

SARCOMAS OSEOS

AUTORES: Dr. Andrés Pío Noriega*

Dr Erasmo P Gómez Cabrera **

Dr. Abel Monzón Fernández ***

Dr Lorenzo Anasagasti Angulo ****

Dr. Jorge Luis González *****

Dr. Delvis Rodríguez Abreu *****

Dr. Ramón del Castillo *****

*Esp. II Grado Oncología .Prof. Consultante. Servicio Tumores Periféricos.

**Esp. II Grado Oncología .Prof. Asistente .Investigador Auxiliar .Servicio Tumores Periféricos.

***Esp. I Grado Cirugía General Prof. Instructor. Jefe Servicio Tumores Periféricos.

****Esp. II Grado Oncología. Prof. Auxiliar. Investigador Agregado. Servicio Tumores Periféricos.

*****Esp. I Grado Oncología. Servicio Tumores Periféricos.

*****Esp. I Grado Oncología. Investigador Aspirante Servicio Oncología Médica.

*****Esp. I grado Oncología. Dpto. Radioterapia.

AREA QUE CUBRE LA GUIA:

Todas las entidades conceptuadas dentro de los sarcomas óseos.

A QUIEN VA DIRIGIDA LA GUIA:

A Oncólogos, Ortopédicos y Cirujanos Generales que tratan esta patología.

INTRODUCCION:

El cáncer primitivo de los huesos es más frecuente en la primera , segunda y tercera década de la vida, sobre todo en estas últimas. Su Incidencia en Cuba se mantiene estable, habiendose diagnosticado en el 2002 166 casos, 92 casos en el sexo masculino y 74 en el femenino para una tasa ajustada de 1.5 y 1.2 respectivamente .La mortalidad tambien se mantiene estable aunque muy elevada si tenemos en cuenta la incidencia, con 162 casos en el 2005, 92 en el sexo masculino y 70 casos en el femenino para una tasa ajustada de 1.5 y 1.2 respectivamente , debido a su alta mortalidad per se , a lo avanzado de los casos al momento del diagnostico, y a la no uniformidad de los tratamientos impuestos.Las metástasis óseas no son consideradas tumores óseos primarios, sin embargo, son las lesiones malignas más frecuentes en el hueso. Aquí radica la importancia de un diagnóstico histológico previo al tratamiento cuando de tumor óseo se trata. El diagnóstico temprano es raro y se desconoce cómo evitarlos o un método de tamizaje que los diagnostique precozmente, no obstante todavía se mal

diagnostican con mucha frecuencia, lo que retarda su remisión a centros con experiencia en este tipo de enfermedad que garanticen un tratamiento adecuado de las mismas. En los últimos años la quimioterapia ha contribuido grandemente en mejorar la sobrevida a cinco años de estos pacientes; lesiones de pobre sobrevida como el tumor de Ewing y el Osteosarcoma, ahora tienen un 60 y un 75% de sobrevida a 5 años en centros de referencia de alto nivel para el tratamiento de estas lesiones. La radiología es fundamental en el diagnóstico de estas lesiones. La localización y la imagen radiográfica de un tumor en el hueso son “casi” diagnósticas. En la epífisis, asienta fundamentalmente el tumor a células gigantes, con la imagen de epífisis insuflada; en la metáfisis el Osteosarcoma y el Condrosarcoma, con osteólisis y/o osteoesclerosis y el triángulo de Codman; y en la diáfisis, el tumor de Ewing, con el aspecto de hojas de cebolla. En los huesos del tronco, el Condrosarcoma es el más frecuente (esternón, cintura escapular y pélvica) pudiendo insertarse en un Osteocondroma. En la columna vertebral y la pelvis la mayoría de las lesiones óseas son metastásicas de próstata, de mama y pulmón.

SISTEMATICA DIAGNOSTICA:

A.P.F. Antecedentes familiares de tumores óseos.

A.P.P. Antecedentes de osteocondroma o de irradiación ósea.

SINTOMAS:

- 1.- Dolor (desde el comienzo).
- 2.- Aumento de volumen de la zona tumoral.
- 3.- Aumento de la temperatura localizada a la piel que recubre el tumor.
- 4.- Circulación venosa colateral de la piel que recubre el tumor.
- 5.- Impotencia funcional.
- 6.- Fractura “patológica”.
- 7.- La astenia, la anorexia y el adelgazamiento suelen ser síntomas tardíos así como la disnea y la tos con expectoración.

EXAMEN FISICO:

- 1.- De la región tumoral.
- 2.- Exámen físico general habitual.

EXAMENES DE LABORATORIO:

- 1.- Hemograma con diferencial.
- 2.- Eritrosedimentación.
- 3.- Urea.
- 4.- Glicemia.

- 5.- Serología.
- 6.- Coagulograma mínimo.
- 7.- Parcial de orina.
- 8.- Prueba de la proteína de Bence-Jones cuando se sospeche mieloma.
- 9.- HIV.
- 10.- Fosfatasa ácida.
- 11.- Fosfatasa alcalina.(Aumento sugestivo met a distancia y elevada tasa de recaída local tras el tratamiento)
- 12.- Calcio sérico.
- 13.- Fósforo sérico.
- 14.- Electroforesis de proteínas (mieloma).
- 15.- Calciuria (osteolitis importante).
- 16.- Transaminasa Pirúvica: Si QT, Si ADR: ECD: PF cardíaca x radioisótopo, fracción de eyección en el seguimiento para los que han recibido antraciclinas.
- 17-LDH (EL aumento peor pronóstico en el Ewing)

EXAMENES RADIOGRAFICOS:

- 1.- Radiografía de Tórax (PA y L).
- 2- TAC (Toraco- abdominal), para estadiamiento.
- 3.- Radiografía simple y tomografía del tumor
- 4.- Centelleograma óseo (detección de metástasis óseas)
- 5.- U.S Doppler si se evalúa cirugía conservadora (definición de relación tumor-vasos)
- 6- R.M.N. (Localización de la lesión, Predicción del tipo tumoral, detección de metástasis óseas en salto, valoración de la respuesta al tratamiento)
- 5.- Arteriografía. En casos de duda con RMN y Doppler en relación con grandes vasos para definir cirugía de salvamento.

.

.

EXAMENES CITO-ANATOMOPATOLOGICOS:

- 1.- Biopsia: incisional, excisional o con trocar de Vim-Silverman o Tru Cut por el cirujano tratante.
- 2.- Punción aspirativa, en las recidivas.

ESTADIAMIENTO:

Se basa en el examen físico minucioso y los estudios imagenológicos que permitan definir la extensión de la enfermedad, con las características anatomopatológicas de la entidad.

Se basa en la Clasificación TNM.

La clasificación se aplica a todos los tumores malignos primitivos del hueso, excluyendo el mieloma múltiple, el osteosarcoma yuxtacortical y el condrosarcoma yuxtacortical.

Debe tenerse la confirmación histológica de la enfermedad que permita la división de los casos por el tipo histológico.(Ver anexos)

FACTORES PRONOSTICOS:

- 1-Asociados al estadiamiento.

2-Localización anatómica. Los situados en regiones resecables, tienen mejor pronóstico que los no resecables (columna vertebral, pelvis)

3-Necrosis tumoral post quimioterapia mayor de un 90% tiene mejor pronóstico que cuando es menor a esta cifra.

4-Sitio metastásico. Las óseas y hepáticas, tienen peor pronóstico que las pulmonares. Las metástasis solitarias del pulmón tienen mejor pronóstico que las múltiples.

5-La conducta biológica en el Osteosarcoma y el tumor de Ewing están asociadas a anormalidades moleculares específicas de estas neoplasias. En el Ewing se han descrito la translocación tipo I, EWS-FL1 como de mejor pronóstico que otras translocaciones. El gen MDR1 y su producto, la glicoproteína-P, se han referido en el Osteosarcoma a favor y en contra de mal pronóstico, en relación con la resistencia a la quimioterapia y la progresión de la enfermedad. Los altos niveles de c-erb B-2 (el protooncogen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-HER-2) es el responsable en el osteosarcoma de la pobre respuesta a la quimioterapia, así como de una disminución de la supervivencia libre de eventos. En el Sarcoma de Ewing, los reguladores del ciclo celular P53 e INK4A (la no expresión del primero o la delección del segundo) se han asociado a mal pronóstico.

TERAPEUTICA:

EL TRATAMIENTO DE ESTOS TUMORES ES MULTIDISCIPLINARIO Y DEBE SER REALIZADO EN CENTROS DE REFERENCIA.

El programa terapéutico varía en dependencia del tipo histológico y del estadio clínico. Su arma principal es la cirugía acompañada de la quimioterapia en determinados tipos histológicos.

OSTEOSARCOMA, HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO Y FIBROSARCOMA:
Estadíos IA-IIA (Tumor confinado al hueso).

_Cirugía: Exerética del tumor, con margen no menor de 5 cms por encima y por debajo del mismo, en hueso sano. Sustitución del defecto con injerto óseo, implante protésico u otro aditamento. Controlar por Centellograma y resonancia magnética.

_ Quimioterapia: (Ver anexo "Esquemas de quimioterapia para el tratamiento de los sarcomas del hueso").

Estadio IB-IIB (Tumor con extensión a partes blandas y/o paquete vasculo nervioso):

1.- Quimioterapia: Neoadyuvante. Sistémica con uno de los esquemas de primera línea: CDDP/ADM 3 ciclos con intervalos de 3 semanas entre uno y otro.

2.- Cirugía: Funcional o mutilante en dependencia del grado de respuesta a la quimioterapia.

Se debe evaluar el grado de necrosis tumoral por estudio anatomopatológico, como factor pronóstico, pero como opción terapéutica no tiene prácticamente ningún impacto en la supervivencia, por lo que se puede proseguir con el mismo esquema utilizado neoadyuvante o en dependencia del centro cambiar a una segunda línea

Ver anexo “Esquemas de quimioterapia para el tratamiento de los sarcomas del hueso.

3-Estadio III

El mismo tratamiento del estadio IB-II-B, teniendo en cuenta solamente tomar el margen quirúrgico con un mínimo de 5 cms por encima de la lesión secundaria.

Estadio IVA(tumor con metástasis a pulmón)

(Opciones):

- 1.- Si no hay posibilidad de tratamiento oncoespecífico: tratamiento sintomático paliativo.
- 2.- Si hay posibilidad de tratamiento oncoespecífico: realizar tratamiento del Tumor según corresponda y cirugía sobre las metástasis del pulmón, si estas son resecables, entre 3 y 4 semanas posteriores al tratamiento del tumor primario o simultaneo, seguido de quimioterapia esquemas convencionales, ver anexo.

Estadio IVB (tumor con metástasis linfática regional).

_ Quimioterapia: Neoadyuvante, intrarterial o sistémica por 3 ciclos.

Cirugía: Exéresis del tumor, funcional o mutilante (convencional o con láser), con disección linfática regional de la región afectada. Evaluación postoperatoria de la necrosis tumoral.

_Quimioterapia: A continuación de la cirugía con iguales especificaciones que en el resto de los estadios.

Estadio IVB (Tumor con metástasis a distancia):M1b

El tratamiento es casuístico. Debe ser individualizado en dependencia del estado general del paciente, síntomas asociados y extensión de la enfermedad, entre otros factores.

(Opciones):

- 1.- Si no hay posibilidad de tratamiento oncoespecífico: tratamiento sintomático paliativo.
 - 2.- Si hay posibilidad de tratamiento oncoespecífico: realizar tratamiento de T y N según corresponda y cirugía sobre las metástasis, si estas son resecables, entre 3 y 4 semanas posteriores al tratamiento del tumor primario.
- Quimioterapia: A continuación de la cirugía con iguales especificaciones que en el resto de los estadios.

CONDROSARCOMA:

Estadíos IA-IIA

_Cirugía. Funcional, exéretica (convencional o con láser) con implante óseo, endoprótesis u otro. Rehabilitación posterior.

Estadíos IB-IIB

_Cirugía. Exéresis del tumor primario a la demanda (convencional o con láser), con reconstrucción posterior mediante injerto óseo, endoprótesis u otro medio protésico.

Estadio III

-Cirugía a la demanda tomando el margen quirúrgico por encima de la lesión secundaria con un mínimo de 5 cms.

Estadío IVA

_Cirugía: Exéresis del tumor primario a la demanda (convencional o con láser) más disección linfática regional. Reconstrucción posterior mediante endoprótesis, injerto óseo u otro medio protésico.

Estadío IVB

Tratamiento casuístico, que debe individualizarse en dependencia del estado general, los síntomas asociados y la extensión de la enfermedad, entre otros factores.

Pacientes sin posibilidad de tratamiento oncoespecífico: solamente tratamiento sintomático paliativo.

Pacientes con posibilidad de tratamiento oncoespecífico.

_Cirugía: Exéresis radical del tumor primario y de las metástasis regionales (convencional o con láser). Tres a 4 semanas después debe valorarse cirugía sobre las metástasis a distancia (convencional o con láser). Rehabilitación posterior, si es posible.

Para todos los estadios:

Los condrosarcomas desdiferenciados y mesenquimal deben ser considerados como alto grado y recibir QTP como tal, los esquemas de tratamientos utilizados para el osteosarcomas serán el estandar a utilizar en estas variedades.

SARCOMA DE EWING :

Su tratamiento es complejo y conlleva el uso de las tres armas terapéuticas.

Cirugía después del tercer ciclo con la mayor resección posible.

Al terminar la PQT se valora RTP sobre el sitio primario.

Si remisión completa o enfermedad microscópica 45 Gys.

Si enfermedad macroscópica 54 Gys, 5 días a la semana DTD 1.5 Gys en 2 fracciones /d (4- 5h).

Si metástasis pulmonares 12 Gys pulmón 2 Gys/6 fracciones/d.

OSTEOCLASTOMA (Tumor de células gigantes)

Los TCG convencionales se trataran por Centros Ortopédicos de referencia.
Los sarcomas de células gigantes se trataran en Centros Oncológicos de referencia.

SEGUIMIENTO

CLINICO: Año 1 c/ 2 meses, año2 c/3 meses, año 3 c/4 meses, año 5 c/6 meses, luego anualmente.

COMPLEMENTARIOS: 1 año c/ 4-6 meses, después anualmente.

RADIOGRAFIAS DEL TUMOR PRIMARIO:1 año cada 4-6 meses, luego anualmente, al final del tratamiento para los pélvicos.

RADIOGRAFIAS DE TORAX:1 año c/2 meses, año 2 y 3 c/3-4 meses, año 4 c/4 meses, año5 c/6 meses, luego anualmente.

TAC DE TORAX: Si la radiografía de tórax es equívoca o se planea cirugía.

Bibliografía

1. Unni KK. Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 cases, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996:144-250.
2. Gurney JG, Severson RK, Davis S et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex, race, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer 1995;75:2186.
3. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55(1):10-30.
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop 1980;153:106-120.
5. Araki N, Uchida A, Kimura T, et al. Involvement of the retinoblastoma gene in primary osteosarcomas and other bone and soft-tissue tumors. Clin Orthop 1991;270:271-277.
6. Li FP, Fraumeni JF Jr. Prospective study of a family cancer syndrome. JAMA 1982;247:2692-2694.
7. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990;250:1233-1238.
8. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. Pediatr Clin North Am 1997;44:973-989.
9. Miller CW, Aslo A, Won A et al. Alterations of the p53, Rb, and MDM2 genes in osteosarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 1996;122:559-565.
10. Kruzelock RP, Murphy EC, Strong LC et al. Localization of a novel tumor suppressor locus on human chromosome 3q important in

- osteosarcoma tumorigenesis. *Cancer Res* 1997;57:106-109.
11. Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamuro T et al. Allelotype analysis in osteosarcomas: Frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q. *Cancer Res* 1992;52:2419-2423.
 12. Avigad S, Cohen IJ, Zilberstein J et al. The predictive potential of molecular detection in the nonmetastatic Ewing family of tumors. *Cancer* 2004;100(5):1053-8.
 13. DeAlva E, Kawai A, Healy JH et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1248-1255.
 14. Glaubiger DL, Makuch R, Schwarz J et al. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1980;45:2213.
-
15. Bruns J, Elbracht M, Niggemeyer O. Chondrosarcoma of bone: an oncological and functional follow-up study. *Ann Oncol* 2001;12(6):859-64.
 16. Sives TS, Wold LE, Dahlin DC et al. Chondrosarcoma and its variants In: Sim FH (ed): *Diagnosis and Treatment of Bone Tumors: A Team Approach*. Thorofare, NJ: Slack; 1988:211-217.
 17. Aboulafia AJ, Faulks C, Li W et al. Reconstruction using the saddle prosthesis following excision of malignant periacetabular tumors. In: Brown KLB. *Complications of Limb Salvage, Prevention, Management, and Outcome*. Montreal: ISLOS; 1991.
 18. Bergh P, Gunterberg B, Meis-Kindblom JM et al. Prognostic factors and outcome of pelvic, sacral, and spinal chondrosarcomas: a centerbased study of 69 cases. *Cancer* 2001;91(7):1201-12.
 19. Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg* 1978;60A:731-746.
- .
20. Pring ME, Weber KL, Unni KK, Sim FH. Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(11):1630-42.
-
21. Bacci G, Forni C, Longhi A et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004;40(1):73-83.
 22. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: the Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. *Ann Oncol* 2003;14(11):1654-9.
 23. Bacci G, Picci P, Ferrari S et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: No benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase - Results of two sequential studies. *Cancer* 1998;82:1174-1183.
 24. Burget EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990;8:1514-1524.
 25. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694-701.
 26. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R et al. Long-term event-free survival

- after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in and young adults. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3423-30.
27. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1818-29.
28. Rosen G, Caparros B, Nirenberg A et al. Ewing's sarcoma: Ten-year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1981;47:2204.
29. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME et al. Influence of doxorubicin dose intensity of response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1460.
30. Horowitz ME, Kinsella TJ, Wexler LH et al. Total body irradiation and autologous bone marrow transplantation in the treatment of high-risk Ewing's sarcoma and rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1911-1918.
31. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities: long-term results for patients treated according to the Rizzoli IOR/OS-3b protocol. *J Chemother* 2001;13(1):93-9.
32. Bacci G, Briccoli A, Mercuri M et al. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: Long-term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother* 1998;10:69-76.
33. Bacci G, Ferrari S, Forni C et al. The effect of intra-arterial vs intravenous cisplatin in the neoadjuvant treatment of osteosarcoma of the limbs: The experience at the Rizzoli Institute. *Chir Organi Mov* 1996;81:369-382.
34. Bacci G, Picci P, Ferrari S et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities: Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993;72:3227-3238.
35. Bacci G, Picci P, Ruggieri P et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities: The Istituto Rizzoli experience in 127 patients treated post-operatively with intravenous methotrexate (high vs. moderate doses) and intra-arterial cisplatin. *Cancer* 1990;65:2539-2553.
36. Bacci G, Ruggieri P, Picci P et al. Intra-arterial vs. intravenous cisplatin (in addition to systemic adriamycin and high-dose methotrexate) in the neoadjuvant treatment of osteosarcoma of the extremities: Results of a randomized study. *J Chemother* 1996;8:70-81.
37. Bramwell VH, Burgers M, Sneath S et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1993;10:1579-1591.
38. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: A critical review. *J Clin Oncol* 1994;12:423-431.
39. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Pediatric Oncology Group Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*

2003;21(8):1574-80.

40. Hauben EI, Weeden S, Pringle J et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218-25.
41. Link MP, Eilber F. Osteosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:889-920.
42. 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* 2001;19(1):171-82.
43. Marina NM, Pratt CB, Rao BN et al. Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer* 1992;70:2722-2727.
44. Meyers PA, Heller G, Healy J et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5-15.
45. Miser J, Arndt C, Smithson W et al. Long-term follow-up of highgrade osteosarcoma treated with preoperative ifosfamide, Adriamycin, and high-dose methotrexate with cisplatin added postoperative for poor responders (abstract 2054). *Proc Am Clin Oncol* 1998;17:535A.
46. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB et al. Treatment of metastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and post-operative chemotherapy: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76-84.
47. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C et al. Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:2614-2620.
48. Winkler K, Bielack S, Delling G et al. Effect of intra-arterial vs intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86). *Cancer* 1990;66:1703-1710.
49. Zalupski MM, Rankin C, Ryan JR et al. Adjuvant therapy of osteosarcoma - A Phase II trial: Southwest Oncology Group study 9139. *Cancer* 2004;100(4):818-25.
50. Saeter G, Hoic J, Stenwig AE et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma: prognostic factors for long-term survival.

ANEXOS :

I- CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES OSEOS:

I.- Tumores formadores de tejido óseo:

A.- Benignos:

1.- Osteoma.

2.- Osteoma osteoide y osteoblastoma (osteoblastoma benigno).

B.- Malignos:

- 1.- Osteosarcoma (sarcoma osteogénico).
- 2.- Osteosarcoma yuxtacortical (osteosarcoma parostal).

II.- Tumores formadores de tejido cartilaginoso:

A.- Benignos:

- 1.- Condroma
- 2.- Osteocondroma (exóstosis osteocartilaginosa)
- 3.- Condrioblastoma (condrioblastoma benigno, condrioblastoma epifisario).
- 4.- Fibroma condromixóide.

B.- Malignos:

- 1.- Condrosarcoma.
- 2.- Condrosarcoma yuxtacortical.
- 3.- Condrosarcoma mesenquinal.

III.- Tumor de células gigantes (osteoclastoma).

IV.- Tumores de la médula ósea:

- 1.- Sarcoma de Ewing.
- 2.- Reticulosarcoma óseo.
- 3.- Linfosarcoma óseo.
- 4.- Mieloma.

V.- Tumores vasculares:

A.- Benignos:

- 1.- Hemangioma
- 2.- Linfangioma
- 3.- Tumor glómico (glomangioma)

B.- Intermedios o indeterminados:

- 1.- Hemangioendotelioma
- 2.- Hemangiopericitoma

C.- Malignos

- 1.- Angiosarcoma

VI.- Otros tumores del tejido conectivo:

A.- Benignos:

- 1.- Fibroma desmoplático
- 2.- Lipoma

B.- Malignos:

- 1.- Fibrosarcoma
- 2.- Liposarcoma
- 3.- Mesenquimoma maligno
- 4.- Sarcoma indiferenciado

VII.- Otros tumores:

- 1.- Cordoma
- 2.- Adamantinoma de los huesos largos

- 3.- Neurilemoma (schwannoma, neurinoma)
- 4.- Neurofibroma

VIII.- Tumores no clasificados:

IX.- Lesiones seudotumorales:

- 1.- Quiste óseo solitario (quiste óseo simple o unicameral).
- 2.- Quiste óseo aneurismático
- 3.- Quiste óseo yuxtaarticular (ganglión intraóseo)
- 4.- Defecto fibroso metafisario (fibroma no osificante)
- 5.- Granuloma eosinófilo
- 6.- Displasia fibrosa
- 7.- Miositis osificante
- 8.- Tumor pardo del hiperparatiroidismo

II-Definiciones de grado y de TNM (sarcoma de hueso)

Grado del tumor (G)

- GX: El grado no puede determinarse
- G1: Bien diferenciado
- G2: Moderadamente diferenciado
- G3: Precariamente diferenciado
- G4: Indiferenciado

Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede determinarse
- T0: No hay indicio de tumor primario
- T1: Tumor de 8,0 cm o menos en su mayor dimensión
- T2: Tumor de más de 8 cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor con lesión secundaria por encima del primario.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis a ganglio linfático regional
- N1: Metástasis a ganglio linfático regional

Metástasis a distancia (M)

- MX: No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia
 - M1a: pulmón
 - M1b: otros sitios distantes.

Estadio IA

El tumor en estadio IA se define como de grado bajo.

- G1,2 T1, N0, M0

Estadio IB

El tumor en estadio IB se define como de grado bajo

- G1,2 T2, N0, M0

Estadio IIA

El tumor en estadio IIA se define como de alto grado..

- G3,4 T1, N0, M0

Estadio IIB

El tumor en estadio IIB se define como de grado alto

- G3,4 T2, N0, M0

Estadio III

El tumor en estadio III se define como cualquier grado

- Cualquier G, T3, N0, M0

Estadio IV A

- Cualquier G, Cualquier T, No, M1a

Estadio IV B

- Cualquier G, Cualquier T, N1, cualquier M
- Cualquier G, Cualquier T, cualquier N, M1b

III- ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

TUMOR DE EWING (G4)

PROTOCOLO P6

BASES DEL PROTOCOLO.

- ✓ Leucocitos (CAN + 500)
- ✓ Hb normales
- ✓ Plaquetas normales

Todos los pacientes reciben profilaxis contra el pneumocistis carini pneumoniae.

- ✓ Hemoglobina
- ✓ Creatinina.

Chequeo Periódico.

- ✓ Bilirrubina.
- ✓ ECO.
- ✓ Filtrado glomerular.

	Días				
Ciclos 1, 2, 3 y 6. (HD – CAV)	1	2	3	4	5
VCR 0.67 mg/m ² /d en infusión IV 24h	x	x	x		
CMF 2,100 mg/m ² /d en infusión IV 6h	x	x			
DOX 25 mg/m²/d en infusión IV 24h			x	x	x
MESNA 2,100 mg/m ² /d en infusión IV 24h	x	x			
Ciclos 4, 5, 7.					
IFM 1,800mg /m ² /d en infusión IV 1h	x	x	x	x	x
VP-16 100mg/m ² /d en infusión IV 1h	x	x	x	x	x

Para niños menores de 10 años, la dosis de CMF y MESNA es de 70 mg/d o 140 mg/kg de peso/ciclo. Con la administración de la CMF se usa hidratación de Dextrosa 5% + Solución salina + CLK 30 mEq/l + Furosemida 10 mg/l o 150 ml/m/h los días 1y 2 con infusión de CMF por 6h.

TOXICIDAD.

- ✓ Mielosupresión.
C/ciclo – mielosupresion – neutropenia hacia el día 9 durando 7 a12 días.
- ✓ Sepsis.
- ✓ Episodios febriles c/ IFM /VP-16.
- ✓ Duración de los ciclos 20 a 25 días. Hay que esperar neutropenia CAN+500 y plaq +100000 para comenzar el nuevo ciclo.
- ✓ Mucositis – grado III y IV 90% ciclos HD-CAV, 9% IFM –VP-16.
- ✓ Efectos VRC constipación, dolores musculares neuropatía periférica, síndrome de eritrodishería palmo plantar, que disminuye al poner VCR a bajas dosis.
- ✓ Hemorroides y excoriación perirrectal.
- ✓ Leucemia aguda no linfocítica.

OSTEOSARCOMA:

La QTP neoadyuvante se prefiere en los pacientes con osteosarcomas de alto grado.

Quimioterapia Pre-operatoria:

3 ciclos de:

CDDP-100 mg m² EV día 1

Adriamicina- 70 mg m² EV día 1

(cada 21 días)

Cirugía:

a) Funcional

b) Ablativa

Si necrosis tumoral en la pieza quirúrgica de > 90%, seguir con igual esquema de quimioterapia hasta completar 6 ciclos.

Si necrosis tumoral < 90% .

Opciones:

1. Continuar con la misma quimioterapia, pues no existe evidencia que cambie la supervivencia.

2. Altas dosis de Methotrexate a razón de ≥ 3 g/m².

3. Adriamicina 30 mg m² (1 al 3)

CDDP- 120 mg m² (día 1)

VP 16- 120 mg m² (1 al 3)

MTX-1 g m² (día 1)

Ifosfamida- 3g m² (día 1)

4. Ifosfamida 4g d1-4

Etoposido 100mg/m² d1-4