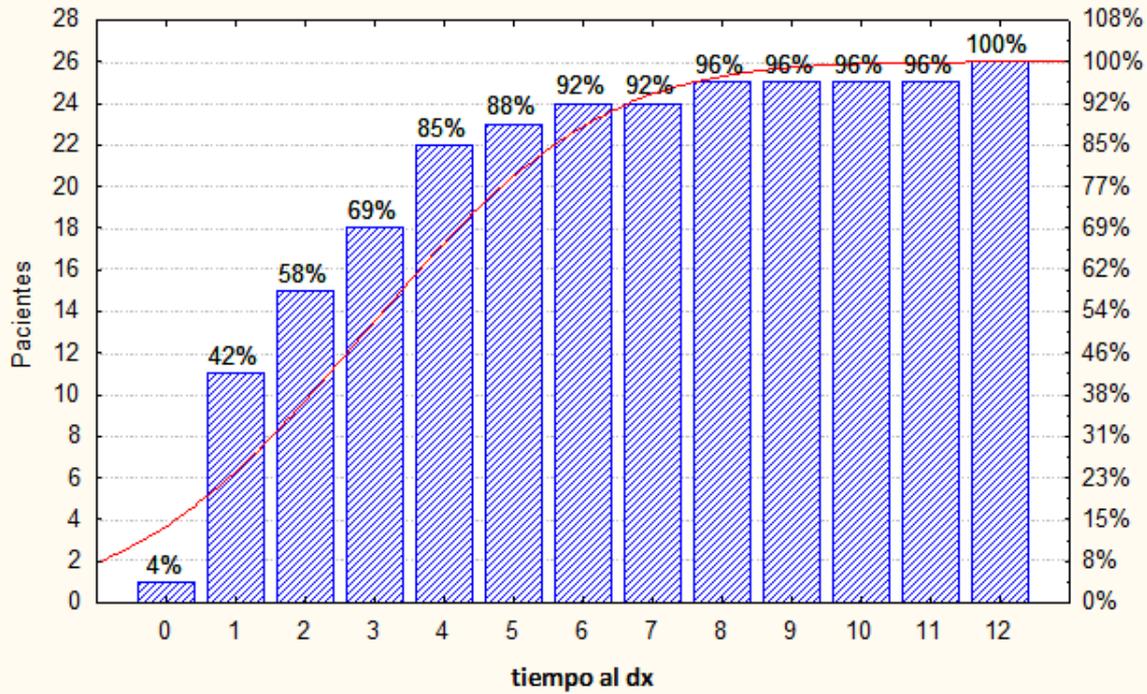


Grafica 1. Distribución por edad



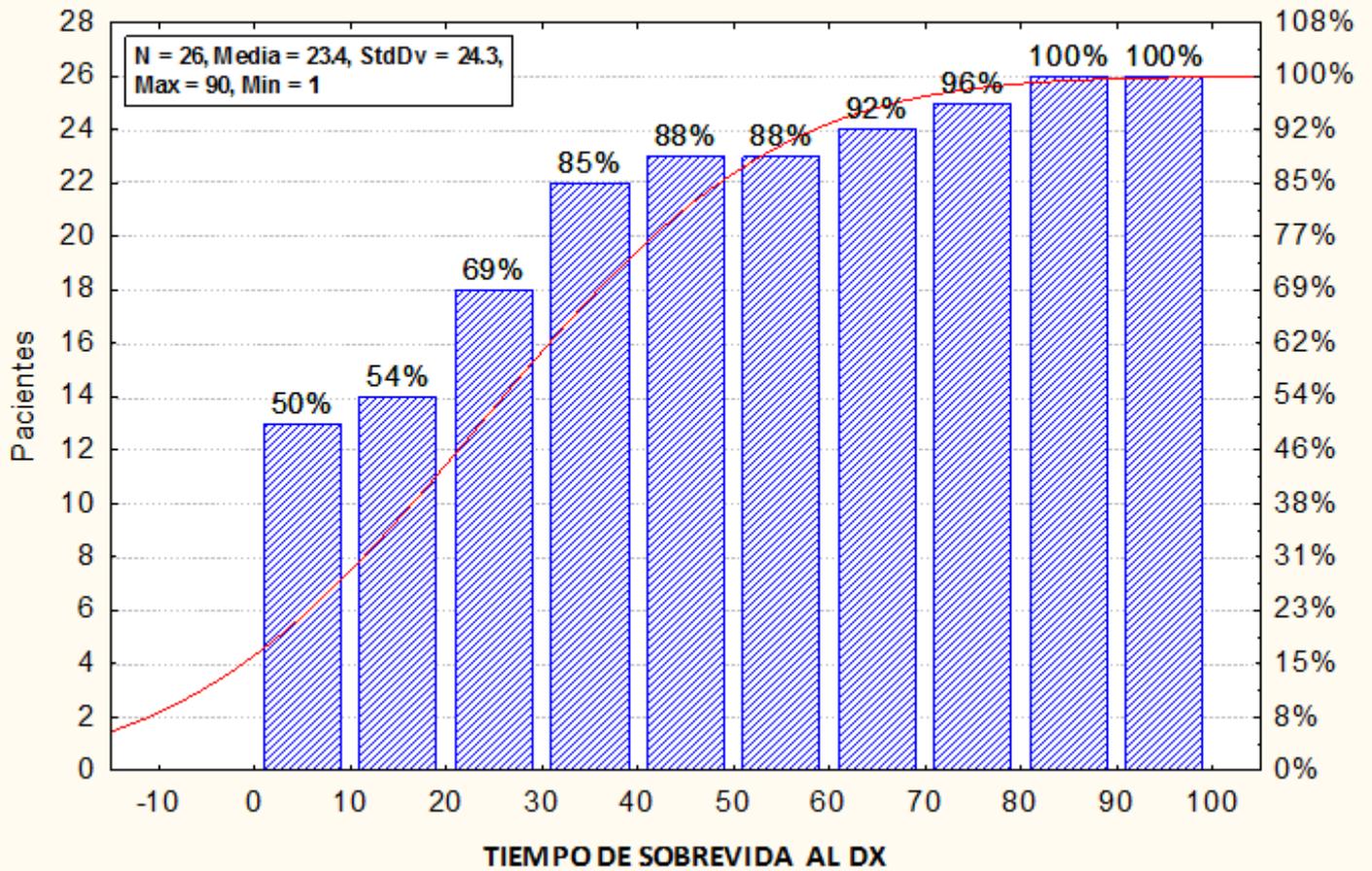
Grafica 2. Estadio Clínico al diagnostico

Histograma Acumulado del T tiempo transcurrido entre aparición de síntomas y establecimiento de diagnóstico

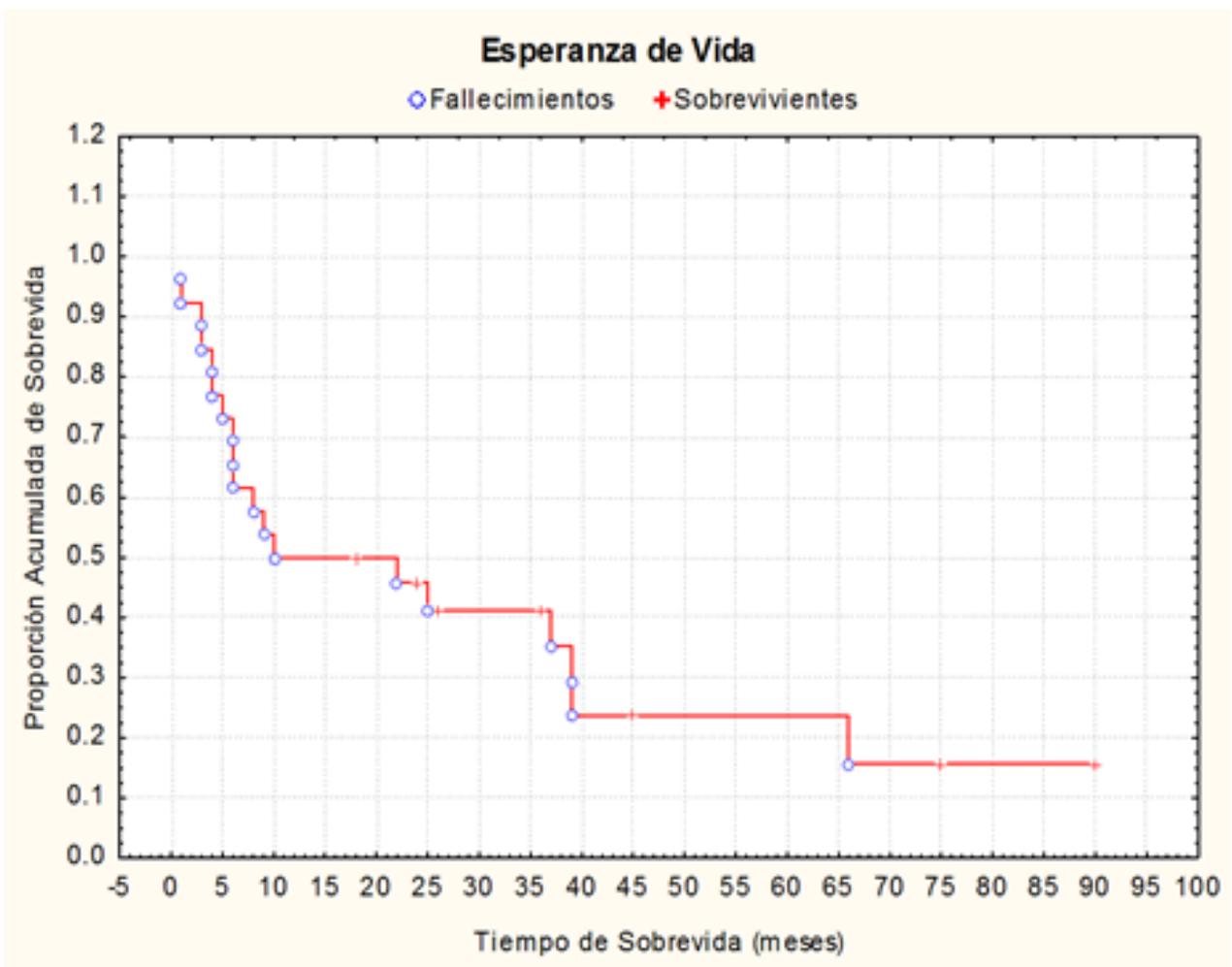


Grafica 3. Distribución acumulada del tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas y establecimiento del diagnóstico

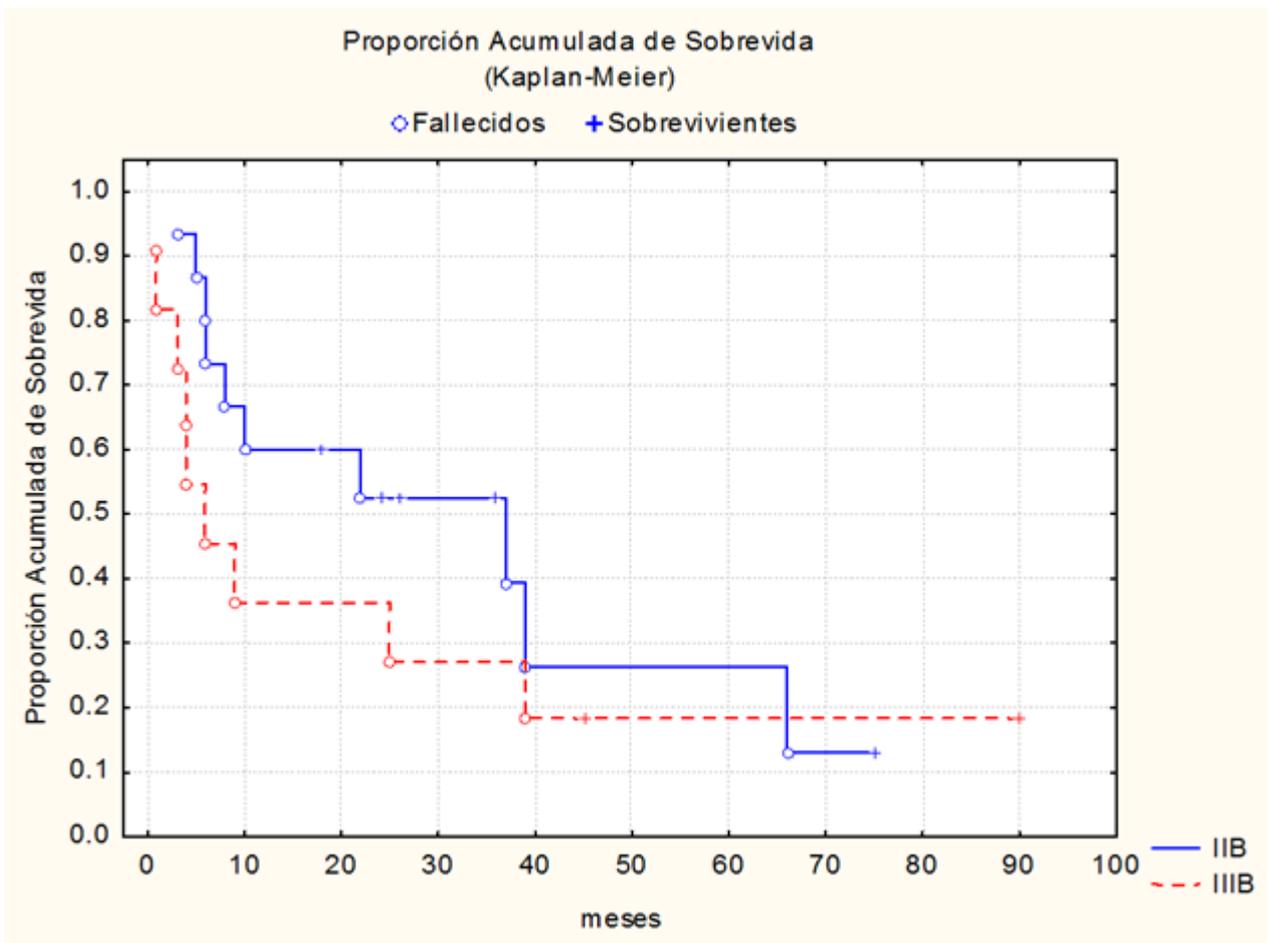
### HISTOGRAMA ACUMULATIVO DEL TIEMPO DE SOBREVIDA



Grafica 4 Supervivencia global en meses



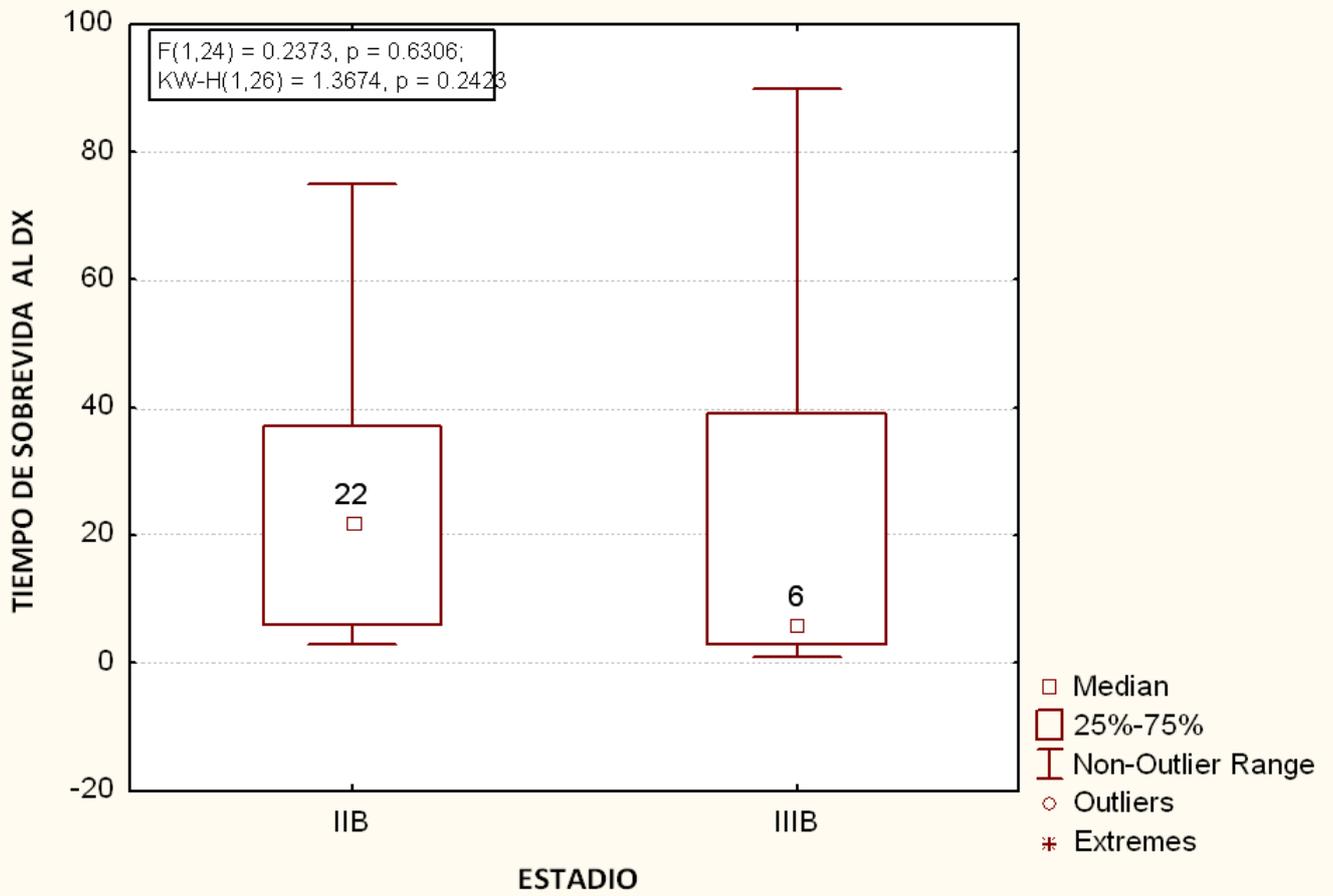
Grafica 5: Curva de sobrevida global de pacientes pediátricos con osteosarcoma que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el periodo 2000-2010



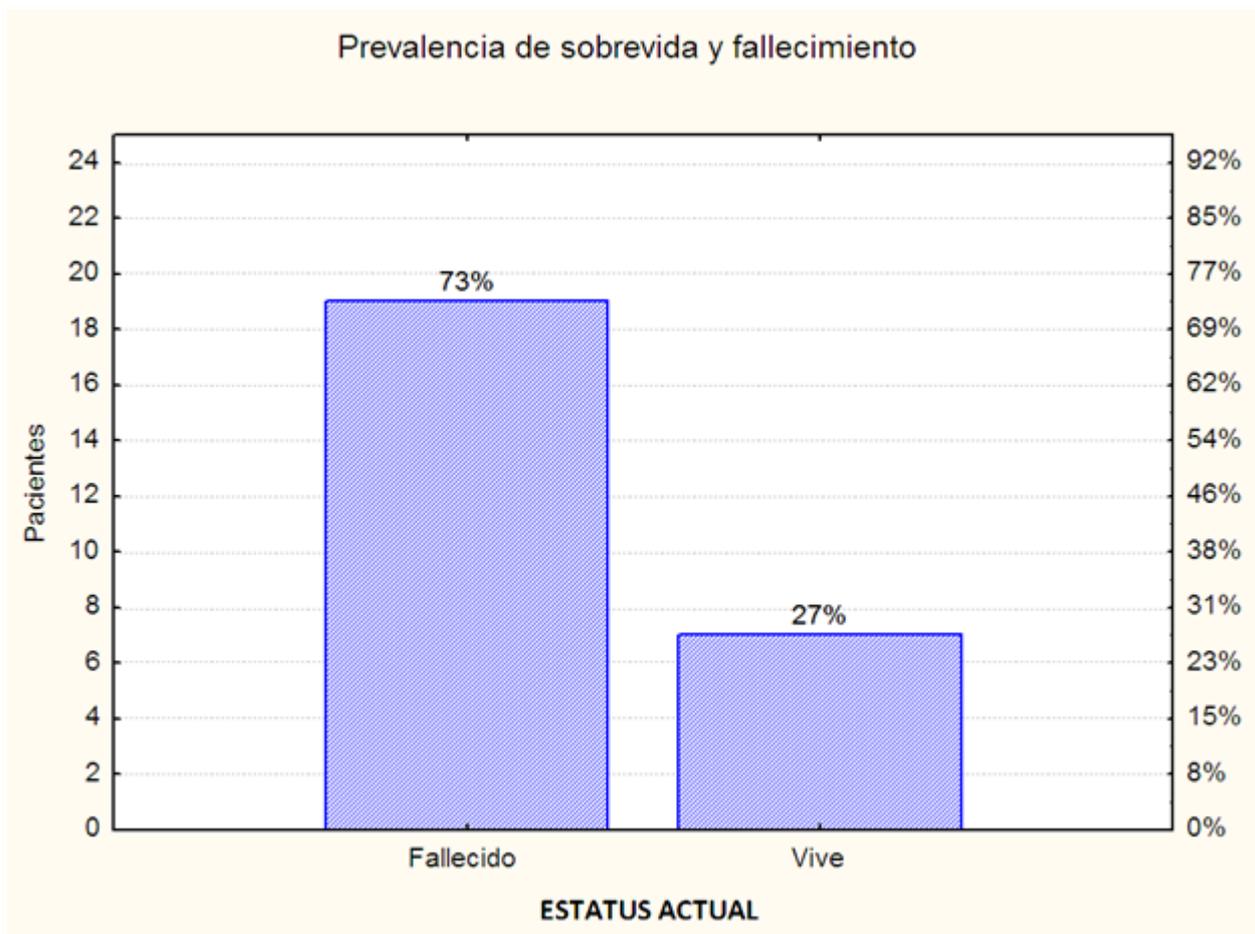
Grafica 6: Curva de Sobrevida Por Estadio Clinico

	Log-Rank Test (Base de datos 21 Ene 2012)
	WW = -2.002 Sum = 16.447 Var = 4.1751
Survival	Test statistic = -.979995 p = .32709

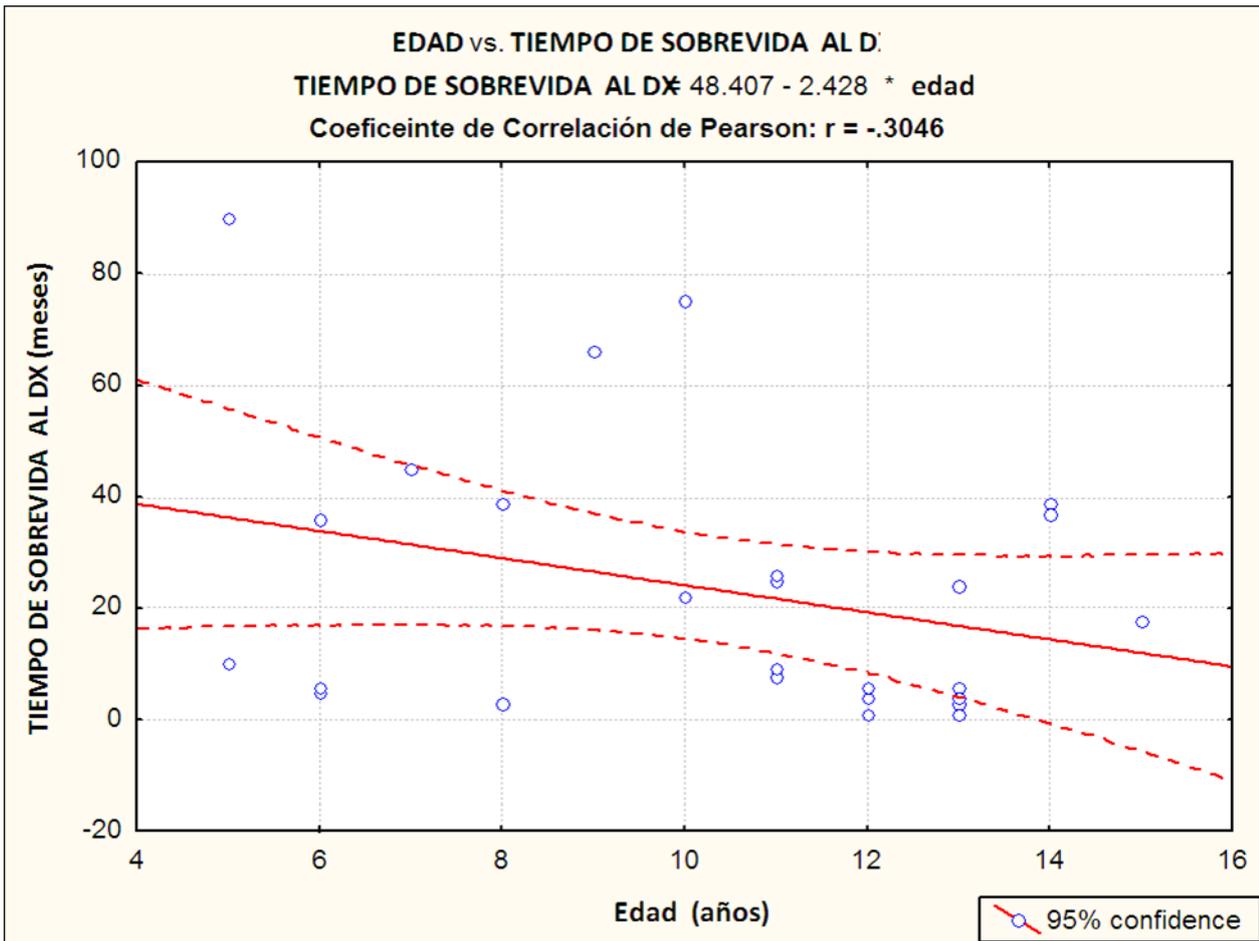
### TIEMPO DE SOBREVIDA AL DX SEGUIN ESTADIO



Grafica 7 prueba F y la prueba Kruskal- Wallis

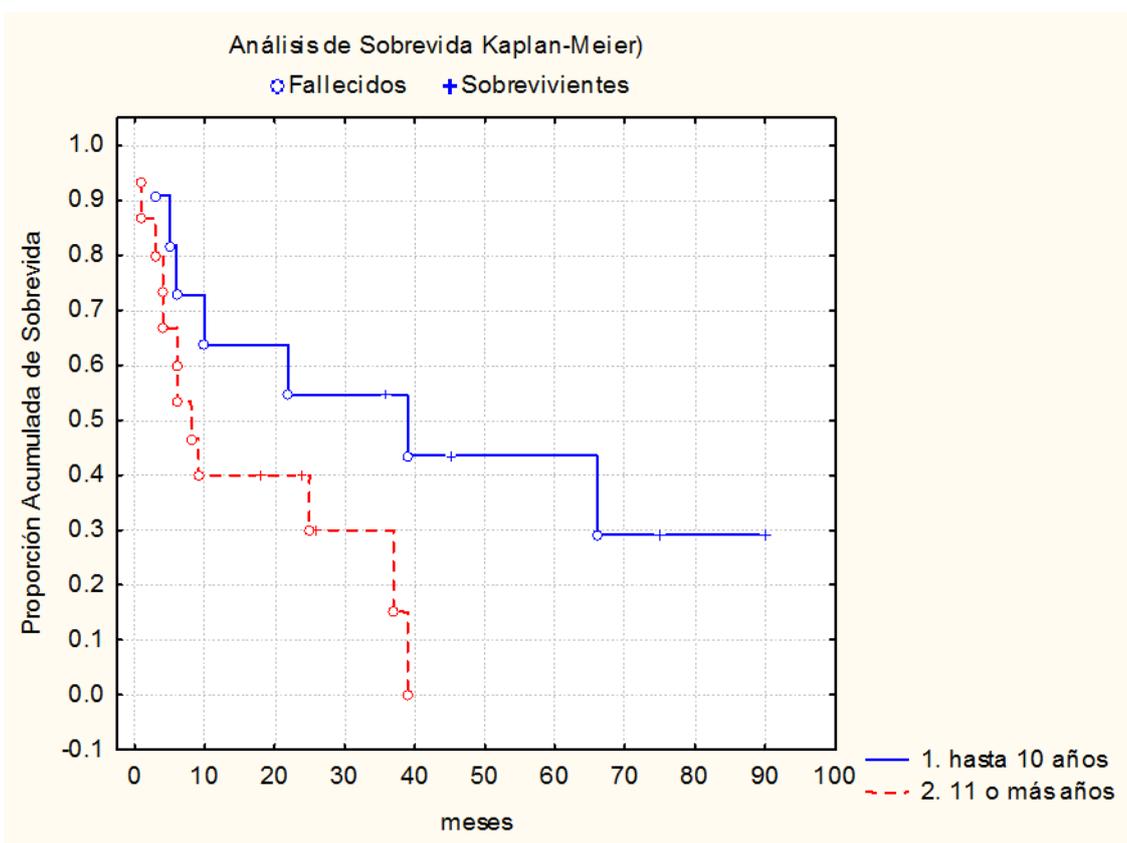


Grafica 8 Prevalencia de sobrevida y Fallecimiento

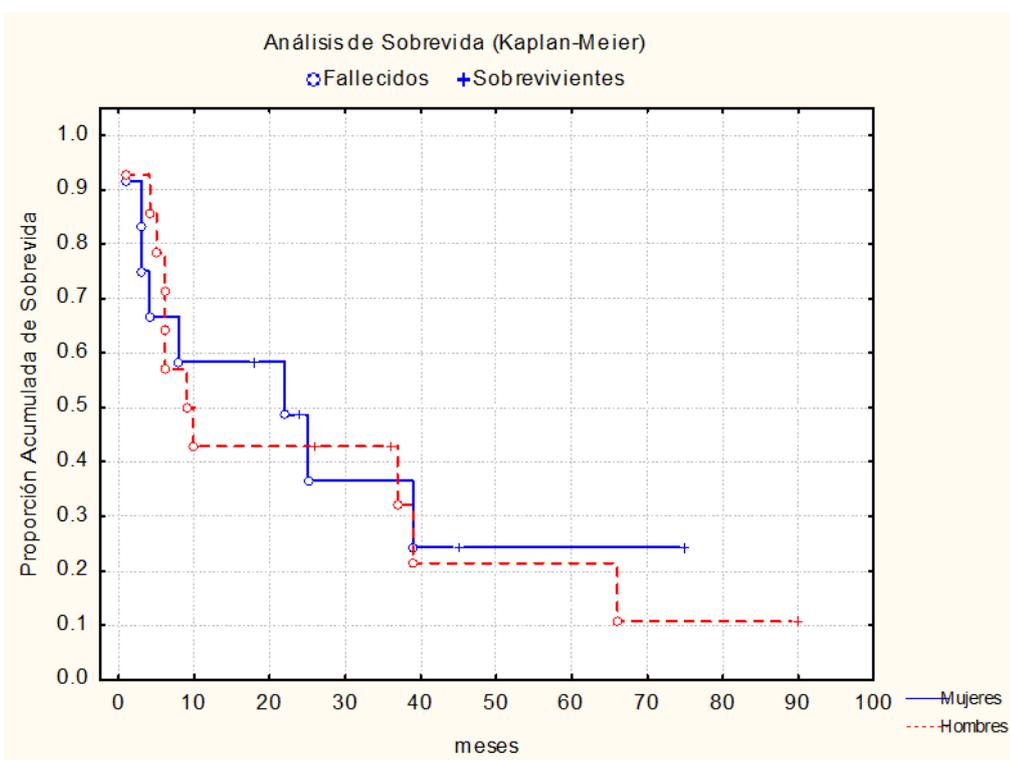


Grafica 9 El modelo de regresión lineal encontrado estima que por cada año en que se incrementa la edad, la expectativa de vida disminuye en 2.5 meses





Grafica 10 El análisis de Sobrevida de Kaplan Meier, demostró que los primeros tienen una esperanza de vida mayor que los segundos (prueba de Log Rank= - 1.84 y p = 0.06).



Grafica 11. ANALISIS DE SOBREVIDA DE KAPLAN MEIER

Log-Rank Test (Base de datos 21 Ene 2012)  
 WW = -.4497 Sum = 16.447 Var = 4.2510  
 Test statistic = -.218090 p = .82736

## **DISCUSION**

De los 26 pacientes reportados en el estudio, el 42% fue diagnosticado al mes del inicio de los síntomas. El resto de los pacientes (58%) fue diagnosticado en un periodo que va de 2 a 12 meses. Ocasionando con esto una progresión de la enfermedad que va en detrimento de los pacientes, diagnosticándose en estadios avanzados. Esta demora esta asociada a un déficit en la infraestructura hospitalaria de las unidades de primero y segundo nivel de atención, nivel cultural de algunas familias y poca experiencia de los médicos de primer contacto sobre la enfermedad.

### **Edad y tiempo de sobrevida**

Algunos autores consideran que los adolescentes tienen mejor pronóstico que los niños menores de 10 años, pero otros opinan que, por el hecho de no existir un consenso sobre la edad para incluir a adolescentes en los esquemas de tratamiento de adultos o niños, la sobrevida de los mayores de 15 años de edad es menor que en los menores de 15 años. En el presente estudio se encontró, aplicando análisis de regresión lineal que el tiempo de sobrevida (meses) se encuentra en una relación inversa a la edad. El modelo de regresión lineal estima que por cada año en que se incrementa la edad, la expectativa de vida disminuye en 2.5 meses ( Grafica 9). Derivado del análisis anterior se realizo un análisis de sobrevida agrupando a los pacientes en dos categorías etarias: Hasta 10 años y mas de 10 años. El análisis de sobrevida de Kaplan Meier, demostró que los primeros tienen una esperanza de vida mayor que los segundos (prueba de Log Rank= - 1.84 y p = 0.06). (Grafica 10)

### **Diversidad Biológica y manejo oportuno**

En México se cuenta con poca experiencia sobre biología molecular, se desconocen aspectos metabólicos, moleculares que pueden interferir con la respuesta del osteosarcoma ante el tratamiento farmacológico. La diversidad biológica del paciente y del tumor definen la evolución, así como el manejo quirúrgico y antineoplásico oportunos.

Otros factores que se deben considerar como influyentes en el pronóstico y la sobrevida de un paciente con osteosarcoma son: Retraso en la aplicación de tratamiento antineoplásico por falta de espacio físico, complicaciones secundarias a la mielodepresión por quimioterapia y falta de conocimiento sobre el manejo adecuado de las complicaciones en otras unidades, Nivel socioeconómico familiar, retraso en la realización de cirugía conservadora o mutilante oportuna en el primario y resección de metástasis pulmonares. Los agentes antineoplásicos que se administran como neoadyuvancia son los mismos para todos los pacientes, lo que varia y puede modificar los resultados es el numero de ciclos recibidos antes de la cirugía. No se modifica la quimioterapia adyuvante de acuerdo al grado de necrosis porque esto no se reporta por patología y lo cual es una limitante para el pronóstico y evolución.

### **Mortalidad.**

El grupo se formo por 12 mujeres y 14 hombres , al cierre del estudio 8 / 12 (66.7%) mujeres habían fallecido; 11 /14 (78.6%) hombres fallecieron. La prueba Z para comparar dos proporciones demostró que la proporción de fallecimientos es igual en ambos géneros ( $Z = -0.068$  y  $p = 0.496$ ), En contraste con lo reportado en la literatura, en este estudio se demuestra que la tasa de mortalidad no es la misma en ambos géneros y así mismo la esperanza de vida tiene el mismo comportamiento (Log-Rank 0.2180 y  $P = 0.8273$ )( Grafica 11).

## **CONCLUSIONES**

- 1) La sobrevida esta en relación inversa a la edad de los pacientes: a mayor edad menor tiempo de sobrevida.
- 2) La esperanza de vida de los pacientes menores de 10 años es mayor que la esperanza de vida mayores de 10 años.
- 3) La proporción de fallecimientos en ambos géneros es la misma.
- 4) La sobrevida para pacientes II B es menor a lo reportado en la literatura (26% a 5 años)
- 5) La sobrevida para pacientes IIB coincide con lo reportado 27% a 5 años

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Eyre R. , Feltbower R G, Mubwandarikw E, Eden T., McNally R., Epidemiology of Bone Tumours in Children and Young Adults DIC, PhD Pediatr Blood Cancer 2009;53:941–95
2. Janes-Hedder H, Keene N. Childhood cancer. A parent's guide to solid tumor cancers. Second edition. O'Reilly Cambridge. EU 2002: 164-181.
3. Mejía AJM, Flores AH. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. GA. Cáncer en el niño. Epidemiología descriptiva. Ediciones Cuéllar. México 2002: 289-310.
4. Calderon D, Guevara A, Hernandez E, Juarez A, Segura L, Barragan G et al. Different types of cancer in children and their treatments in a Mexican pediatric hospital. Acta Pediatrica de Mexico 2009;30(6):299-304.
5. Zelcer S, Kellick M, Wexler L, Shi W, Sankaran M, Lo S, Healy J et al. Methotrexate levels and outcome in osteosarcoma. Ped Blood Cancer 2005;44:638-642.
6. Moore C, Eslin D, Lecy A, Roberson J, Giuste V, Sutphin R. Prognostic significance of early lymphocyte recovery in pediatric osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer 2010;55:1096-1192.
7. Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol 28 (15): 2625-34, 2010..
8. Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study. J Clin Oncol 17 (10): 3260-9, 1999.
9. Daw NC, Billups CA, Pappo AS, et al.: Malignant fibrous histiocytoma and other fibrohistiocytic tumors in pediatric patients: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Cancer 97 (11): 2839-47, 2003.
10. Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, et al.: Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 trial. J Clin Oncol 19 (1): 171-82, 2001.
11. Tunn PU, Reichardt P: Chemotherapy for osteosarcoma without high-dose methotrexate: a 12-year follow-up on 53 patients. Onkologie 30 (5): 228-32, 2007
12. Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al.: Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. Eur J Cancer 39 (4): 488-94, 2003
13. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al.: Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 26 (4): 633-8, 2008.

14 Cortés-Rodríguez R. Castañeda-Pichardo G. Tercero-Quintanilla G. Guía de diagnóstico y tratamiento para pacientes pediátricos con osteosarcoma Departamento de Ortopedia. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Vol. II, no. 2 • Mayo-Agosto 2010 pp 60-66