



## *Revista Venezolana de Oncología*

### OSTEOSARCOMA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES REPORTE DEFINITIVO DEL BRAZO PEDIÁTRICO DEL GRUPO COOPERATIVO VENEZOLANO PARA EL ESTUDIO DE LOS TUMORES ÓSEOS (G.C.V.E.T.O.) Octubre 1995 – Diciembre 1999

PREMIO DR. "BERNARDO GUZMÁN BLANCO"

MARTÍNEZ SISO M\*, AGUILERA A\*\*, JIMÉNEZ C\*, PANEBIANCO C\*, COLAIACOVOS S\*, PÉREZ ALONSO F\*,  
PERDOMO Z\*, MOTA F\*, ROSS E\*, GUZMÁN J\*, GASCUE A\*\*\*, NÚÑEZ P\*\*\*\*, DÍAZ PIETRI G\*\*\*\*,  
KHALEL Y A\*\*\*\*, CARBALLO P.I.\*\*\*\*, PIÑERO L\*\*, CARTOLANO A\*\*\*\*\*, ARIZA M\*, PÉREZ S\*, BLANCO S\*\*\*\*\*

**RESUMEN.** En 1995 se integró el G.C.V.E.T.O., y en Octubre 1995 se inicia el Protocolo 003/95 para el estudio y tratamiento de Osteosarcoma (OS). Durante el período comprendido entre el 01.10.1995 y el 31.12.1999, 39 pacientes menores de 20 años ingresaron al brazo pediátrico del protocolo 003/95. El esquema de quimioterapia incluyó: Ifosfamida (IFOS) / Mesna 1800 mgr/m<sup>2</sup>/día/5 días, Doxorubicina (DOXO) 25 mgr/m<sup>2</sup>/día/3 días asociado a ICRF-187 (Desraxozane) 250 mgr/m<sup>2</sup>/día/3 días, Cisdiaminodicloroplatino (CDP) 40 mgr/m<sup>2</sup>/día/3 días. 64,10% eran varones, con una relación sexo V:H 1,78:1. 53,84% tenían edades comprendidas entre 10 y 15 años, edad mínima 6 a. Y máxima 20 a., con un promedio de 12,53 a. Dolor, aumento de volumen e incapacidad funcional fueron los datos clínicos más frecuentes. 100% de los casos presentaban compromiso de partes blandas, y en 30,78% el volumen tumoral fue > 20 cm. El sitio de localización más frecuente: Fémur 48,7%, seguido por Tibia 23,07% y Húmero 20,51%. 14 pacientes presentaron enfermedad metastásica al ingreso. Las alteraciones de laboratorio más relevantes: Velocidad Sedimentación Globular (VSG), niveles séricos de Fosfatasa Alcalina (FA) y Deshidrogenasa Láctica (LDH). Los estudios imagenológicos del hueso comprometido fueron positivos en todos los casos, orientando el diagnóstico clínico en el 100% de los mismos. En todos los casos se estableció el diagnóstico a través del estudio histológico. 34 pacientes (87,18%) se consideraron evaluables para la terapia. Cirugía definitiva se realiza en el 61,76% de los casos: Injerto Óseo 11 pacientes, Desarticulación 8 pacientes, Resección Tumoral 1 paciente, Amputación 1 paciente, Endoprótesis 1 paciente. 226 cursos de quimioterapia fueron administrados, promedio de 5,79 ciclos. 17 pacientes (50%) han finalizado la terapia. La respuesta histológica se evaluó según % de necrosis sólo en 16 pacientes (72,72%): Grado I 2/16, Grado II 3/16, Grado III 7/16, Grado IV 3/16, N.R. 6/22. R.C. fue obtenida en 19 pacientes (55,88%): 16/22 pacientes sin enfermedad metastásica y 3/12 con enfermedad metastásica. R.P. 13 pacientes, Progresión 2 pacientes, 8 pacientes fallaron a la terapia; los sitios de recaída más frecuentes: Pulmón y Hueso (50%). La Sobrevida Libre de Evento (SLE) 59% e.e. 0,10 a 57 meses de observación, la SLE en pacientes no metastásicos de 56% e.e. 0,11 a 57 meses de observación, 5 pacientes fallecieron; la causa de muerte en todos los casos fue mielotoxicidad y procesos infecciones severos. La Sobrevida Global (SG) 83% a 60 meses de observación; la S.G. de los 22 pacientes sin enfermedad metastásica fue de 95% a 60 meses de

\* S.A. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas.

\*\* Centro Médico Maracay

\*\*\* Centro Médico de Caracas. Caracas

\*\*\*\* Hospital Oncológico Padre Machado. Caracas.

\*\*\*\*\* Hospital Ortopédico Infantil. Caracas.

\*\*\*\*\* Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas.

observación, y para los 12 pacientes con enfermedad metastásica de 88% ( $p < 0,05$ ). Se comparan los resultados obtenidos en SLE y SG con estudios previos, y se demuestra diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en S.G. El análisis de regresión demostró validez para los datos pronóstico: Volumen tumoral, F.A. y % de Necrosis Tumoral. Toxicidad Hematológica, e Infecciones fueron las complicaciones más frecuentes. Las complicaciones secundarias a la Cirugía definitiva se consideraron dentro de lo esperado para la misma. **CONCLUSIÓN:** se confirma la validez de los estudios de laboratorio e imagenológicos para el diagnóstico clínico de OS. La combinación IFOF-MSN/DOXO7CDDP es efectiva para el tratamiento de OS. La Cirugía preservadora de miembros puede ser realizada en nuestro medio luego de la evaluación exhaustiva de cada caso. El uso de cardioprotectores del tipo ICRF-187 (Desraxozane) previene la aparición de efectos tóxicos miocárdicos e incide directamente en la prolongación y calidad de vida de los pacientes con OS. La utilización de regímenes intensos de quimioterapia requiere de terapia de soporte eficaz y permanente.

Palabras Clave: **Osteosarcoma, Niños, Adolescentes, Tratamiento, Cardioprotección**

## INTRODUCCIÓN

urante las últimas dos décadas se ha logrado alcanzar un desarrollo importante en el manejo de Osteosarcoma (OS). Los avances han sido obtenidos no sólo del entendimiento de la historia natural de la enfermedad, a través de las investigaciones realizadas para determinar la etiología y biología de esta neoplasia, sino también, por el desarrollo e implementación de drogas antineoplásicas efectivas en el tratamiento; por la emergencia y validación del concepto de quimioterapia neo-adyuvante como modalidad terapéutica lo que ha permitido obtener una respuesta evidente y medible en el tumor primario, además del control de la enfermedad metastásica pulmonar en aquellos casos que la presentan en el momento del diagnóstico; y además, por el desarrollo de técnicas quirúrgicas avanzadas, tales como, la cirugía preservadora de miembros en aquellos pacientes con enfermedad inicial en extremidades, y el tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar<sup>(2-3, 6-8, 12-13, 16-18, 26, 28-29, 32, 34-36, 41, 43-44)</sup>

Las investigaciones actuales se encuentran dirigidas fundamentalmente ha establecer los factores genéticos y características de la biología molecular de esta neoplasia, y las implicaciones que los mismos tienen, en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad<sup>(20-21, 27, 38, 45)</sup>.

Actualmente se realizan estudios para el desarrollo y validación de nuevas drogas citotóxicas y otro tipo de terapia, cuyo uso condicione un incremento en las cifras de sobrevivencia<sup>(1, 1, 28-29, 31-33)</sup>.

El presente estudio constituye el reporte definitivo del brazo pediátrico de un protocolo terapéutico para Osteosarcoma, diseñado en Venezuela por el Grupo Cooperativo Venezolano para el Estudio de los Tumores Óseos (G.C.V.E.T.O.).

## MATERIAL Y MÉTODO

En Marzo de 1995, los servicios de Oncología, Anatomía Patológica, Cardiología y Nefrología del Hospital de Niños J. M. De los Ríos; Traumatología y Ortopedia y Anatomía Patológica del Centro Médico Maracay; Cirugía de Partes Blandas, Medicina Interna Oncológica y Anatomía Patológica del Hospital Oncológico Padre Machado; Clínica de Tumores Óseos del Hospital Ortopédico Infantil; Departamento de Imagenología del Hospital Privado Centro Médico de Caracas; y Cardiología del Hospital Miguel Pérez Carreño conformaron el G.C.V.E.T.O.

En Octubre 1995 se da apertura el Protocolo 003/95 para el tratamiento del Osteosarcoma. Los objetivos establecidos en el mismo fueron:

### *Determinar*

1. Si la quimioterapia administrada previamente y luego de la cirugía definitiva del tumor primario, puede mejorar la Sobrevida Global y Libre de Evento en los pacientes con Osteosarcoma No Metastásico de las extremidades o de los huesos que puedan ser resecados.
2. Si la quimioterapia administrada previamente y luego de la cirugía definitiva del tumor primario y de la

- enfermedad metastásica, sirve para mejorar las cifras de Sobrevida Global de los pacientes con Osteosarcoma Metastásico.
3. El impacto en la Sobrevida Libre de Enfermedad de la Quimioterapia Neoadyuvante previa la cirugía definitiva en pacientes susceptibles de Cirugía de Salvamento de Miembros, comparados con aquellos que requieren amputación del miembro comprometido.
  4. Si la quimioterapia previa a cirugía definitiva condiciona efecto clínico, radiológico y patológico medible sobre el tumor primario.
  5. Si la asociación de Ifosfamida-Mesna+Cisdiaminodicloroplatino + Doxorubicina produce efecto sobre el tumor primario y/o enfermedad metastásica en pacientes con Osteosarcoma.
  6. Si la asociación de CRF-187 (Desraxozane) al régimen de quimioterapia propuesto, previene la aparición de daño miocárdico secundario al uso de Doxorubicina, permitiendo alcanzar dosis altas de este medicamento; y si éste incide directamente en la prolongación de la sobrevida de los pacientes con Osteosarcoma.
  7. La toxicidad aguda y tardía del esquema propuesto.
  8. La factibilidad e indicaciones de los procedimientos quirúrgicos.
  9. Si efectivamente el tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar en los pacientes con Osteosarcoma mejora las cifras de Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Evento.
  10. La validez de los factores pronóstico comúnmente utilizados en Osteosarcoma, en nuestro medio.

#### ***Crterios de Elegibilidad***

1. Varones y Hembras con edades comprendidas entre 0 y 30 años, con diagnóstico positivo de Osteosarcoma sin tratamiento previo de quimioterapia y/o cirugía, a excepción de biopsia previa de lesión.
2. Pacientes que pudieran cumplir el tratamiento en forma rigurosa y estricta.
3. Ausencia de enfermedad cardíaca previa, demostrada por evaluación

cardiovascular. La misma incluyó: Electrocardiograma, Ecosonograma B y Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

4. Ausencia de enfermedad renal previa, demostrada por evaluación nefrológica, la cual debía incluir: Determinación de Urea y Creatinina sérica, examen genera de orina, Depuración de Creatinina, Electrolitos séricos y Equilibrio Ácido Base.
5. Enfermedad metastásica resecable.

#### ***Evaluación inicial***

Debía realizarse en todos los pacientes al momento del ingreso al estudio. Dicha evaluación estuvo basada en:

1. **Historia Clínica Completa:** con énfasis en hallazgos clínicos y antecedentes.
2. **Exámenes de Laboratorio:** Hematología completa, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Pruebas de Funcionamiento Renal y Hepático, Pruebas de Coagulación, Medio Interno, Antígenos de Superficie para Hepatitis Viral y Antígenos para H.I.V.
3. **Estudios Imagenológicos:** Rx de Tórax 2 posiciones, T.A.C. de Tórax, Ecosonograma Abdomino-Pélvico, Rx. Simple de Hueso Comprometido, T.A.C. y R.M.N. de hueso comprometido, Gammagrama Óseo, y todos aquellos que se consideraron necesarios para casos individuales.
4. **Evaluación Cardiovascular:** Examen Clínico Cardiovascular, Electrocardiograma, Ecocardiograma B, Fracción de Eyección del Ventrículo izquierdo, Prueba de Holter si era requerida por el paciente.

#### ***Clasificación Histológica y Estadiaje***

Se utilizó la clasificación de Dahlin para el estudio histopatológico, y el sistema de Enneking propuesto por la Sociedad de Tumores Musculo-esqueléticos para el estadiaje<sup>(7, 9-10, 14, 15)</sup>.

#### ***Datos Pronóstico***

Fueron considerados los siguientes datos de valor pronóstico:

Datos Pronóstico	Riesgo Habitual	Alto Riesgo
Edad	12 – 30 años	< 12 años
Localización	Extremidades	Otros
Fosfatasa Alcalina*	<450 U/l.	>450 U/l.
Tamaño Tumoral (Clínico)	<20 cm.	>20 cm.
Necrosis Tumoral (Post Quimioterapia (QT) Neo-adyuvante)	>90%	<90%
Metástasis al Ingreso	Ausente	Presente

\* En niños se consideraron valores normales hasta 3 veces por encima del rango superior normal aceptado.

## CRITERIOS DE RESPUESTA

### Respuesta Clínica

- Respuesta Completa:** desaparición de los síntomas y signos clínicos, resección total del tumor primario, desaparición de enfermedad metastásica, y normalización de todos los parámetros de laboratorio e imagenológicos alterados al ingreso.
- Respuesta Parcial:** desaparición de los síntomas clínicos, reducción del volumen tumoral y metastásico en un 50% o más, normalización de los parámetros de laboratorios, y mejoría evidente de los hallazgos imagenológicos.
- Progresión de Enfermedad:** no mejoría y/o aumento clínico y/o radiológico de la enfermedad primaria, y aparición de nuevas lesiones.
- Recaída de Enfermedad:** aparición de síntomas y/o signos de enfermedad activa, luego de haberse confirmado la respuesta completa.

### Respuesta Radiológica

Se consideró subjetiva y variable de acuerdo al estudio imagenológico evaluado:

- Rx Simple, T.A.C. y/o R.M.N. de Hueso afectado:
  - Localización de los signos radiológicos óseos.
  - Reducción o desaparición de las alteraciones de partes blandas.
- Arteriografía:
  - Resolución de la hipervascularización.

### Respuesta Patológica

Se utilizó el sistema propuesto por Huvos en 1983<sup>(14-15)</sup>.

- Grado I:** necrosis no identificada.

- Grado II:** áreas de células tumorales, material necrótico y /o fibrótico atribuible al efecto de quimioterapia con otras áreas de tumor viable (>50% necrosis).
- Grado III:** predominio de áreas sin células tumorales, necrosis o material fibrilar atribuible al efecto de quimioterapia, con pequeños focos de células tumorales viables (> 90% necrosis).
- Grado IV:** no evidencia histológica de tumor viable en toda el área tumoral evaluada (> 100% necrosis).

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El Cuerpo de Cirujanos responsables del Protocolo estableció las normas para la toma de la Biopsia inicial. En aquellos casos procedentes de otros centros, en los cuales se había realizado el procedimiento, se evaluaron las características de dicha toma de biopsia, y de considerarse el procedimiento no adecuado, se procedió a realizar nuevamente el mismo, de acuerdo a dichas pautas.

Se establecieron los criterios para los procedimientos quirúrgicos definitivos, considerándose que la respuesta clínica y radiológica obtenida luego de la administración de la quimioterapia neo-adyuvante, sería orientadora para la decisión de la cirugía definitiva.

### Tratamiento Oncoespecífico (Régimen de Quimioterapia)

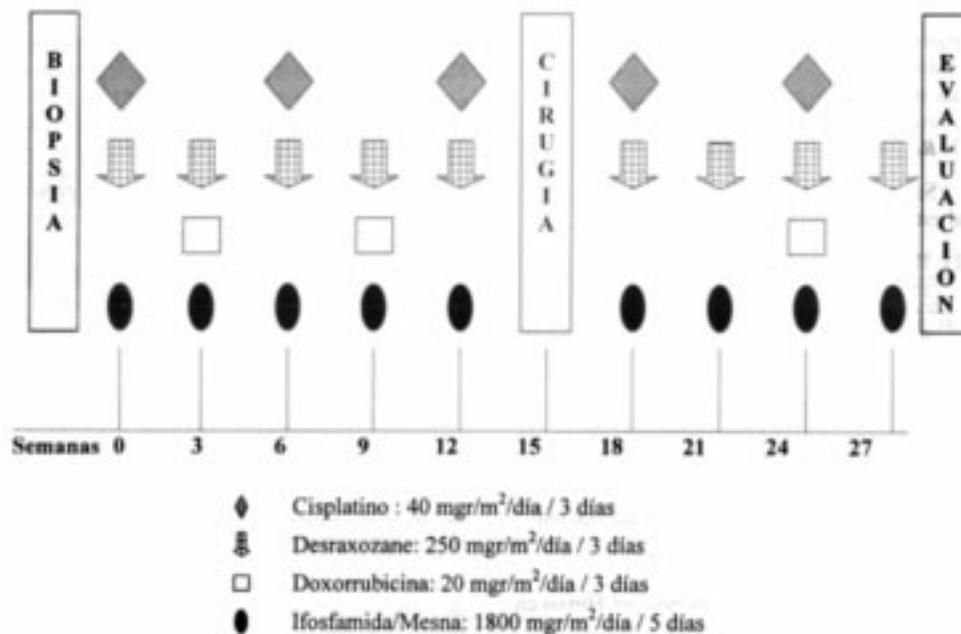
Basado en los reportes de Jaffe y Misser<sup>(16-17, 28-29)</sup> se diseñó un esquema de poliquimioterapia, con la inclusión de drogas antineoplásica de comprobada efectividad en OS el mis se demuestra en la Figura 1.

Dicho régimen se administró como terapia de inducción (Neo-adyuvante) por 5 ciclos alternos cada 21 días previos a la cirugía definitiva. Posterior a ésta, se administraron 4 ciclos igualmente alternos cada 21 días.

En aquellos casos en los cuales se demostró la no-existencia de respuesta histológica al régimen de inducción, se asoció Etopósido en el ciclo correspondiente a Cisdiaminodicloroplatino a la dosis de 150 mgr/m<sup>2</sup>/5 días, y se omitió el uso de Doxorubicina en el mismo.

Como terapia asociada se incluyó el uso de Desraxozane como cardioprotector a la dosis de 250 mgr/m<sup>2</sup>/día/3 días conjuntamente con la antraciclina, además del uso de Factores Estimulantes de Colonias Hematopoyéticas del tipo GM/CSF a la dosis de 10µgr/Kg/día, el cual fue administrado en el momento de la detección de Mielotoxicidad.

**Figura I**  
**Osteosarcoma en niños Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA. Octubre 1995 – Diciembre 1.999**



### EVOLUCIÓN

Todos los pacientes fueron evaluados previo a la administración de cada uno de los ciclos de quimioterapia a través de estudios de laboratorio, Rx de Tórax 2 posiciones y Rx de Hueso comprometido en 2 posiciones.

Una vez completada la fase de quimioterapia neo-adyuvante (5 ciclos), se realizaron los estudios de laboratorio e imagenológicos iniciales, con la finalidad de evaluar la respuesta clínica y radiológica

obtenida, y posteriormente hacer la planificación del procedimiento quirúrgico definitivo.

La evaluación de la respuesta patológica determinó el esquema de quimioterapia a seguir luego del procedimiento quirúrgico.

Al finalizar la terapia, los pacientes fueron re-evaluados de igual forma que al ingreso para determinar la suspensión del régimen terapéutico, y su inclusión posterior a la consulta de seguimiento, la cual se

estableció por un período no menor de 5 años.

### MÉTODO ESTADÍSTICO

El presente estudio corresponde a un estudio prospectivo lineal con un solo brazo terapéutico.

Para los cálculos de Sobrevida se empleó el Método de Kaplan Mier, la estimación del Coeficiente de Regresión se realizó mediante el uso de la Prueba de Cox<sup>(25)</sup>.

Todos los resultados se establecieron con un intervalo de Confidencia del 95%.

### RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 01.10.1995 y el 31.12.1999, 39 pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma (OS) fueron registrados en el brazo pediátrico del G.C.V.E.T.O. Todos (100%) fueron considerados elegibles para ser incluidos en el Protocolo 003/85. Los mismos representaron el 9,49% de todos los pacientes con Tumores Sólidos registrados en el Servicio de Oncología del Hospital de Niños J. M. De los Ríos de Caracas, Venezuela durante el quinquenio 1985 – 1999.

### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

#### **Hallazgos Clínicos.**

El 64,10% de los casos (25 pacientes) eran varones, con una relación de sexo V.H de 1,78.1 76,92% (30 pacientes) tenían 15 años o menos; la edad mínima registrada 6 años en 4 pacientes (10,25%), y la edad máxima 20 años en 2 pacientes (5,12%). La edad promedio obtenida 12,53 años.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al Hospital de Niños fue considerado como tiempo de evolución de la enfermedad. El promedio obtenido fue de 2,90 meses, con tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 7 meses.

Los síntomas y signos clínicos más frecuentes fueron dolor en el 100% de los casos, Compromiso de Partes Blandas en el 100% de los casos, Aumento de Volumen en el 87,18% (34 pacientes) e Incapacidad Funcional en el 84,61% (33 pacientes). En 2 pacientes (5,12%) se registraron síntomas y signos clínicos sugestivos de compromiso neurovascular local. Sólo en 3 pacientes (7,69%) se reportaron adenopatías locorregionales sospechosas.

El volumen tumoral fue consignado al momento del ingreso en el 79,48% de los casos (31 pacientes). En el 61,29% (19 pacientes) el tamaño tumoral fue de 20 cm., de diámetro o menos, el registro mayor 49 cm. (1 paciente), y el promedio obtenido de 17,76 cm (Tabla I).

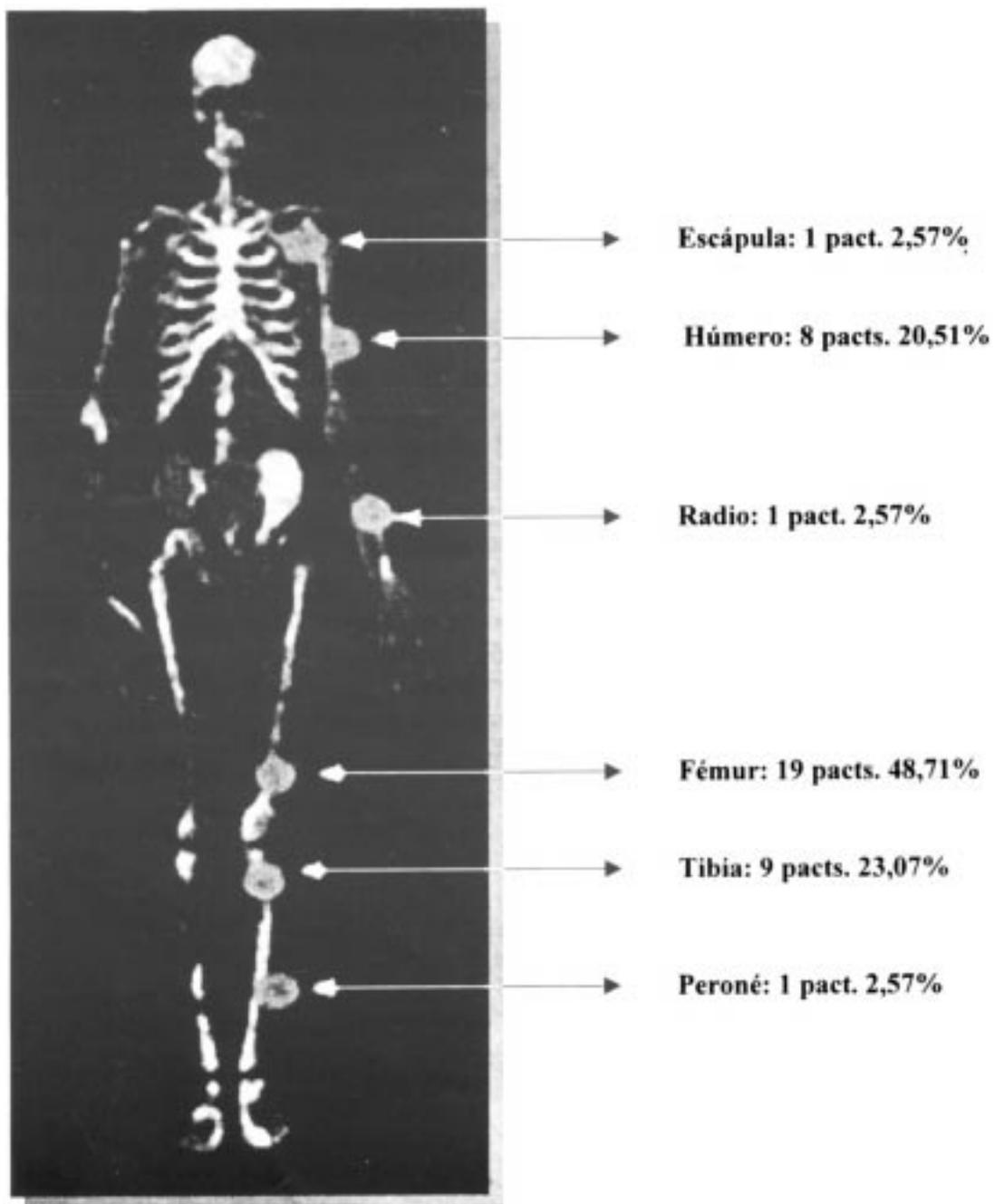
El sitio de localización del tumor primario mas frecuente fue Fémur en el 48,71% (19 pacientes), de estos, el 89,47% correspondió a localización distal. Tibia ocupó el segundo lugar de frecuencia en el 23,07% de los casos (9 pacientes), seguido por Húmero en el 20,51% (8 pacientes). No se registraron casos de OS Multicéntrico u OS como segunda neoplasia. Figura II. 14 pacientes (35,89%) presentaron enfermedad metastásica al momento del ingreso al estudio Pulmón: 11 pacientes (78,57%), Pulmón y Hueso: 2 pacientes (14,28%), y Pulmón y Ganglio: 1 paciente (7,14%) Tabla I.

Evaluación Cardiovascular inicial fue realizada en el 100% de los casos. Los hallazgos reportados fueron

- a) 5,12% (2 pacientes) disminución de fracción de acortamiento de 30% y 31% respectivamente.
- b) 5,12% (2 pacientes) prolapso de la Válvula Mitral.
- c) 10,25% (4 pacientes) Bloqueo Incompleto de la Rama Izquierda del Haz de Hiss.

En ninguno de los casos se consideró contraindicación del uso de Antraciclinas. Tabla II.

**Figura II**  
**Osteosarcoma en niños y adolescentes. Protocolo 003/95**  
**Localización del Primario. Octubre 1.995 – Diciembre 1.999**



**Tabla I**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**DATOS CLÍNICOS. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

Datos	Total	Porcentaje
<b>Edad (años)</b>		
<5	0	0
5-9	9	23,08
10-15	21	53,84
16-20	9	23,08
Edad mínima	6 años (4 pac.)	
Edad máxima	20 años (2 pac.)	
Promedio	12,53 años	
<b>Sexo</b>		
Varones	25	64,10
Hembras	14	35,90
Relación V:H	1,78:1	
<b>Hallazgos Clínicos</b>		
Dolor	39	100
Compromiso de Partes Blandas	39	100
Aumento de Volumen	34	87,18
Incapacidad Funcional	333	84,61
Adenopatías locorregionales	3	7,69
Pérdida de Peso	3	7,69
Parestesias	2	5,12
Fiebre	2	5,12
<u>Volumen Tumoral</u>		
<10 cm.	10	25,64
10 – 20 cm.	9	23,07
20 – 30 cm.	5	12,83
30 – 40 cm.	5	12,83
40 cm.	2	5,12
No Reportado	8	20,51
Volumen mínimo	5 cm.	
Volumen máximo	49 cm.	
Promedio	17,76 cm.	
<b>Enfermedad Metastásica</b>		
Positiva	14	35,90
Pulmón	11	78,57
Pulmón + Hueso	2	14,29
Pulmón + Ganglio	1	7,14
<b>Total Pacientes</b>	<b>39</b>	<b>100,00</b>

**Tabla II**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**ESTUDIOS DE EXTENSIÓN. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

Datos	Total	Porcentaje
<b>Laboratorio</b>		
<u>V.S.G.</u>	<u>23/29</u>	<u>58,97</u>
Elevada	12/23	52,17
Registro máximo	100 mm.	
Promedio	48,12 mm	
Fosfatasa Alcalina	<u>32/39</u>	<u>82,05</u>
Elevada	28,32	87,5
Registro máximo	2,288 UI/lt	
Promedio	1,219 UL/lt	
<u>Deshidrogenasa Láctica</u>	<u>34/39</u>	<u>87,18</u>
Elevada	15/39	44,11
Registro máximo	1,360 UL/lt	
Promedio	496,94 UL/lt	
<hr/>		
<u>Evaluación Cardiovascular</u>	<u>39</u>	<u>100</u>
F.E.V.I.	2 pac. < 31%	5,12
F.A.	2 pac. Prolap´. Valv. Mitral	5,12
E.K.G.	4 pac. B.I:R:I:H:H:	10,25

Fuente Archivo Clínico HNJMLR 2000

**Estudios de Laboratorio e Imagenológicos**

1) Estudios de Laboratorio:  
 Los hallazgos más relevantes fueron:

- a) Velocidad de Sedimentación Globular (V:S:G): Reportada sólo en el 58,97 de los casos (23 pacientes). En el 52,18% de ellos, las cifras registradas se encontraron elevadas. El promedio obtenido para la 1ª hora fue de 48,12 mm., con un registro máximo de 100 mm en 1 paciente.
- b) Fosfatasa Alcalina (F.A.): Consignada en el 82,05% (32 pacientes). En el 87,5% de los casos (28 pacientes) las cifras reportadas fueron superiores a las consideradas dentro de los límites normales para la edad de los pacientes. El registro máximo:

2,288 UI/l en 1 paciente (3,12%). El promedio 496,94 UI/lt.

- c) Deshidrogenasa Láctica (LDH): Reportada en el 87,18% de los casos (34 pacientes). En un 44,11% (15 pacientes) las cifras registradas se encontraron por encima de los valores normales. La cifra máxima registrada: 1,360 UI/l en 1 paciente (2,94%). El promedio obtenido: 494.96 UI/l. Tabla II.

2) Estudios Imagenológicos;  
 Los hallazgos más relevantes fueron:

- a. Rx. Simple de Hueso Comprometido: realizado en el 100% de los casos, reportada en 32 pacientes (82,06%), en un 90% de los casos los hallazgos se presentaron en combinación.

Los más frecuentes fueron: Triángulo de Codman en el 68,75% (22 pacientes); Imagen de Rayos de Sol

en el 56,25% (18 pacientes); Imagen lítica y/o esclerótica en 15 pacientes respectivamente (46,87%). En 4 pacientes (12,5%) se determinó la existencia de fractura patológica.

- b. T.A.C. de Hueso Comprometido: Realizado en 27 pacientes (69,23%). De ellos, en el 96,30% de los casos se determinó compromiso de partes blandas, y en un 48,14%, presencia de calcificaciones.
- c. R.M.N. de Hueso Comprometido: Realizado en el 76,92% de los casos (30 pacientes). En el 93,34% se estableció compromiso de partes blandas; en el 64,70% extensión intramedular. Sólo en 2 casos (6,66%) se determinó compromiso articular y presencia de fractura patológica respectivamente.
- d. T.A.C. de Tórax: Realizado en el 87,18% de los casos (34 pacientes). En un 38,23% (13 pacientes) se determinó la existencia de enfermedad metastásica pulmonar. De ellos, el 69,23% presentaban enfermedad pulmonar múltiple.
- e. Gammagrama Óseo: fue realizado en el 89,74%. Todos considerados positivos para enfermedad, sugestiva de OS. En 2 pacientes (5,71%) se estableció la presencia de enfermedad metastásica en otros huesos, y en 1 paciente (2,85%) presencia de metástasis en salto. Tabla III.

### **Diagnóstico**

En todos los casos (100%) el diagnóstico clínico e imagenológico fue OS: el mismo se confirmó a través del estudio histopatológico obtenido mediante biopsia de lesión.

En aquellos casos en los cuales el diagnóstico había sido realizado en otra

institución, se consideró mandatorio la revisión del material de biopsia por los integrantes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Niños, para confirmación diagnóstica.

29 casos (74,35%) presentaban patrón histológico convencional, siendo la variedad Osteoblástica la más frecuente. 2 casos (5,14%) Paraosteal, 1 caso (2,56%) Telangiectásico; 1 caso (2,56%) Periosteal. 5 casos (14,70%) fueron reportados como de Alto Grado de Malignidad.

### **Clasificación y Grado Histológico**

De acuerdo a la clasificación de Enneking(9-10), no se reportó ningún caso como Grado I o de Bajo Grado.

24 casos (61,53%) fueron clasificados Grado II; 14 casos (35,89%) Grado III. Sólo en 1 caso el grado histológico no se reportó.

El 92,30% de los casos fueron catalogados como lesiones Extracompartamentales.

### **Datos Pronóstico.**

76,92% (30 pacientes) fueron catalogados como de Alto Riesgo.

### **1. Evaluación de la Terapia**

De los 39 pacientes (100%) registrado en el estudio, sólo 34 (87,18%) fueron considerados evaluables para la terapia. 3 pacientes abandonaron luego de haber recibido el primer ciclo de quimioterapia antineoplásica neoadyuvante; 1 paciente recibió previo a su ingreso 2 ciclos de altas dosis de Metotrexato en otra institución; y 1 paciente egresa luego de confirmarse el diagnóstico, sin aceptar terapia.

**Tabla III**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**ESTUDIOS DE EXTENSIÓN. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

<b>Datos</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Imagenología</b>		
<u>Rx. Hueso Comprometido</u>	<u>32</u>	<u>82,06</u>
Triángulo de Codman	22	68,75
Imagen Rayos de Sol	18	56,25
Imagen lítica	15	46,87
Imagen esclerótica	15	46,87
Calcificaciones	12	37,50
Imagen mixta	8	25,00
Fractura patológica	4	12,5
N.R.	7	17,94
<u>T.A.C. Hueso Comprometido</u>	<u>27</u>	<u>69,23</u>
Compromiso de partes blandas	26	96,30
Calcificaciones	13	48,14
<u>R.M.N. Hueso Comprometido</u>	<u>30</u>	<u>76,92</u>
Compromiso partes blandas	28	93,34
Extensión intramedular	22	64,70
Compromiso neurovascular	1	3,33
Compromiso articular	2	6,66
Fractura patológica	2	6,66
<u>Gammagrama Óseo</u>	<u>35</u>	<u>89,74</u>
Metástasis a otros huesos	2	5,71
Metástasis en salto	1	2,85
<u>Rx. Tórax</u>	<u>39</u>	<u>100</u>
Positiva	8	20,51
<u>T.A.C. Tórax</u>	<u>34</u>	<u>87,18</u>
Positiva	13	38,23
Mt. Única	4	30,77
Mt. Múltiple	9	69,23

Fuente Archivo Clínico HNJMLR 2000

### **a. Tratamiento Quirúrgico**

La cirugía definitiva del tumor primario había sido realizada en 22 pacientes al momento de cerrar el estudio (64,70%).

Cirugía conservadora de miembros se realizó en 13 pacientes (59,09%): 11 pacientes (84,62%) recibieron Injerto Óseo; 1 paciente (7,69%) Endoprótesis de Húmero, y 1 paciente (7,69%) Resección Tumoral amplia por rechazo al procedimiento quirúrgico no preservador.

Cirugía total fue realizada en 9 pacientes (40,91%): Desarticulación en 8 pacientes (88,89%), Amputación Supracondílea en 1 paciente (11,11%).

En 3 pacientes (25%) del grupo con enfermedad metastásica (12 pacientes), se realizó extirpación quirúrgica de las mismas.

### **b. Tratamiento Quimioterápico**

226 cursos de quimioterapia sistémica fueron administrados; el promedio de ciclos fue de 5,79 por paciente, en el 100% de los casos evaluables se administró terapia neoadyuvante. Para el momento del cierre del estudio 17 pacientes (50%) habían finalizado el tratamiento.

Doxorrubicina se administró en todos los pacientes. La dosis acumulada osciló entre 128 mgr/m<sup>2</sup> S.C. y 832,19 mgr/m<sup>2</sup> S.C., con un promedio de 456,21 mgr/m<sup>2</sup> S.C. ICR-F 187 (Desraxozane) se administró a una dosis 10 veces mayor que la dosis correspondiente a la antraciclina en todos los cursos de quimioterapia. Tabla IV.

### **3. EVALUACIÓN DE RESPUESTA**

La Respuesta Histológica se evaluó en 16/22 casos (72,72%) en los cuales se había realizado la cirugía definitiva.

Los resultados obtenidos fueron: Grado I: 2 casos (12,5%). Grado II: 3 casos (18,75%), Grado III: 7 casos (43,75%), Grado IV: 4 casos (25%). En 6 casos (27,28%), la misma no fue reportada. Tabla IV.

Respuesta Completa se obtuvo en 19 pacientes (55,88%); 3 de ellos (15,78%) presentaban enfermedad metastásica al ingreso. 13 pacientes (38,23%) presentaron Respuesta Parcial, y 2 pacientes (5,88%) Progresión de Enfermedad. Tabla V.

### **4. ESTADO**

para el momento de finalizar el estudio, 29 pacientes (85,29%) se encontraban vivos, de los cuales, 17 pacientes (58,62%) sin actividad tumoral. 5 pacientes (14,71%) fallecieron, todos con actividad tumoral por mielotoxicidad y procesos infecciosos asociados. Tabla V.

### **5. SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO (S.L.E.)**

8 pacientes (42,10%) fallaron a la terapia; de ellos, 6 (75%) sin enfermedad metastásica al ingreso.

Los sitios más frecuentes de recaída se demuestran en la Tabla VI.

La Sobrevida Libre de Evento fue de 59% a 57 meses de observación con un e.e. de 0,10. la S:L.E. en 16 pacientes sin enfermedad metastásica fue de 56% a 57 meses de observación, con un e.e. de 0,4. no se calcula la S:L:E: en enfermedad metastásica por el escaso número de pacientes (3 pacientes). Gráficos I y II.

Al comparar los resultados obtenidos, con los reportados previamente en nuestro medio(22-24), se obtuvo una p=0,05 sin diferencia significativa para todo el grupo de pacientes. Gráfico III.

**Tabla IV**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**TRATAMIENTO. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

Datos	Total	Porcentaje
Pacientes evaluables	34	100
<b>Quirúrgico</b>		
Biopsia	39	100
Definitiva	22	61,76
Preservadora	13	59,09
Injerto Óseo	11	84,62
Endoprótesis	1	7,69
Resección Tumoral	1	7,69
Total	9	15,38
Amputación	1	11,11
Desarticulación	8	89,88
Resección Metástasis Pulmonares	3/11	27,28
<b>Quimioterapia</b>	34	100
Neo Adyuvante	34	100
Adyuvante	17	50
Total Ciclos Administrados	226	
Promedio	5,79	

Fuente Archivo Clínico HNJMLR 2000

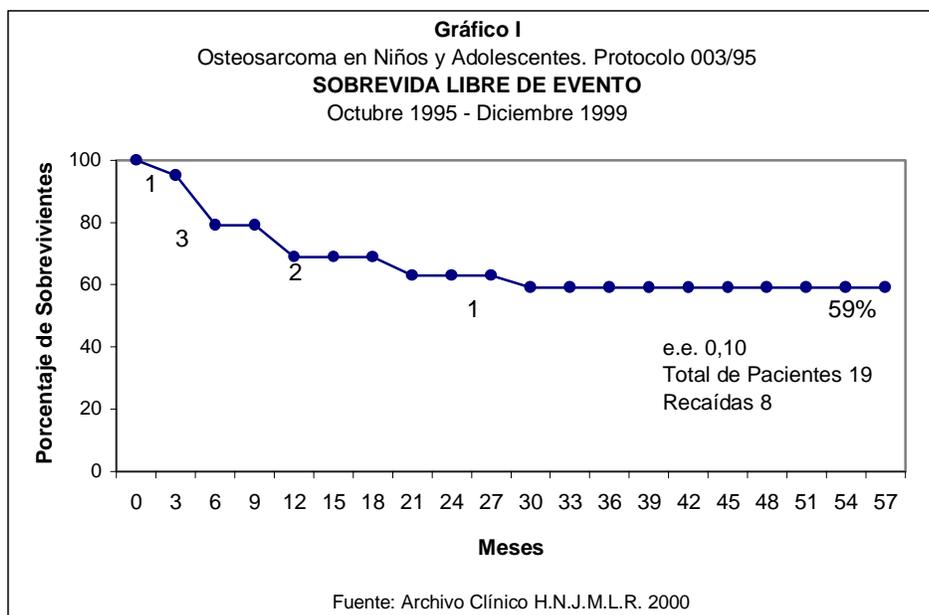
**Tabla V**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**EVALUACIÓN DE RESPUESTA. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

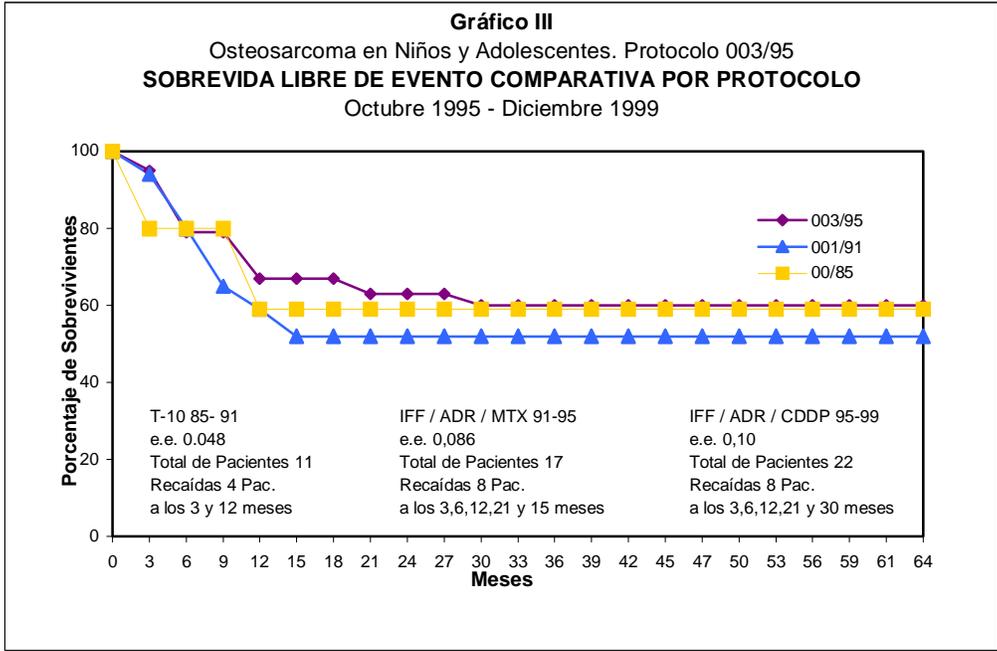
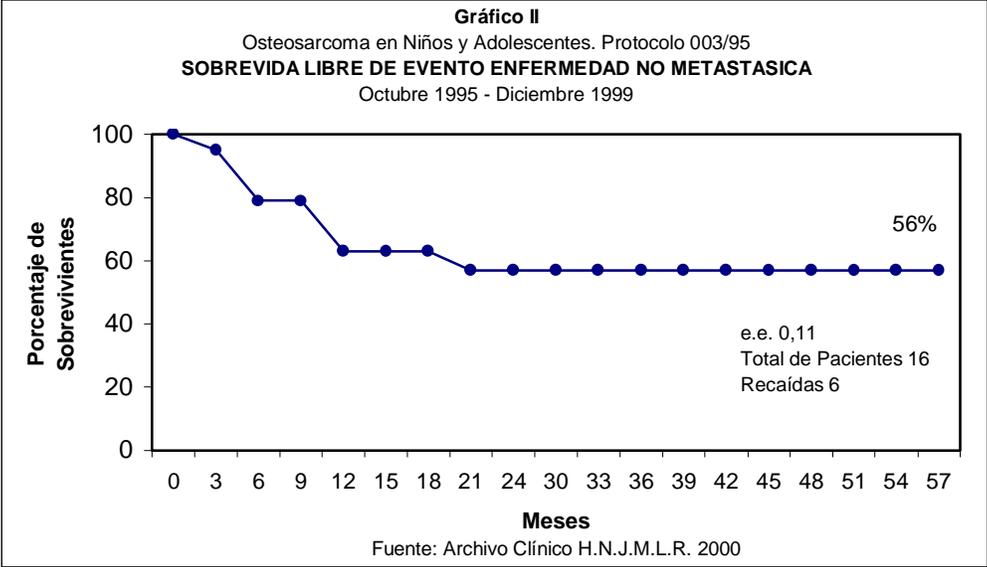
<b>Datos</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Respuesta Histológica (% Necrosis)	16/22	72,72
Grado I	2/16	12,50
Grado II	3/16	18,75
Grado III	7/16	43,75
Grado IV	3/16	25,00
No Reportado	6/22	27,28
Tipo de Respuesta		
<u>Pacientes sin Metástasis</u>	22	100
R.C.	16	72,72
R.P.	5	22,73
Progresión	1	4,55
Recaída	6/6	37,5
<u>Pacientes con Metástasis</u>	12	100
R.C.	3	25
R.P.	8	66,66
Progresión	1	8,34
Recaída	2/3	66,67
<u>Total de Respuestas Completas</u>	19/34	55,88
<u>Estado</u>		
Vivos sin actividad tumoral	17	50
Vivos con actividad tumoral	12	35,30
Muertos sin actividad tumoral	0	0
Muertos con actividad tumoral	5	14,70
<b>Total de Pacientes</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Tabla VI**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**ANÁLISIS DE RECAÍDAS. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

Datos	Total	Porcentaje
Pacientes sin metástasis	6	75
Pacientes con metástasis	2	25
Total de Recaídas	8/19	42,10
Localización		
Pulmón	2	25
Hueso	2	25
Local	1	12,5
Local + Pulmón	1	12,5
Pulmón + S.N.C.	2	25

Fuente Archivo Clínico HNJMLR 2000





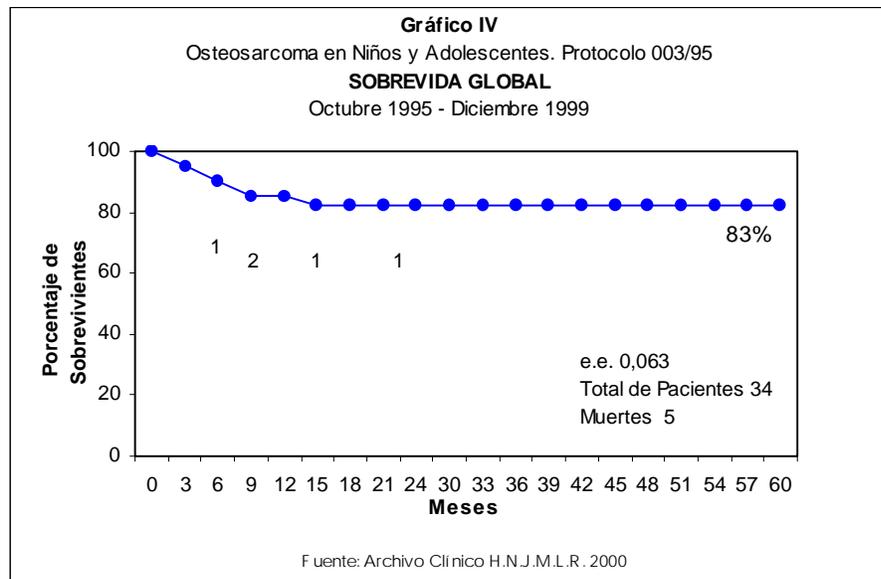
## **6. SOBREVIDA GLOBAL (S.G.).**

29 pacientes (85,29%) se encuentran vivos, de ellos 12 pacientes (41,37%) sin actividad tumoral, 11 de los cuales no presentaban enfermedad metastásica inicial.

5 pacientes (14,71%) fallecieron. La causa de muerte en todos los casos fue Mielotoxicidad asociada a procesos infecciosos severos. 2 pacientes tenían además enfermedad progresiva.

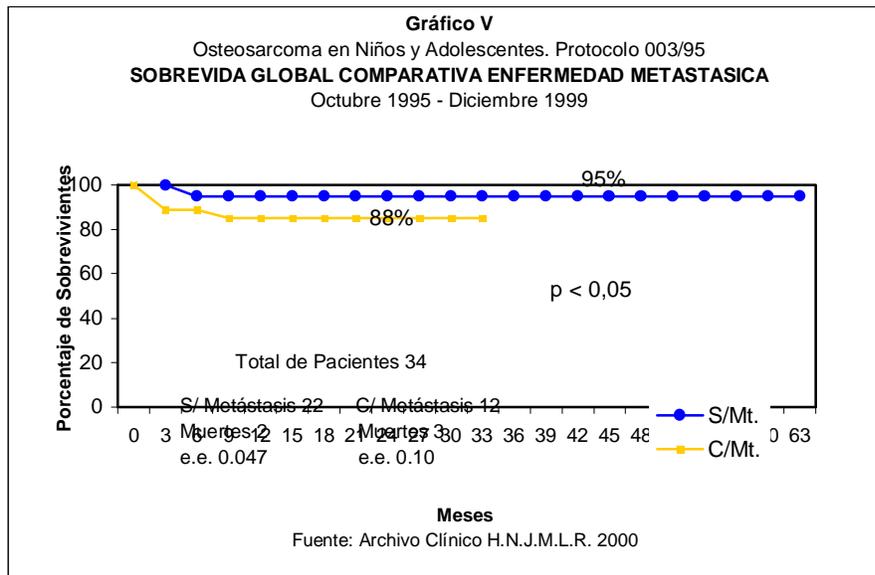
La S.G. obtenida fue de 83% a 60 meses de observación con un e.e. de 0,063. gráfico IV.

La S.G. de los pacientes sin enfermedad metastásica fue de 95% a 60 meses de enfermedad con un e.e. de 0,047. la S.G. de los pacientes con enfermedad metastásica fue de 88% con un e.e. de 0,10 a 36 meses de observación ( $p < 0,05$ ). Gráfico V.



Al comparar los resultados obtenidos, con los reportados previamente en nuestro medio (22-24), se obtuvo diferencia estadística significativa para todo el grupo de pacientes en los resultados actuales ( $p < 0,01$ ). Gráfico VI.

El análisis estadístico a través del Modelo de Regresión de Cox demostró que los datos pronóstico de mayor relevancia fueron los niveles de Fosfatasa Alcalina, Tamaño Tumoral y Respuesta Histológica a la quimioterapia ( $p < 0,007$ , 0,015, 0,010). Tabla VII.



**Tabla VII**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**Análisis de Regresión Datos Pronóstico. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

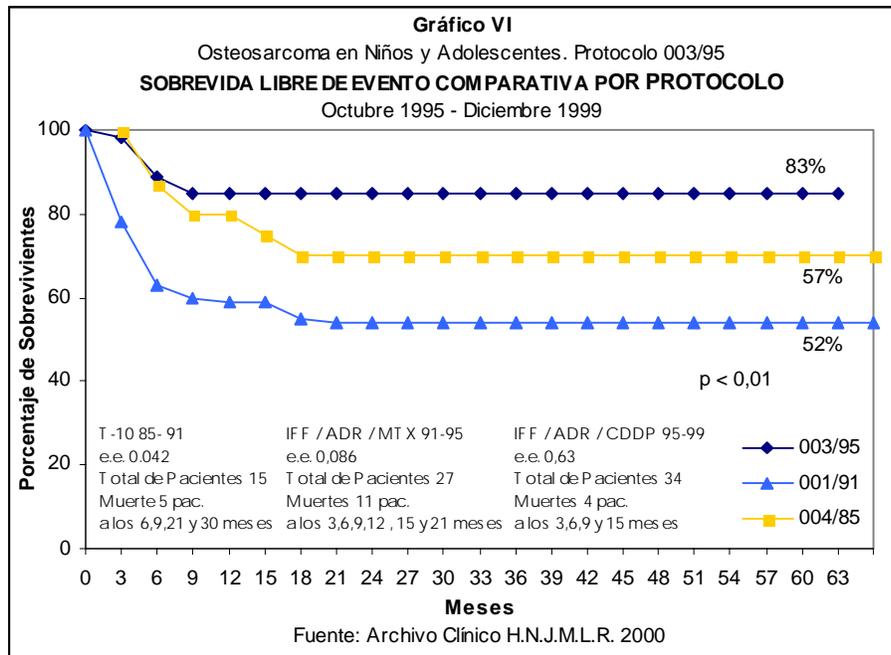
Covarianza	Coefficiente de Regresión	e.e.	Test Estadístico
Volumen Tumoral	1,10	0,39	2,70 (p=0,007)
Enfermedad Metastásica	1,14	0,42	2,63 (p=9,010)
Fosfatasa Alcalina	1,75	0,69	2,54 (p=0,008)
Deshidrogenasa Láctica	2,36	1,23	1,65 (p=0,091)
Grado de Necrosis	1,11	0,39	0,39 (p=0,007)

## **7. COMPLICACIONES**

### **a. Quirúrgicas**

Complicaciones secundarias al procedimiento quirúrgico definitivo fueron observadas en 3 casos (25%): 1 paciente St III que recibió injerto óseo en respuesta completa, a los 29 meses de S.L.E. presenta reactivación de enfermedad pulmonar y recaída local, se encuentra vivo con actividad tumoral en progresión. 1

paciente ST II quien recibió Injerto Óseo en respuesta completa, a los 24 meses de S.L.E., presenta fractura del injerto por esfuerzo, se re-injerta y se encuentra vivo sin actividad tumoral a 44 meses de observación; y 1 paciente St II en el cual se realizó resección ampliada de primario, a los 9 meses de S.L.E., presentó recaída local, se encuentra vivo sin actividad tumoral luego de realizarse Cirugía y Quimioterapia adyuvante con 12 meses de S.L.E., de recaída. Tabla VIII.



**Tabla VIII**  
**Osteosarcoma en Niños y Adolescentes. Protocolo 003/95**  
**COMPLICACIONES. Octubre 1995 – Diciembre 1999**

Datos	Total	Porcentaje
<b>Quirúrgicas</b>	3/12	14,38
Recaída local + Pulmón	1	33,33
Recaída local	1	33,33
Fractura de Injerto	1	33,33
<b>Toxicidad a Quimioterapia</b>	34	100
Piel y anexos: Alopecia	34	100
Hematológica:		95
Anemia, Neutropenia, Plaquetopenia Grado II, III y IV	33	
Gastrointestinal:		43,59
Elevación de Transaminasas Grado I, II y III	15	44,11
Mucositis Grado II y III	12	35,29
Infecciones: Grado II, III y IV	30	88,23
Cardiovasculares	0	0
Renales	0	0

Fuente Archivo Clínico HNJMLR 2000

## **b. Toxicidad a Quimioterapia**

La evaluación de toxicidad a la quimioterapia se realiza de acuerdo a los criterios establecidos por Miller en 1981 (O.M.S.):S.)<sup>(46)</sup>.

La toxicidad más frecuentemente observada fue Alopecia (Grado II y III) en el 100% de los casos, seguido de Mielosupresión (Grado II, III y IV) en el 95% de los casos en todos los cursos de quimioterapia administrada.

Mucositis Grado II y III fue reportada en el 34% de los pacientes, y elevación de Transaminasas Grado I, II y III en el 43,59%.

Procesos infecciosos secundarios fueron reportados en el 86,3% de los casos. Los procesos infecciosos severos de tipo Neumonía y Sepsis asociados a mielosupresión fueron reportados en el 15,38% de los casos, los mismos constituyeron causa de muerte en 5 pacientes.

Sólo en el 51,4% de los casos se logró aislar germen de Hemocultivo, siendo los más frecuentes los Gram negativos: Pseudomona aeruginosa, Salmonella, y de los Gram positivos: Streptococcus Grupo B, Staphylococcus aureus. En 1 caso se logró aislar Candida albicans.

En ningún paciente se demostró Daño Miocárdico asociado a efecto tóxico secundario al uso de Antraciclinas, así como tampoco, efectos tóxicos renales.

En los pacientes que se encuentran actualmente en seguimiento no se han determinado efectos secundarios tardíos a la terapia.

## **DISCUSIÓN**

Osteosarcoma (OS) es el tumor primario de hueso más frecuente en la infancia y adolescencia. Ocupa el sexto lugar de incidencia de lesiones malignas en la primera y segunda década de la vida. Derivado del mesénquima primitivo, su imagen histológica se caracteriza por la presencia de un estroma sarcomatoso maligno asociado con la presencia de material osteoide, siendo la presencia de

este último indispensable para establecer el diagnóstico<sup>(7, 13-14, 18)</sup>.

De etiología desconocida, en la misma han sido involucrados numerosos factores: agentes infecciosos, traumas e injurias entre otros. Sin embargo, el único factor físico demostrado como inductor de OS ha sido las radiaciones ionizantes<sup>(8,13-15,22)</sup>.

De igual forma, en pacientes portadores de Enfermedad de Paget hasta en un 2% de los casos, y en pacientes con lesiones óseas benignas, la asociación de esta neoplasia durante la evolución de la enfermedad de base, ha sido reportada.

Hallazgos sugieren una predisposición genética en la emergencia de esta neoplasia, luego de haberse demostrado la existencia de mutaciones recesivas que afectan la banda q14 del cromosoma 13. Estudios refieren deleciones en el gen RB, ausencia de transcripción de RNA correspondiente al locus RB o expresiones alteradas del producto genético RB. Otros estudios indican que las mutaciones iniciales observadas en el gene RBN proceden de una mutación germinal<sup>(14,21,27,45)</sup>.

Investigaciones recientes han implicado a un oncogene recesivo: el p53 en el desarrollo de OS, el cual se ubica en la región cromosómica 17p13,1. Este gen ha sido demostrado además, en los casos de Retinoblastoma y en el síndrome de Li-Fraumeni<sup>(14,21,27,45)</sup>.

Existen pues, fuertes evidencias de que 2 oncogenes recesivos: p53 y RB, juegan un papel importante en la tumorigénesis de OS.

Los datos epidemiológicos y clínicos obtenidos en el presente estudio coinciden con los hallazgos reportados en la literatura mundial y local. Evidentes diferencias se establecen en relación a los mismos, en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad establecido y la presencia de enfermedad avanzada al momento del ingreso, lo que incide directamente en la posibilidad de curación que presentan nuestros enfermos<sup>(2-4,14,18,21-24,28,37,43-44)</sup>.

Estos hallazgos demuestran la existencia de escasa información en nuestro medio de esta patología, lo que definitivamente incide en un retraso en el diagnóstico, y evidente

disminución de la posibilidad de rescate de los enfermos de OS.

Una vez más se confirma la utilidad de los estudios de apoyo tanto de laboratorio como imagenológicos. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la elevación de las cifras de Fosfatasa Alcalina, V.S.G. y Deshidrogenasa Láctica constituyen parámetros sugestivos de la enfermedad ante un cuadro clínico que oriente hacia esta posibilidad diagnóstica.

Se confirma la validez para el diagnóstico clínico de OS del uso de los estudios imagenológicos convencionales, los cuales pueden orientar tempranamente el mismo a través de los hallazgos de alteración del patrón trabecular normal, formación de hueso nuevo, ruptura perióstica; y en los huesos largos invariablemente, el compromiso de la porción metafisiaria ósea.

Los estudios especiales como la Tomografía Axial Computada (T.A.C.) y Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) del tumor primario son esenciales para la planificación de la Cirugía definitiva. Ambos permiten establecer la extensión local de la enfermedad, la extensión tumoral intraósea y en las masas musculares adyacentes.

Estos hallazgos fueron confirmados en este estudio. Dadas las características socioeconómicas de nuestros pacientes, debe ser considerada la posibilidad de realizar sólo como evaluación pre-quirúrgica la R.M.N. del hueso comprometido, debido a que la información obtenida a través de la misma es más amplia, y el alto costo de los estudios propuestos, impide en muchos casos la realización de los mismos.

Es importante señalar que el uso de otros agentes de contrastes en la R.M.N. como el Gadolinium, no ha demostrado ser de mayor contribución en el establecimiento de la extensión de la enfermedad. Actualmente, en muchos centros se realizan otros estudios dinámicos contrastados, que permiten evaluar la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante<sup>(19,30,42)</sup>.

El uso del estudio gammagráfico se considera indispensable, no sólo para determinar la extensión ósea de la lesión, sino también, para demostrar la presencia de enfermedad en salto en el hueso

comprometido, y/o el compromiso de otros huesos. Estos datos fueron confirmados en el presente estudio.

OS es una neoplasia que presenta en un alto porcentaje de los casos, enfermedad metastásica a pulmón al momento del diagnóstico. Si bien el estudio radiológico simple de tórax puede demostrar la presencia de la misma cuando el volumen tumoral es grande, en un 20% de los pacientes con estudios normales, se puede establecer la existencia de enfermedad pulmonar a través de T.A.C. Tórax; por lo que este estudio debe ser considerado como indispensable en la evaluación de los pacientes con OS.

Un gran número de factores ha sido propuesto como dato pronóstico en OS: volumen tumoral, tiempo de evolución, edad, localización inicial. Existen numerosos reportes, en los cuales se estableció que los factores más relevantes siguen siendo el volumen tumoral y la respuesta a la terapia<sup>(2-3,7,12,14,22-24,32,36,39,40,43)</sup>.

Ha sido descrito previamente que los pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico tienen menor probabilidad de sobrevivir aún recibiendo esquemas de quimioterapia de reconocida efectividad en OS<sup>(2-3,7,12,14,22-4,32,36,39,40,43)</sup>.

Los estudios de biología molecular, referidos al índice de ADN de las células tumorales ha demostrado tener una validez pronóstica importante, cuando es utilizado no sólo en el espécimen inicial, sino en aquellos casos en los cuales se realiza cirugía definitiva y se evalúa la respuesta a la terapia<sup>(20,21,45)</sup>.

Los tumores con líneas celulares diploides tienen un mejor pronóstico que aquellos cuyo índice de ADN es hiperdiploide. Este parámetro constituye actualmente un dato valioso para determinar el alto o bajo riesgo que presentan los pacientes con OS de alcanzar respuestas completas y mayor índice de supervivencia. Este estudio es de reciente adquisición en nuestro medio, y ha sido utilizado hasta el momento del cierre del estudio en sólo 5 pacientes<sup>(20,21,45)</sup>.

Actualmente el factor de mayor relevancia implicado en el pronóstico de esta patología es la respuesta tumoral observada luego del uso de quimioterapia neo-adyuvante. El esquema diseñado en el Hospital Memorial

Sloan Kettering de New York por Huvos<sup>(14)</sup> ha demostrado ser efectivo para medir el grado de respuesta histológica a través de la determinación del porcentaje de necrosis que presenta la lesión. Ha sido establecido en diferentes estudios reportados, que los pacientes cuyas lesiones demuestran porcentajes de necrosis iguales o mayores al 90% (Grados III y IV), tienen una mayor cifra de sobrevida que aquellos cuyas lesiones son reportadas con grado de necrosis correspondientes a los Grados I y II<sup>(1-6,12-13,15,22-24,26,28-29,33,35-40,43-44)</sup>.

Lo importante es que, el sistema diseñado por Huvos<sup>(15)</sup> permite determinar la estrategia terapéutica racionalizada a seguir luego de la cirugía definitiva; además de orientar al diseño de esquemas terapéuticos adecuados en aquellos pacientes en los cuales se considere que la respuesta obtenida ha sido satisfactoria.

En este estudio se determinó la validez de estos datos pronóstico en nuestros pacientes, coincidiendo los mismos con los reportes anteriores y los reportes de la literatura internacional<sup>(1-6,12-13,15,22-24,26,28-29,33,35-40,43-44)</sup>.

En este estudio se demostró la efectividad de la Cirugía Preservadora de Miembros en aquellos enfermos en los cuales fue implementada, con un mínimo de complicaciones. Esto constituye en nuestro medio un avance importante en el manejo de estos pacientes, que de una u otra forma eran sometidos a tratamientos no preservadores independientemente de las posibilidades de cirugía preservadora de extremidades que presentarían, condicionando la aparición de cuadros depresivos severos, rechazo social e incapacidad. Este procedimiento permite que los pacientes puedan ser reinsertados a sus familias y a su medio social en una forma efectiva como entes productores.

Sin embargo, es indispensable considerar cada caso en forma individual, estableciendo en forma precisa y adecuada pautas quirúrgicas individualizadas, a través de equipos médicos de experiencia.

Los agentes citotóxicos utilizados en el tratamiento de OS han sido objeto de múltiples reportes. Las cifras de sobrevida obtenidas con el uso de altas dosis de Metotrexato, Cisplatinodiolcloroplatino, Doxorubicina, e Ifosfamida han demostrado

la posibilidad de lograr un incremento en el número de pacientes con enfermedad no metastásica rescatados, no así en los pacientes con enfermedad metastásica inicial, cuyas cifras de sobrevivencia siguen siendo bajas<sup>(2-4,6,12-13,16,22-24,26,28-29,32-37,41,43-44)</sup>.

El uso de quimioterapia pre-operatoria fue reportada inicialmente por Rosen con excelentes resultados, sin embargo, estos resultados no han podido ser reproducidos en su totalidad por otros autores<sup>(34-36)</sup>.

Los estudios realizados por Bacci y colaboradores del Instituto Rizzoli de Italia, han demostrado que aquellos pacientes que responden bien a la quimioterapia pre-operatoria mantienen un nivel de sobrevida adecuada. Por otra parte, en los pacientes con pobre respuesta a la misma, las cifras de sobrevida se mantienen bajas, aún cuando se realice una modificación en el esquema de quimioterapia postoperatoria. Resultados similares han sido publicados por el Grupo Pediátrico de Estudio de Cáncer (CCSG) y por el Grupo Oncológico Pediátrico (POG)<sup>(2-4,11-12,33,44)</sup>.

Otros estudios demuestran que la administración temprana de agentes antineoplásicos antes de la cirugía definitiva del tumor primario, permite un control de la enfermedad microscópica, y por ende, previene la aparición de clones celulares resistentes, factor que incide directamente en la sobrevida de estos enfermos<sup>(2-4,6,11,26,28,37,39,43-44)</sup>.

El régimen terapéutico empleado en el presente estudio demostró efectividad en cuanto al número de respuestas completas obtenidas. Las cifras de sobrevida libre de evento se consideran similares a las reportadas en estudios anteriores, las mismas pueden atribuirse al alto porcentaje de pacientes ingresados al estudio como de alto riesgo o mal pronóstico. Las cifras de sobrevida global se consideran adecuadas, y observamos una mejoría evidente cuando las mismas fueron comparadas con estudios previos<sup>(22-24)</sup>.

Se demostró además, que la intensificación del régimen permite un incremento en las respuestas observadas al nivel de la lesión primaria, y el control de la enfermedad metastásica pulmonar en algunos de los casos.

Actualmente los regímenes propuestos por los investigadores de los diferentes grupos a escala mundial, se basan en regímenes más intensos, con altas dosis de los agentes efectivos, aunados a una terapia de soporte de alta eficiencia a fin de evitar efectos tóxicos secundarios severos.

Con el incremento de la agresividad de los protocolos terapéuticos, ha emergido el uso de Factor Estimulante de Colonias Hematopoyéticas (G-CSF y GM-CSF) para la movilización de Stem Cell, y su posterior utilización en el rescate de los pacientes con infusión periférica de las mismas, a fin de mantener la intensidad del régimen, y de esta forma, mejorar significativamente las cifras de sobrevida<sup>(47)</sup>.

Todos estos hallazgos sugieren que el uso de quimioterapia no-adyuvante por sí misma no mejora la posibilidad de curación en este tipo de neoplasia, sino la utilización de drogas de reconocida efectividad en regímenes más intensos.

Las complicaciones quirúrgicas observadas en el presente estudio se consideran dentro de lo esperado y coinciden con los reportes de la literatura, los cuales oscilan entre un 10 y 20%<sup>(17,37,39)</sup>.

De igual forma, las observadas con la administración de quimioterapia, son coincidentes, y evidencian la necesidad de implementar una terapia de soporte adecuada para el manejo efectivo de la misma.

La toxicidad cardiaca asociada al uso de antraciclinas, una de las drogas antineoplásicas de elección en el tratamiento de OS, constituye una de las limitantes más importantes en el tratamiento de la enfermedad. En este estudio se confirma la utilidad del uso de cardioprotectores del tipo ICRF-187 (Desraxozane), el cual previene la aparición de lesiones miocárdicas secundarias al uso de antraciclinas, e incide directamente en la prolongación de las sobrevida de estos enfermos.

La aparición de efectos tardíos se encuentra aún bajo evaluación.

Se concluye en este estudio, en la necesidad e importancia de generar una información adecuada para los Médicos en formación, a fin de mejorar en forma

objetiva la obtención de un diagnóstico precoz, que permita incrementar el número de pacientes rescatados.

La validez del diagnóstico clínico a través de una evaluación exhaustiva de los pacientes, de los estudios de laboratorio e imagenológicos, y de los datos pronóstico, además de la indiscutible confirmación histológica del mismo; todo lo cual permitirá una planificación terapéutica adecuada y cónsona en cada caso, para lograr obtener cifras de sobrevivencia acorde con los resultados reportados por otros centros.

El uso de Cirugía Preservadora en forma individualizada, de drogas citotóxicas de reconocida efectividad como Ifosfamida, Cisdiaminodicloroplatino y Doxorubicina a altas dosis asociadas al uso de cardioprotectores del tipo ICRF-187, además del uso de terapia antibiótica efectiva, de Factores Estimulantes de Colonias Hematopoyéticas y otras medidas de soporte, permiten obtener cifras de sobrevida adecuadas en nuestro medio, y la reinserción útil de estos enfermos a la sociedad.

Se considera indispensable el desarrollo de un protocolo terapéutico que incluya otras drogas antineoplásicas de comprobada efectividad en el tratamiento de OS como Metotrexato en combinación con las anteriores, y por ende, la intensificación de las mismas, a fin de mejorar los resultados obtenidos en los pacientes que no presentan enfermedad metastásica al momento del ingreso. La implementación de estos protocolos requiere de medidas de soporte permanente, por lo que las mismas, deben ser establecidas al momento del diseño del estudio.

El manejo de los pacientes con enfermedad metastásica debe ser considerado en forma aparte, con el diseño de estudios propios, intensos y agresivos, que permitan aumentar el número de pacientes rescatados, y obtención de cifras de sobrevivencia adecuadas.

Así mismo concluimos en la necesidad de implementar equipos multidisciplinarios para el manejo de los niños y adolescentes con Osteosarcoma, a través de los cuales se pueda ofrecer a estos enfermos las mayores posibilidades de sobrevida con una alta calidad de vida.

El tratamiento de estos enfermos debe ser realizado pues, en centros especializados que cumplan con las normas establecidas a

nivel internacional para los centros que manejan niños y adolescentes con cáncer.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aparicio J, Segura A, Montalar J, Garcera S et al. Long-term results after combined modality treatment for non-metastatic osteosarcoma. *Med Oncol Pedc* 1999; 16(4):255.
2. Bacci G, Picci P, Ruggieri, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities: the Instituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer* 1990; 65:2539.
3. Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for non metastatic osteosarcoma of the extremities: results in 164 preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993; 72:3227.
4. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, saeter G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Reports* 2000 Mar-Apr 2000 7(2):339.
5. Brosjo OI. Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982-1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Act Orthop Scand Supp* 1999 Jun: 285:58.
6. Boussen H, Mezzi F, Gamoundi A, Daldoul O, et al. Primary chemotherapy with the Rosen T10 protocol before conservative surgery in limb primitive osteosarcoma: results about 56 cases. *Bulletin Can Feb* 2000; 87(2):183.
7. Dahlin D, Coventry M. Osteogenic sarcoma: a study fo six hundred cases. *J Bone Joint Surg Am* 1967; 49:101.
8. Davis AM, Bell RS, Godwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994; 12:423.
9. Enneking WF, Springfield D. osteosarcoma. *Orthop Clin North Am* 1977; 8:785.
10. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current concepts review: the surgical staging of musculo skeletal sarcoma. *J Bone Surg Am* 1980; 62:1027.
11. Goorin AM, Gieser P, Ferguson W, Harris M, et al. successful phase II: trial of Etoposide and high dose Ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group trial (POG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:535a.
12. Harris M, Giesser P, Links M, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:445.
13. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N et al. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from 10 years experience. *J Clin Oncol* 1990; 8:1988.
14. Huvos A. Bone Tumors: diagnosis, treatment and prognosis. 2<sup>nd</sup>. Ed. Philadelphia WB Saunders 1981.
15. Huvos, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy in block resection and prosthetic bone replacement. *Arch Path Lab Med* 1977; 101:14.
16. Jaffe N, Prudich J, Knapp J, Wang YM et al. Treatment of primary osteosarcoma with intra-arterial and intravenous high dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1983; 1:428.
17. Jaffe N, Pearson P, Smith T, Murray J et al. Limb salvage in Pediatric Osteosarcoma: Complications of prosthetic replacement and duration of function. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:535.
18. Joung J, Miller R. Incidence of malignant tumors in US children. *J Pediatric* 1975; 86:254.
19. Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, Sugihara S et al. Imaging assessment of the response of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy: angiography compared with thallium-201 scintigraphy. *Cancer Sep* 1991; 86:949.
20. Kusuzaki K, Takeshita H, Murata H, Hirata M et al. Prognostic value of DNA ploidy response to chemotherapy in human osteosarcoma. *Cancer lett Jul 1 1999*; 141(1-2):131.
21. Look AT, Douglass EC, Meyer WH. Clinical importance of near-diploid tumor stem cells lines in patients with osteosarcoma of an extremity. *N Engl J Med* 1988; 318:1567.
22. Martínez-Siso M, Camacho JV, Herrera LE, Gascue A, et al. Osteosarcoma en niños. Evaluación clínico-radiológica y de anatomía patológica. *Rev Venez Oncol* 1993; 5(2):80.
23. Martínez-Siso M, Camacho JV, Herrera LE, Parra JF, et al. Evaluación de altas dosis de Methotrexate (T-10 Rosen) en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Osteosarcoma. *Rev Venez Oncol* 1993; 5(2):86.
24. Martínez-Siso M, Aguilera A, Díaz-Pietri G, Casale-Ochoa E, et al. Ifosfamide, /

- Doxorubicin / HD Methotrexate and Limb Salvage Surgery. An alternative in Osteosarcoma treatment. *Med Ped Oncol* Oct 1996; 27(4):358.
25. Matthews DE and Farewell VT. Using and Understanding Medical Statistics. 3<sup>rd</sup> revised edition. Karger AG, 1996.
  26. Meyers PA, Heller G, Healey J. et al. Chemotherapy for non-metastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10:5.
  27. Miller CW, Aslo A, Tsay C et al. Frequency and structure of p53 rearrangements in Human Osteosarcoma. *Cancer Res* 1990; 50:7950.
  28. Miser J, Arndt C, Smithson W, Gilchrist G, et al. Long term follow-up of high grade osteosarcoma. (OGS) treated (TX'D) with preoperative Ifosfamide (I), Adriamycin (A), ad High Dose Methotrexate (M) with Cisplatin (C) added postoperative for poor responders. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:535.
  29. Miser J, Arndt C, Smithson W et al. Treatment of high grade osteosarcoma (OGS) with Ifosfamide (IFOS), Mesna (ME), Adriamycin (ADR), High-Dose Methotrexate (HDMTX) with or without Cisplatin (CDDP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:336.
  30. Ongolo-Zogo P, Thiesse P, Sau J, Desuzinges C et al. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. *Europ Radiol* 1999; 9(5):907.
  31. Petrilli AS, Kechichian R, Broniscer A, García RJ et al. Activity of intraarterial carboplatin as a single agent in the treatment of newly diagnosed extremity osteosarcoma. *Med Ped Oncol* Aug 1999; 33(2):71.
  32. Philip T, Illiescu C, Demaille MC, Pacquement H et al. High-dose methotrexate and HELP (Holoxan (ifosfamide), eldesine (vindesine), platinum-doxorubicin) in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: a French multicentre pilot study. *Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer and Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Ann Oncol* Sep 1999; 10(9): 1065.
  33. Provisor AJ, Ettinger LI, Nachman JB et al. Treatment of non-metastatic osteosarcoma of the extremity with pre and postoperative chemotherapy CCG-782; a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* (in press).
  34. Rosen G, Murphy ML, Huvos AG, et al. Chemotherapy in block resection and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; 37:1.
  35. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary Osteogenic Sarcoma: the rationale for pre-operative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1976; 43:2163.
  36. Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al. 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.
  37. Saeter G, Wiebe T, Wiklund T, Monge O et al. Chemotherapy in osteosarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Act Orthop Scand* Aupp Jan 1999; 285:74.
  38. Simon R. Clinical prognostic factors in Osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:193.
  39. Szendroi M, Papai Z, Koos R, Illes T, Limb-saving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: the Hungarian experience. *J Surg Oncol* Feb 2000; 73(2):87.
  40. Tomer G, Cohen IJ, Kidron D, Katz K, Yosipovitch Z et al. Prognostic factors in non-metastatic limb osteosarcoma: A 20 year experience of one center. *Int J Oncol* Jul 1999; 15(1):179.
  41. Voute PA, Souhami RL, Nooij M, Somers R, Cortes-Funes H et al. A phase II studies cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. *Euroean Osteosarcoma Intergroup (EOI). Ann Oncol* Oct 1999; 10:1211.
  42. Winderen M, Stenwing AE, Solheim OP, Saeter G et al. Dynamic bone scintigraphy for evaluation of tumor response after preoperative chemotherapy. A retrospective study of osteosarcoma and Ewing's Sarcoma patients. *Act Orthop Scand* Supp Jun 1999; 285:11.
  43. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984; 2:267.
  44. Winkler K, Beron G, Dehlin G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988; 6:329.
  45. Yagamuchi T, Toguchida J, Yamamuro T et al. Allelotyping analysis in osteosarcoma: frequent allele loss on 3q,17p and 18q. *Cancer Res* 1992; 47:207.
  46. Miller, Hoogstrayen, Staquet e Winkler. *Cancer* 1982; 47:207.
  47. Buzzi M, Granchi D, Bacci G, Ferrari S et al. Cde34+ and clonogenicity of peripheral blood stem cells during chemotherapy treatment in association with granulocyte colony stimulating factor in osteosarcoma. *J Chemot* Aug 1999; 11(4):293.