

**EXPERIENCIA CON EL PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA  
RIZZOLI EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA DE  
EXTREMIDAD DE ALTO GRADO, ENTRE 2007 Y 2010**

**DRA NATALIA ARANGO**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSTGRADO DE ONCOLOGIA CLINICA**

**BOGOTÁ, 2013**

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Experiencia con el protocolo de quimioterapia rizzoli en pacientes con osteosarcoma  
de extremidad de alto grado, entre 2007 y 2010

Instituto Nacional de Cancerología

Investigación de postgrado

Investigador principal: Natalia Arango A.

Asesor Temático: Dr. Carlos E. Bonilla. Oncologo Clínico INC

Asesor Metodológico: Dr. Ricardo Sanchez Grupo de Investigación Clínica (INC)

Jurado: Dra Lina Prieto. Universidad El Bosque

## **Página de Aprobación**

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Guía de contenido

Resumen.....	8
Abstract.....	9
Introducción.....	12
Marco teórico.....	14
Problema.....	24
Justificación.....	26
Objetivos.....	27
Objetivo General.....	27
Objetivos específicos.....	27
Propósito.....	29
Aspectos metodológicos.....	30
Tipo de estudio.....	30
Población.....	30
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	31

Muestra.....	31
Variables.....	31
Técnicas de recolección de la información.....	41
Materiales y métodos.....	42
Plan de análisis.....	44
Aspectos éticos.....	45
Cronograma.....	46
Presupuesto.....	48
Resultados.....	49
Discusión.....	64
Conclusiones.....	68
Referencias.....	69
Anexos.....	71

## Lista de tablas y gráficas

Tabla 1. Características Generales de la población estudiada.....	49
Tabla 2. Características clínico-patológicas.....	51
Tabla 3. Resultados de laboratorios previos al inicio de la terapia.....	52
Tabla 4. Retardo en días en el cumplimiento de los ciclos.....	54
Tabla 5. Ciclos de quimioterapia recibidos.....	56
Tabla 6. Estado de los pacientes al terminar el reclutamiento.....	57
Tabla 7. Desenlace de los pacientes.....	57
Figura 1. Estimación del tiempo hasta muerte en pacientes incluidos en el protocolo Rizzoli.....	58
Tabla 8. Relación entre progresión o recaída con abandono del tratamiento.....	59
Tabla 9. Relación de ciclos recibidos vs ciclos programados (neoadyuvancia).....	60
Tabla 10. Relación de ciclos recibidos vs ciclos programados (Adyuvancia).....	60
Tabla 11. Toxicidad hepática y hematológica tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia.....	62
Tabla 12. Toxicidad de acuerdo a fase de tratamiento.....	63

El presente estudio buscó especificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con osteosarcoma de extremidad de alto grado tratados con los protocolos Rizzoli 2 ó Rizzoli 4 en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 y el 2010. Se analizó la totalidad de las historias clínicas correspondientes a pacientes tratados en el Instituto con los protocolos Rizzoli 2 y 4. Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva y se estimaron funciones de supervivencia para mortalidad y recaída.

Se ubicaron un total de 18 pacientes que habían recibido protocolo Rizzoli. La edad promedio fue 25 años (DE=10,2) y el hueso más afectado fue el fémur. Luego de terapia neoadyuvante 15 de los 18 pacientes fueron llevados a procedimiento quirúrgico; de estos en el 60% se logró preservación de la extremidad (9 pacientes); los seis restantes requirieron amputación. De los pacientes llevados a procedimiento quirúrgico, 10 tuvieron una mala respuesta histológica a la neoadyuvancia. Luego de un seguimiento de 2 años, el 57% de los pacientes se encontraban vivos. El evento adverso no hematológico mas frecuente fue elevación de transaminasas grado 3. La

toxicidad hematológica fue más frecuente en tratamiento adyuvante con leucopenia grado 2 y neutropenia grado 3.

Los protocolos rizzoli 2 y 4 presentaron tasas de respuesta, preservación de la extremidad, y supervivencia global que están por debajo de los resultados presentados en las publicaciones originales, por lo cual se plantea reevaluar su uso en pacientes nuevos con osteosarcoma de extremidad de alto grado.

Palabras Claves: osteosarcoma, quimioterapia, amputación, preservación de la extremidad.

This study aimed to specify the clinical and epidemiological characteristics of patients with osteosarcoma in high-grade who were treated with protocols Rizzoli 2 or Rizzoli 4 in the Instituto Nacional de Cancerologia between 2007 and 2010. We analyzed all the history cases treated with the protocols of the Rizzoli Institute 2 and 4. We used descriptive statistics and we estimated survival functions for mortality and relapse.

We used a total of 18 patients who had received Rizzoli protocol. The average age was 25 years (SD = 10.2) and the femur was the most affected bone. After neoadjuvant therapy 15 of the 18 patients had surgical procedure. 60% of these could save his limb (9 patients), the remaining six required amputation. Of the patients undergoing surgical procedure, 10 had a poor histologic response to neoadjuvant therapy. After two years following the patients 57% were alive. The non-hematologic adverse event more frequent were transaminase elevation grade 3. Hematologic toxicity was more frequent in adjuvant leukopenia, neutropenia grade 2 and grade 3.

Rizzoli Protocols 2 and 4 showed rates of response, preservation of the limb, and overall survival below the results presented in the original publications. Thus why it

is important to reevaluate their use in new patients with osteosarcoma in extremity of high-grade .

Key words: osteosarcoma, Chemotherapy, amputation, extremity, preservation

## **Introducción**

El Osteosarcoma convencional es, después del mieloma múltiple, la neoplasia primaria del hueso más frecuente (1). Sus picos de presentación son en la segunda década de la vida (14 a 20 años), y entre los 60 y 80 años de edad (2).

Su tratamiento debe ser multimodal, incluyendo el control local de la enfermedad con cirugía, que puede ser radical (amputación) o resección del tumor con preservación de la extremidad y el uso de quimioterapia pre y postoperatoria (1, 3, 4). No se reconoce a nivel mundial un estándar en el manejo quimioterapéutico de la enfermedad. Un ensayo clínico fase III publicado en 1992 mostró que un régimen de quimioterapia de 2 drogas (cisplatino y doxorubicina) tuvo desenlaces similares que un regimen de 3 drogas y menor toxicidad (5), por lo que se usó ampliamente en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, hasta los primeros años de la década del 2000. Desde el año 2007 se introdujeron en el servicio los protocolos de quimioterapia utilizados en el Instituto Ortopédico Rizzoli (IOR) de Italia, específicamente el protocolo Rizzoli-2 para pacientes con enfermedad NO metastásica (6) y el protocolo Rizzoli-4 para pacientes con enfermedad metastásica o sin ella. (7). En los reportes de publicación de dichos protocolos, se describen tasas de supervivencia similares a las de protocolos con menos drogas, pero con tasas de preservación de extremidad mucho mayores (82% para el Rizzoli-2 y 94% para el Rizzoli-4), por lo que se implementó como tratamiento en el

Instituto Nacional de Cancerología desde el 2007 (8,9). Después de completar 4 años de la introducción de estos protocolos de poliquimioterapia como tratamiento de 1ª línea, no tenemos aún datos sobre el cumplimiento de objetivos y desenlaces obtenidos, por lo que consideramos necesario y pertinente realizar esta investigación con el fin de describir los resultados obtenidos en la Institución.

## **Marco Teórico**

### **Epidemiología.**

Las neoplasias óseas primarias son poco frecuentes, representando cerca del 0,2% de los tumores malignos (1). Cada año se diagnostican unos 2500 casos en EEUU, de los cuales aproximadamente 800 corresponden a osteosarcoma (10). Estudios poblacionales como el del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) en EEUU y estudios europeos informan tasas de incidencia de 0,2 a 0,3 por 100.000 habitantes/año (2,3). Las tasas de mortalidad son cercanas a 0,15/100.000 habitantes/año (11). Los datos sobre esta enfermedad en Colombia son escasos; el registro poblacional de Cali reportó 67 casos nuevos de tumores óseos primarios entre los años 1998 y 2002, correspondientes al 0,9% de las neoplasias, con una tasa cruda de incidencia de 1,5/100.000 hombres y de 0,8/100.000 mujeres (5). Sin embargo, no se discrimina en este dato los diferentes tipos de tumores óseos primarios.

Los hombres están más frecuentemente afectados que las mujeres, en una relación 1,2 – 1,5 :1 (1, 3); se presenta principalmente en población joven, con un pico máximo de incidencia entre los 15 y 19 años, y un segundo pico (aunque menor) entre los 60 y 80 años (2).

En el Instituto Nacional de Cancerología, de acuerdo a datos del anuario estadístico institucional, se presentaron durante el 2006, 46 casos nuevos (18 en pediatría y 28 en adultos), representando un 9,2% de los tumores pediátricos y un 0,53% de los tumores de pacientes adultos (12).

El osteosarcoma es después del mieloma múltiple, la neoplasia ósea primaria más frecuente, representando casi el 35% de esos casos, seguido por el condrosarcoma con un 30% y el sarcoma de Ewing con un 16% (13).

#### **Clasificación de los tumores óseos.**

El hueso está constituido por tejido cartilaginoso, osteoide, fibroso y elementos de médula ósea. Cada uno de estos tejidos puede ser asiento de tumores benignos o malignos (13). El sistema de clasificación de los tumores óseos válido en la actualidad fue propuesto inicialmente por Lichtenstein (14) y modificado posteriormente por Dahlin (15, 16) (ver anexo 1).

Los tumores cuyo estroma produce osteoide se clasifican como osteogénicos; las formas benignas son el osteoma y el osteoblastoma; los primeros nunca son malignos, mientras que los osteoblastomas en casos raros pueden tener comportamiento maligno, con recurrencia local y anecdóticamente metástasis a distancia. Los osteosarcomas, la contraparte maligna, y objeto de nuestro estudio, están compuestos por células

fusiformes y osteoblastos que producen osteoide o hueso inmaduro, reconociéndose varios subtipos (16).

### **Clasificación del osteosarcoma.**

La clasificación histológica y por localización de sitio anatómico aceptada actualmente se muestra en el anexo 1 y 2 (17).

#### *Osteosarcomas de superficie:*

Osteosarcoma parostal de bajo grado: asienta en la corteza del hueso, ocurre principalmente en individuos mayores y tiene mejor pronóstico que los osteosarcomas centrales. Afecta más frecuentemente el fémur distal posterior (72% de casos), seguido por el húmero y la tibia proximal. Tiene tasas de supervivencia mayores de 80% a 5 años y un bajo potencial de metástasis (18). El tratamiento se basa principalmente en una resección quirúrgica del tumor primario. La experiencia con quimioterapia o radioterapia es limitada y se aconseja sólo para lesiones grado III (18, 19).

Osteosarcoma perióstico: variante cortical poco frecuente del osteosarcoma, afecta más frecuentemente la tibia. Se aconseja tratarlo de forma similar a la de las lesiones de alto grado (20).

Osteosarcoma de superficie de alto grado (osteosarcoma convencional periférico): es la variante más rara de osteosarcoma de superficie. Tiene peor pronóstico que las dos

variantes mencionadas previamente, con desenlaces similares a los osteosarcomas convencionales intramedulares. La edad media de presentación es 13,5 años. Algunos autores lo denominan como Osteosarcoma Parostal tipo III (21, 22). El sitio más común de presentación es la diáfisis femoral; tiene alto riesgo de metástasis a distancia (21, 22).

Osteosarcoma central (intramedular): usualmente de alto grado; es la forma más común de osteosarcoma (16). Histológicamente puede subdividirse en: osteoblástico (45%), condroblástico (27%), fibroblástico (9%), anaplásico (17%), telangiectásico (1%), de célula pequeña (1%), otros tipos (1%) (16). Los tipos osteoblásticos, fibroblásticos y condroblásticos en conjunto, son llamados osteosarcomas convencionales (16). Los casos de osteosarcomas intramedulares de bajo grado son anecdóticos (17).

### **Etiología.**

Aún no se conoce exactamente. El único factor de riesgo exógeno probado en humanos es la radiación, responsable de aproximadamente 2% de los osteosarcomas (1,3). La enfermedad de Paget y la presencia de materiales metálicos óseos también se han relacionado con un mayor riesgo (3). Algunos pacientes relatan la presencia de trauma previo, pero los estudios no han encontrado relación etiológica (3).

Se ha propuesto como explicación del mayor pico de incidencia en la adolescencia, la mayor cantidad de factores de crecimiento necesarios para el desarrollo del individuo en esta etapa de la vida (23). Se han descrito algunas anormalidades citogenéticas en osteosarcoma, como ganancia en el cromosoma 1, pérdida en los cromosomas 6, 9, 10, 13 y 17; también rearrreglos en los cromosomas 11 y 19, así como asociación con síndromes hereditarios como el de Bloom, el de Rothmund-Thomson y el de Li-Fraumeni (24). La única exposición química ambiental conocida es el óxido de Berilio, que ha demostrado causar osteosarcoma en modelos animales (25). Se cree que virus como el FBJ y el virus simiano humano 40 (SV40) pueden estimular protooncogenes como el c-Fos o inactivar genes supresores tumorales como el Rb y el p53; se ha documentado el potencial carcinogénico en animales, pero el significado clínico en humanos es incierto (3, 24).

### **Clínica.**

El síntoma inicial más frecuente es el dolor, causado por afección subperióstica y/o pequeñas fracturas de estrés. El siguiente síntoma en aparecer es el edema, causado por el efecto de masa en tejidos blandos. Los síntomas sistémicos como pérdida de peso, palidez, fiebre, anorexia, aparecen en etapas más avanzadas (1). También en etapas tardías pueden aparecer signos y síntomas de enfermedad metastásica como disnea, tos,

hemoptisis (las metástasis pulmonares son las más frecuentes) o dolores óseos por metástasis a otros huesos (1).

### **Diagnóstico.**

No hay pruebas de laboratorio confirmatorias de osteosarcoma; puede encontrarse niveles elevados de LDH y de fosfatasa alcalina en 30% de los pacientes (26, 27), así como grados variables de anemia y elevación de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (3), pero dichos hallazgos son inespecíficos. La radiografía simple del hueso afectado puede mostrar una lesión mixta esclerótica o lítica, con elevación del periostio y edema de tejidos blandos (1, 28). La gammagrafía ósea con Tecnecio o Talio se usa para la estadificación mas no para el estudio del tumor primario. Se usa para buscar lesiones metastásicas óseas (distantes) y metástasis en saltos (metástasis óseas en el mismo hueso del tumor primario) (6). La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) de la extremidad afectada sirven para estudiar la extensión locorregional de los tumores, así como el compromiso neurovascular y de tejidos blandos, y se consideran el estándar actual para la evaluación del tumor primario. Se requiere dentro de la estadificación realizar TAC de tórax, ya que biológicamente el osteosarcoma tiende a metastatizar a pulmón (28). La confirmación diagnóstica requiere la realización de biopsia para estudio histopatológico (1, 3, 28).

### **Estadificación.**

Hay 2 sistemas de estadificación aceptados para el osteosarcoma. El primero es el sistema quirúrgico, propuesto por Enneking y adoptado posteriormente por la Musculoskeletal Tumor Society (MTS) que se puede ver en el anexo 3 (29, 30). La segunda clasificación es la de la Unión Internacional contra el Cancer (UICC) y el American Joint Cancer Committee (AJCC) de acuerdo al concepto TNM (tumor primario, compromiso nodal y metástasis distantes) (31) y se presenta en el anexo 4. Se aconseja utilizar ambos sistemas de estadificación (3).

### **Factores Pronósticos.**

Hay varios reportes sobre factores pronósticos. El Instituto Ortopédico Rizzoli de Italia encontró como factores pronósticos de evento una edad  $\leq 14$  años, fosfatasa alcalina elevada, volumen tumoral  $> 200$  mL, márgenes quirúrgicos inadecuados, aquellos con pobre respuesta a la quimioterapia preoperatoria (definida como necrosis tumoral menor del 90% en el espécimen quirúrgico) y el uso de protocolos Rizzoli 1, 2 ó 3 al compararlo con el Rizzoli 5 (32).

El grupo cooperativo alemán – austriaco – suizo para el estudio de Osteosarcoma publicó en el año 2002 un estudio de factores pronósticos en 1702 pacientes con osteosarcoma en el que se encontró como factores predictores de mortalidad: pobre

respuesta histológica a la quimioterapia, metástasis en el momento del diagnóstico, localización axial vs en extremidad y la presencia de tumor residual macroscópico (33).

El único estudio en latinoamérica que reporta factores pronósticos, es el del grupo de estudio brasilero en osteosarcoma publicado en el año 2006 en el que se describen como factores de riesgo de evento y de muerte la presencia de metástasis al diagnóstico, un diámetro tumoral  $> 12\text{cms}$  y la mala respuesta histológica a la quimioterapia (34).

Un reporte recientemente publicado producto de una colaboración internacional de 10 grupos de investigación en osteosarcoma con 2680 pacientes, encontró como factores predictores de muerte la edad (a mayor edad por año), el compromiso femoral vs humeral, las metástasis al momento del diagnóstico, el tratamiento con amputación y la mala respuesta histológica a la quimioterapia (35).

La fractura patológica se ha considerado un factor pronóstico ominoso pero la evidencia no es consistente. Actualmente no se considera contraindicación para cirugía de preservación de extremidad (36). Como se discutió previamente, los niveles de LDH y de fosfatasa alcalina elevados en suero son un predictor de pobre respuesta a quimioterapia, de recurrencia y de muerte ( 26, 27, 37 ).

Se ha considerado también que el número de metástasis pulmonares tiene importancia pronóstica; algunas series describen un peor pronóstico en pacientes con más de 3

lesiones (38), mientras que otra serie describe peor supervivencia en pacientes con 2 o más lesiones (39).

### **Tratamiento.**

El manejo quirúrgico es la piedra angular del tratamiento lo corregional pero, cuando se usa como modalidad terapéutica exclusiva, falla en 85 a 90% de los casos, debido a las frecuentes micrometástasis tempranas (1, 40). El osteosarcoma es una neoplasia relaviamente radorresistente (9); los estudios con radioterapia no han demostrado mejorar la supervivencia (41, 42). En este momento se acepta la radioterapia en osteosarcoma sólo para pacientes con márgenes positivos después de la resección o aquellos con tumores primarios no resecables como los que tienen un compromiso difuso de la pelvis, de la columna vertebral o base de cráneo, para pacientes que rechazan la cirugía definitiva y para paliación de metástasis óseas dolorosas.

En cuanto al manejo quirúrgico, se han desarrollado cada vez más técnicas quirúrgicas que permiten resecciones curativas sin necesidad de amputación sin comprometer la eficacia del tratamiento (cirugía de preservación de extremidad), por lo que debería intentarse este tipo de cirugía siempre que sea posible (43). La preservación de la extremidad mejora la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con osteosarcoma al compararlos con los que han requerido amputación (8, 44,45,46).

El otro pilar importante del tratamiento es la quimioterapia, que al ser administrada de forma pre y postoperatoria ha logrado conseguir tasas de supervivencia global a 5 años cercanas al 70% y tasas de preservación de extremidad entre 70 y 95% (9).

Se han identificado a 5 agentes de quimioterapia como los más activos para el tratamiento de osteosarcoma: cisplatino, doxorubicina, metotrexate, ifosfamida y etopósido, sin embargo la combinación más efectiva de estos agentes no se conoce aún (9). Se han descrito múltiples regímenes de poliquimioterapia pero no hay ninguno considerado estándar (1, 6, 9). En el tratamiento de 1ª línea en nuestra institución se han usado principalmente el regimen de cisplatino + doxorubicina (5) y en los últimos 2 años los protocolos de quimioterapia Rizzoli 2 (6) y Rizzoli 4 (7).

En el anexo 5 se presenta una tabla con los protocolos de quimioterapia más usados para enfermedad metastásica y no metastásica.

## **Problema**

### Formulación del problema

¿Cual ha sido el comportamiento clínico y epidemiológico de los pacientes con osteosarcoma de extremidad tratados con el protocolo de quimioterapia Rizzoli entre los años 2007 y 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología?

Siendo el osteosarcoma la segunda neoplasia de hueso más frecuente y que representa alrededor del 0.2% de los tumores malignos (1); con tasas de mortalidad cercanas al 0.15 por 100.000 habitantes y según los registros de Colombia entre 1998 y 2002 con un reporte de 67 casos nuevos (2, 3,47), no se tiene un consenso con respecto al manejo quimioterapéutico para estos pacientes.

Parte del objetivo de administrar quimioterapia neoadyuvante a estos pacientes es buscar cirugías de preservación de; ya que antes de existir los protocolos con quimioterapia neoadyuvante, estos pacientes eran llevados a tratamiento de amputación con la morbilidad que acarrea dicho tratamiento para el paciente.

La mayoría de los regímenes utilizaron 2 o más medicamentos, pero los resultados no fueron muy alentadores (1, 3,9). Desde el 2007 en el Instituto Nacional de Cancerología se vienen utilizando protocolos del Instituto Rizzoli (Italia), específicamente protocolo Rizzoli 2 para pacientes con enfermedad no metastásica y protocolo Rizzoli 4 para

enfermedad tanto metastásica como no metastásica. En los reportes de dichos protocolos se describen tasas de supervivencia similares a los protocolos con menos medicamentos, pero las tasas de preservación de extremidad son mucho mayores (82% para Rizzoli 2 y 94% para Rizzoli 4 (6,7).

Es por tanto importante valorar los protocolos antes mencionados con respecto a cumplimiento de objetivos, desenlaces obtenidos por los pacientes que recibieron dicho tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2007 y 2010.

## **Justificación**

Para el grupo de oncología del Instituto Nacional de Cancerología se justifica desarrollar esta investigación para poder conocer los resultados obtenidos en términos de supervivencia, tasas de preservación de extremidad y toxicidad con los protocolos Rizzoli 2 y 4.

Así mismo evaluar la adherencia de los pacientes y el cumplimiento de los protocolos de quimioterapia; contrastar los resultados reportados en los artículos de publicación de los protocolos Rizzoli 2 y 4, con los obtenidos en nuestra institución.

Permite conocer cómo está funcionando en nuestros pacientes con osteosarcoma de extremidad de alto grado los protocolos Rizzoli 2 y 4, con lo cual se tendrán criterios para definir su uso a largo plazo en nuestra institución.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con osteosarcoma de extremidad de alto grado tratados con los protocolos Rizzoli 2 ó Rizzoli 4 en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 y 2010.

### **Objetivos específicos**

- Describir la supervivencia global de los pacientes con osteosarcoma de extremidad de alto grado tratados con protocolo Rizzoli 2 ó 4 en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2007 y 2010.
- Describir la tasa de preservación de extremidad con los protocolos Rizzoli 2 y Rizzoli 4
- Establecer el tiempo libre de evento (definido como recurrencia local o a distancia, muerte relacionada al tratamiento o a la enfermedad; abandono del tratamiento, o último seguimiento que tenga el paciente al momento de iniciarse el protocolo), teniendo o no en cuenta los abandonos
- Determinar el tiempo libre de progresión de enfermedad.

- Describir la toxicidad aguda o eventos adversos a este tratamiento, medidos de acuerdo a la escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud ( O NCTAE V3 )
- Describir la tasa de respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria, considerando buena respuesta aquellos con necrosis mayor del 90%
- Caracterizar el cumplimiento en la administración del tratamiento mediante la tasa de ciclos de quimioterapia recibidos/ciclos programados, retardo en la administración de los tratamientos respecto al cronograma

### **Propósito**

Describir la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología con los protocolos Rizzoli 2 o 4, en pacientes con osteosarcomas de extremidades y tener una idea clara de comportamiento de la enfermedad a largo plazo utilizando este protocolo como una manera de hacerlo conocer para su implementación en otras Instituciones de acuerdo a los resultados de este estudio.

## **Aspectos metodológicos**

### **Tipo de estudio**

Estudio descriptivo, observacional.

### **Población y muestra**

Se tomaron los pacientes con osteosarcoma de extremidad de alto grado tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007 y 2010 con los protocolos Rizzoli-2 ó Rizzoli-4. La base de datos a partir de la cual se van a identificar los casos será la suministrada por el SAP, de acuerdo a los códigos diagnosticos del CIE 10.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con osteosarcoma de extremidad de alto grado confirmado por histopatología (biopsia) independientemente del sexo.
- Edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes que hayan recibido al menos 1 dosis de tratamiento de quimioterapia Rizzoli 2 ó 4.
- Índice de Karnofsky igual o mayor al 60%. (ver anexo 6)

### Criterios de exclusión

- Pacientes con osteosarcoma axial.
- Pacientes con osteosarcoma secundario (los radioinducidos y los secundarios a enfermedad de Paget).
- Pacientes con neoplasia previa o concurrente.

### Variables

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad	Duración de existencia de un individuo	Años cumplidos	Cuantitativa de razón
Género	Género	Masculino o femenino	Cualitativa nominal
Ciudad de procedencia	Sitio de donde proviene el paciente	Cundinamarca o fuera de Cundinamarca	Cualitativa nominal
Afiliación al SGSSS	Tipo de pertenencia dentro del sistema general de seguridad social de un individuo	1. contributivo 2. subsidiado 3. participante vinculado 4. particular 5. régimen especial	Cualitativa nominal
Fecha de inicio de síntomas	Tiempo en el cual el paciente inicia con síntomas sugestivos de la enfermedad	Fecha de síntomas	Cuantitativa de intervalo
Fecha de diagnóstico histológico	Tiempo en el que se toma biopsia y se confirma la presencia de	Fecha de diagnóstico	Cuantitativa de intervalo

osteosarcoma				
Fecha de inicio del tratamiento	Tiempo en el que se inicia el tratamiento	Fecha de inicio de tratamiento		Cuantitativa de intervalo
Subtipo Histológico	Variedades histológicas determinadas por un patólogo	1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.	Osteoblástico Condrolástico. Fibroblástico. Telangiectásico. Anaplásico. De célula pequeña. Indiferenciado	Cualtitativa nominal
Grado Histológico	Diferenciación de un tumor definido por un patólogo	1. 2. 3.	Alto grado / mal diferenciado / indiferenciado. Grado intermedio / moderadamente diferenciado. Bajo grado / bien diferenciado.	Cualitativa ordinal
Segmento corporal afectado	Sitio del cuerpo en el cuál se encuentra localizado el tumor primario	1. 2. 3. 4. 5. 6.	Fémur. Tibia. Húmero. Cúbito/radio. Huesos de la mano. Huesos del pie.	Cualtitativa nominal
Estadío de la enfermedad según la AJCC (TNM)	Clasificación de los tumores de acuerdo a tamaño, nodulos y metastasis	1. 2. 3. 4.	I. II. III. IV.	cuantitativa
Estadío de la enfermedad según clasificación de Enneking	clasificación de la enfermedad según la clasificación de la Musculoskeletal Tumor Society (Enneking)	1. 2. 3. 4. 5. 6.	IA. IB. IIA. IIB. III No clasificada	cuantitativa
Diámetro	Valor numérico en	Valor numérico absoluto en		Cuantitativa

tumoral	centímetros del mayor diámetro tumoral, medido en estudio radiológico (TAC o RMN) antes de iniciar el tratamiento	cms		de razón
LDH elevada	Elevación o no de la deshidrogenasa lactica por encima del límite superior normal del laboratorio, antes de iniciar el tratamiento	1. si 2. no		Cualitativa nominal
LDH	Valor numérico absoluto del nivel de deshidrogenasa lactica (LDH) sérica antes de iniciar el tratamiento	Valor numerico absoluto de la LDH serica		Cuantitativa de razón
Fosfatasa alcalina elevada	Elevación o no de la fosfatasa alcalina por encima de los valores normales del laboratorio antes de iniciar el tratamiento	1. si 2. no		Cualitativa nominal
Leucocitos antes de iniciar tratamiento	Recuento absoluto de leucocitos ( células blancas) antes de iniciar el tratamiento	valor absoluto de leucocitos antes de iniciar el tratamiento		Cuantitativa de razón
Neutrófilos antes de iniciar tratamiento	Recuento absoluto de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento	valor absoluto de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento		Cuantitativa de razón
Hemoglobina antes de inicio del tratamiento	Valor absoluto de hemoglobina en gr/dL antes de iniciar el	Valor absoluto de hemoglobina en gr/dL antes de iniciar el tratamiento		Cuantitativa de razón

tratamiento			
Recuento absoluto de linfocitos antes de iniciar tratamiento	Recuento absoluto de linfocitos antes de iniciar el tratamiento.	Recuento absoluto de linfocitos antes de iniciar el tratamiento.	Cuantitativa de razón
Recuento absoluto de plaquetas antes de iniciar tratamiento	Recuento absoluto de plaquetas antes de iniciar el tratamiento	Recuento absoluto de plaquetas antes de iniciar el tratamiento	Cuantitativa de razón
Creatinina sérica antes de iniciar tratamiento	Valor absoluto de creatinina sérica en mg/dL antes de iniciar el tratamiento	Valor absoluto de creatinina sérica en mg/dL antes de iniciar el tratamiento	Cuantitativa de razón
BUN sérico antes de inicio del tratamiento	Valor absoluto de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) en mg/dL antes de iniciar el tratamiento	Valor absoluto de BUN en mg/dL antes de iniciar el tratamiento	Cuantitativa de razón
Filtración glomerular isotópica antes de inicio del tratamiento.	Medición del funcionamiento renal, estimado de acuerdo a estudio de medicina nuclear y expresado en mL/min, antes del inicio del tratamiento.	Filtración glomerular estimada de acuerdo a estudio de medicina nuclear y expresado en mL/min, antes del inicio del tratamiento	Cuantitativa de razón
Fracción de eyección por ventriculografía antes de inicio del tratamiento	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por ventriculografía de reposo, antes del inicio del tratamiento.	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por ventriculografía de reposo, antes del inicio del tratamiento.	Cuantitativa de razón

Calcio sérico antes del inicio del tratamiento	Valor absoluto de calcio sérico en mg/dL antes de iniciar el tratamiento	Valor absoluto de calcio sérico en mg/dL antes de iniciar el tratamiento	Cuantitativa de razón
Sitios de metástasis a distancia	Si hay metástasis a distancia, en qué sitios se encuentran?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pulmón.</li> <li>2. Óseas distantes (se excluyen metástasis al mismo hueso o saltatorias).</li> <li>3. Hepática.</li> <li>4. Sistema Nervioso Central.</li> <li>5. Ganglios.</li> <li>6. Piel – tejido celular subcutáneo.</li> <li>7. Otro</li> </ol>	Cualitativa nominal
Número de metástasis pulmonares	Si hay compromiso pulmonares, cuántas lesiones son informadas por el radiólogo mediante evaluación por TAC de tórax?	Valor absoluto del número de metástasis a pulmón	Cuantitativa de razón
Índice de Karnofsky	Estado funcional del paciente antes de empezar el tratamiento	Valor porcentual de acuerdo a anexo XI	Cuantitativa ordinal
Ciclos de quimioterapia programados en neoadyuvancia	Número absoluto de ciclos de quimioterapia programados para recibir antes de la cirugía de acuerdo al protocolo utilizado	Número absoluto de ciclos de quimioterapia programados en la neoadyuvancia según el protocolo utilizado	Cuantitativa de razón
Ciclos de quimioterapia recibidos en la neoadyuvancia	Número absoluto de ciclos de quimioterapia recibidos durante la neoadyuvancia	Número absoluto de ciclos de quimioterapia recibidos en la neoadyuvancia	Cuantitativa de razón
Razones por las cuales no	Cuáles fueron las razones por las que no	1. Abandono del tratamiento.	Cualitativa de razón

completó los ciclos programados de quimioterapia neoadyuvante	completó los ciclos de quimioterapia neoadyuvante programados?	2. Cambio de IPS. 3. Toxicidad. 4. Progresión de la enfermedad durante tratamiento.	
Retardo en días de la administración de la quimioterapia neoadyuvante recibida	Número absoluto de retardo en días en la administración de la quimioterapia neoadyuvante recibida	Número absoluto de retardo de días en la administración de la quimioterapia neoadyuvante recibida	Cuantitativa de razón
Fecha de finalización de neoadyuvancia	Fecha del día que inicio el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante	dd/mm/aa del último día en que recibió quimioterapia neoadyuvante	Cuantitativa de intervalo
Fecha de cirugía	Tiempo en el cual se realiza la cirugía para manejo del tumor primario	dd/mm/aa de la fecha de cirugía	Cuantitativa de intervalo
Fecha de inicio de adyuvancia	Fecha en la que inició la quimioterapia adyuvante ( luego de procedimiento quirúrgico)	dd/mm/aa de la fecha de inicio de quimioterapia adyuvante	Cuantitativa de intervalo
Ciclos de quimioterapia programados para adyuvancia	Número absoluto de ciclos de quimioterapia programados para la adyuvancia según el protocolo programado	Número absoluto de ciclos de quimioterapia programados para la adyuvancia según el protocolo programado	Cuantitativa de razón
Ciclos de quimioterapia recibidos en la	Número absoluto de ciclos de quimioterapia recibidos en la	Número absoluto de ciclos de quimioterapia recibidos	Cuantitativa de razón

adyuvancia	adyuvancia	en la adyuvancia	
Razones por las cuales no completó los ciclos de quimioterapia adyuvante	Si no completó el tratamiento programado, anotar cuáles fueron las causas por las que no completó dicho tratamiento	1. Abandono del tratamiento. 2. Cambio de IPS. 3. Toxicidad. 4. Progresión de la enfermedad durante tratamiento.	Cualitativa nominal
Retardo acumulado en días de la administración de la quimioterapia adyuvante	Cuántos días de retardo tuvo la quimioterapia adyuvante respecto al cronograma programado	Número absoluto del retardo en días en la administración de la quimioterapia adyuvante recibida	Cuantitativa de razón
Uso de radioterapia adyuvante?	Se utilizó radioterapia adyuvante ( luego de procedimiento quirurgico)	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Tipo de radioterapia adyuvante	Variedad de esquema de radioterapia utilizada	1. convencional 2. IMRT 3. Conformacional	Cualitativa nominal
Dosis de RT adyuvante recibida?	Número total de dosis de radioterapia recibida expresada en Gy	Valor absoluto de dosis de radioterapia recibido	Cuantitativa de razón
Fecha de inicio de radioterapia adyuvante	Tiempo en el cual se inició tratamiento con radioterapia	Dd/mm/aa de inicio de radioterapia	Cuantitativa de intervalo
Fecha finalización RT?	Tiempo en el cual el paciente recibió la última dosis de radioterapia	Dd/mm/aa de terminación de radioterapia	Cuantitativa de intervalo

Recaída	Durante el tratamiento o el seguimiento del paciente se documentó recaída de la enfermedad considerada curada?	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Sitio de primera recaída	Cuál fue el órgano en el que se documentó la primera recaída?	1. Local. 2. Pulmonar. 3. Hepática. 4. Sistema nervioso central. 5. Ganglios. 6. Piel y tejido celular subcutáneo. 7. Otro.	Cualitativa nominal
Progresión	Durante el tratamiento o el seguimiento del paciente con enfermedad metastásica se documentó progresión de su enfermedad?	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Fecha de recaída o progresión	Fecha en la que se documentó recaída o progresión de la enfermedad (dd/mm/aa)	Dd/mm/aa en donde se documentó la progresión	Cuantitativa de intervalo
Fecha de último control	Fecha del último control realizado	Dd/mm/aa en del último control realizado.	Cuantitativa de intervalo
Tratamiento de recaída	Tipo de tratamiento de la recaída o la progresión (puede anotar más de uno)	1. Cirugía. 2. Radioterapia. 3. Quimioterapia 2ª línea. 4. Otro.	Cualitativa nominal
Muerte	Se presentó muerte del paciente durante el	1. Si	Cualitativa nominal

		tratamiento o el seguimiento?	2. No		
Fecha de muerte	Fecha de la muerte del paciente	Dd/mm/aa			Cuantitativa de intervalo
Causa directa de muerte	Causa directa de la muerte de acuerdo a lo anotado en la historia clínica, por el médico que certifica la defunción	1. Infección. 2. Sangrado. 3. Falla respiratoria. 4. Falla hepática. 5. Falla renal. 6. Falla cardiaca. 7. Otra			Cualitativa nominal
Muerte tóxica?	La causa directa de muerte se atribuye a toxicidad relacionada con el tratamiento?	1. Si 2. No			Cualitativa nominal
Toxicidad hepática?	Durante algún ciclo del tratamiento se presentó toxicidad hepática?	1. Si 2. No			Cualitativa nominal
Tipo de toxicidad hepática	Cuál de los parámetros de evaluación hepática fue afectado por el tratamiento? (puede anotar más de uno)	1. Transaminasas. 2. Bilirrubinas. 3. Fosfatasa alcalina			Cualitativa nominal
Grado de Toxicidad hepática	Se anotará el mayor grado de toxicidad presentado por ciclo de tratamiento	1. Grado 0. 2. Grado 1. 3. Grado 2. 4. Grado 3. 5. Grado 4.			Cualitativa ordinal
Toxicidad renal?	Durante el tratamiento se presentó toxicidad renal?	1. Si 2. NO			Cualitativa nominal
Toxicidad renal	Se anotará el grado de toxicidad y el número de	1. Grado 0. 2. Grado 1.			Cualitativa ordinal

	ciclos en los que se presentó	3. Grado 2. 4. Grado 3. 5- Grado 4.		
Toxicidad hematológica?	Durante el tratamiento se presentó toxicidad hematológica?	1. Si 2. NO		Cualitativa nominal
Toxicidad hematológica	Se anotará el mayor grado de toxicidad y el número de ciclos en los que se presentó	1. Grado 0. 2. Grado 1. 3. Grado 2. 4. Grado 3. 5. Grado 4		Cualitativa ordinal
Tipo de toxicidad hematológica	Cuál de los parámetros de evaluación hematológica en el cuadro hemático fue afectado por el tratamiento y en cuántos ciclos se presentó? (puede anotar más de uno)	1. Leucocitos. 2. Neutrófilos. 3. Hemoglobina. 4. Plaquetas		Cualitativa nominal
Toxicidad cardiaca?	Durante el tratamiento o el seguimiento presentó toxicidad cardiaca?	1. Si 2. No		Cualitativa nominal
Toxicidad cardiaca	Se anotará el mayor grado de toxicidad	1. Grado 0. 2. Grado 1. 3. Grado 2. 4. Grado 3. 5. Grado 4.		Cualitativa ordinal
Toxicidad infecciosa?	Durante el tratamiento o el seguimiento presentó toxicidad infecciosa?	1. Si 2. No		Cualitativa nominal
Toxicidad infecciosa	Se anotará el mayor grado de toxicidad y el número de ciclos en los	1. Grado 0. 2. Grado 1. 3. Grado 2.		Cualitativa ordinal

	que se presentó	4. Grado 3. 5. Grado 4.	
Sitio de infección	Cuál fue el sitio de infección en cada uno de los episodios infecciosos documentados? (puede anotar más de uno)	1. Neumonía. 2. Infección urinarias. 3. Bacteremia asociada a catéter central. 4. Flebitis periférica. 5. Infección gastrointestinal. 6. Infección del sitio operatorio. 7. Neutropenia febril sin foco documentado. 8. Otra	Cualitativa nominal

### **Técnica de recolección de la información**

La recolección de la información fue realizada mediante dos formularios, el primero contiene toda la información del paciente, su enfermedad, tratamiento y desenlaces (anexo 7) y el segundo formulario será utilizado para recoger la información de cada ciclo con respecto a los eventos adversos presentados durante el tiempo de la administración del tratamiento (anexo 8).

## **Materiales y métodos**

Se analizaron todos los pacientes con osteosarcoma de extremidad de alto grado tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007 y 2010 tratados con los protocolos Rizzoli-2 ó Rizzoli-4 que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La base de datos a partir de la cual se identificaron los casos fue la suministrada por el personal de sistemas, quienes obtienen la información del sistema de atención de pacientes (SAP), de acuerdo a los códigos diagnósticos para la enfermedad basados en el CIE 10.

Una vez fueron identificadas las historias clínicas de pacientes elegibles, se aplicó un instrumento de recolección de datos diseñado por parte del grupo investigador (Anexo 7,8), el instrumento fué diligenciado por los investigadores. El diligenciamiento del instrumento, con la revisión de las historias clínicas en físico (cuando los pacientes tenían historias clínicas en papel aproximadamente hasta del 2007, año en el cual se implementa la historia clínica digital), se llevó a cabo en el área de archivo de historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología, mientras que la revisión de la base de datos electrónica del sistema SAP se llevó a cabo en el servicio de oncología clínica, por parte de los investigadores.

La información recolectada era entregada a los monitores asignados por el Instituto para los trabajos de investigación quienes eran los encargados de verificar toda la información contra el documento fuente (historias clínicas).

La información allí recolectada, luego de ser completamente verificada por monitoreo y de realizadas las correcciones cuando fue pertinente, se manejó en una base de datos ACCESS, la cual fue diseñada en conjunto con el asesor epidemiológico asignado por el grupo de investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología; adicionalmente el formato de eventos adversos fue pasado por teleform y toda la información fue posteriormente verificada y aprobada por el data manager

La monitora de estudios clínicos y el data manager fueron funcionarios asignados del grupo de investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

La información fue guardada en un archivo físico bajo llave y en un archivo electrónico ambos con acceso restringido al personal del estudio y fue verificado por el personal de investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología

### **Plan de análisis**

La información se manejó en una base de datos ACCESS, de la cual se realizaron dos copias: una de ellas permanece en el servicio de oncología clínica y otra copia está en la división de investigaciones.

La información fue analizada y presentada de forma descriptiva y gráfica. El análisis estadístico de tipo descriptivo del grupo de pacientes que recibieron el tratamiento, se realizó mediante el cálculo de medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y el cálculo de proporciones para las variables cualitativas mediante el paquete estadístico STATA versión 11.0 licenciado al Instituto Nacional de Cancerología.

Se realizó análisis de supervivencia por Kaplan-Meir.

### **Aspectos Éticos**

El presente estudio es una serie de casos, en el cual se tomó en cuenta las consideraciones éticas universales del código de Nuremberg, del informe Belmont, y de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud para las investigaciones con seres humanos en Colombia.

De acuerdo a lo anotado en el párrafo anterior y teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo en el que se revisaron los datos de historias clínicas guardando la debida confidencialidad y sin obtener información sensible, consideramos se trata de un estudio sin riesgo para los pacientes incluidos.

La presente investigación fue llevada a cabo por profesionales idóneos en la revisión, análisis y planteamiento de los datos desde la perspectiva temática y metodológica, sin conflicto de intereses, quienes se comprometen a guardar confidencialidad de los datos obtenidos.

Este protocolo fue revisado y aprobado por el comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología (ver anexo 9)

La información se manejó en una base de datos ACCESS, el archivo permaneció protegido con clave de acceso en custodia del investigador principal hasta el final de la captura y luego se entregó copia a la subdirección de investigaciones y otra se

conserva en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Cancerología bajo custodia de los investigadores

### Cronograma

Actividad	Mes																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Organización del archivo del investigador	X																	
Revisión y aprobación del archivo	X																	
Elaboración/validación de formatos	X																	
Definición de bases de datos	X																	
Certificación de gestión de datos	X																	
Capacitación en GBPC	X																	
Elaboración de acta de inicio		x																
Selección de casos (criterios de inclusión/exclusión)		x	X															
Revisión de fuentes secundarias		x	X	X														
Recolección de información				X	x	X	x	x										
Sistematización de la información					x	X	x	x	X	x								
Análisis de datos											X	x						
Informe de avances					x	X	x	x	X	x	X	x						
Monitoria	X	x	X	X	x	X	x	x	X	x	X	x	x	x	x			
Publicaciones														x	x			
Informe técnico final															x	x	x	x
Aprobación de informe técnico final															x	x		x

### Presupuesto

<b>Recurso</b>	<b>Costo hora</b>	<b>3 Horas a la semana</b>	<b>Total semanas</b>	<b>Costo total</b>
Carlos E Bonilla	\$46500	\$139500	72	\$10.044.000
Natalia Arango	\$12700	\$38100	72	\$2.743.200
Ricardo Sánchez	\$25500	\$76500	72	\$5.508.000
Papelería	\$3000	\$9000	72	\$648.000
Comunicaciones	\$1000	\$3000	72	\$216.000
Varios	\$2000	\$6000	72	\$432.000
<b>Total</b>				<b>\$ 19.591.200</b>

## Resultados

Se revisaron las historias clínicas de los 18 pacientes que habían recibido el protocolo Rizzoli 2 o 4 en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2007 y 2010. No se excluyó ningún paciente para el análisis.

El promedio de edad de los pacientes que recibieron el protocolo Rizzoli 2 o 4 fue de 25 años (Desviación estandar de 10.2 años), con un rango entre 18 y 56 años. Al mismo tiempo, 12 pacientes eran de sexo masculino (66.67%); la mayoría de los pacientes provenían de fuera de Cundinamarca y pertenecían al régimen subsidiado de seguridad social (tabla 1).

Tabla [111](#). Características Generales de la población estudiada

Característica	Número	Porcentaje
<b>GENERO:</b>		
Femenino	6	33.33%
Masculino	12	66.67%
<b>PROCEDENCIA</b>		
Fuera de Cundinamarca	14	77.78%
Cundinamarca	4	22.22%
<b>AFILIACIONES</b>		
Subsidiado	10	55.56%
Contributivo	7	38.89%
Especial	1	5.56%

En cuanto a las características clínico-patológicas se encontró que el subtipo histológico no estaba clasificado en la mayoría de los pacientes; para quienes tenían

alguna clasificación, ésta era predominantemente osteoblástica, aunque algunos pacientes tenían tumores con más de una característica histológica; todos los tumores eran de alto grado histológico y el sitio más afectado fue el femur.

En la mayoría de los pacientes el estadio clínico de acuerdo a la clasificación de AJCC era II, siendo levemente mayor para el estadio IIB; obteniendo resultados similares en cuanto a la clasificación Enneking. Dieciseis pacientes no tenían compromiso ganglionar; la gran mayoría no tenía metástasis en saltos ni a distancia; cuando se presentan metástasis a distancia estas se encontraron en pulmón y hueso respectivamente. Del mismo modo, el 77.78% de los pacientes tienen un IK 90 % (Tabla 2).

Tabla [122](#). Características clínico-patológicas

Característica	Número	Porcentaje
<b>SUBTIPO</b>		
Osteoblástico	5	27.78%
Condrolástico	1	5.55%
Fibroblástico	2	11.11%
Anaplásico	2	11.11%
Otros (no clasificado)	8	44.45%
<b>HUESO AFECTADO</b>		
Femur	11	61.12%
Tibia	4	22.22%
Humero	2	11.11%
Otro	1	5.55%
<b>ESTADIO AJCC</b>		
IA	1	5.56%
IIA	5	27.78%
IIB	7	38.89%
IIIA	1	5.56%
IVA	3	16.67%
IVB	1	5.56%
<b>INDICE KARNOSKY</b>		
100%	1	5.56%
90%	14	77.78%
80%	1	5.56%
70%	1	5.56%
NO DATO	1	5.56%

En cuanto a los exámenes de laboratorio se encontró que el 53% de los pacientes tenían deshidrogenasa láctica elevada al momento de iniciar el tratamiento, y un

paciente no tenía reporte de dicho laboratorio antes de iniciar la terapia. Adicionalmente la fosfatasa alcalina se encontró elevada en 9 de 16 pacientes; los pacientes restantes no tenían este laboratorio reportado previo al inicio de la terapia. Información extra sobre otros laboratorios utilizados se observa en la tabla 3. La filtración glomerular tenía una media de 104.36 unidades con una d.e 18.08; la fracción de eyección media era de 65.66 con desviación estandar de 5.67.

**Tabla 133. Resultados de laboratorios previos al inicio de la terapia.**

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA</b>	<b>D. E</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>Fosfatasa alcalina</b>	275.27	289.69	133
<b>Creatinina</b>	0.722	0.124	0.71
<b>BUN</b>	9.33	3.91	10
<b>Calcio</b>	7.81	3.62	9.2
<b>Leucocitos</b>	8755	2590.22	8250
<b>Neutrófilos</b>	5287.22	2128.67	2820
<b>Linfocitos</b>	2526.66	801.755	2360
<b>Plaquetas</b>	308366.7	86858.49	310500
<b>Hb</b>	13.97	1.99	13.95

En 14 pacientes (77.78%) se utilizó el protocolo de quimioterapia Rizzoli 4, el cual contempla 5 ciclos de quimioterapia neoadyuvante; en 4 pacientes (22,22%) se utilizó el protocolo Rizzoli 2 que incluye 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. En cuanto al cumplimiento del tratamiento, 9 (64.28%) de los pacientes que recibieron protocolo Rizzoli-4 y la totalidad de los pacientes que recibieron Rizzoli-2 completaron la quimioterapia neoadyuvante.

Con respecto a las causas para no completar neoadyuvancia se encontró que dos pacientes abandonaron el tratamiento; una de estas pacientes no fue vuelta a ver en la Institución después de abandonar el tratamiento, se desconoce su condición; el otro paciente que no completó tratamiento neoadyuvante fue llevado a procedimiento quirúrgico y posteriormente inicio tratamiento adyuvante, el cual no completó por problemas administrativos, considerandose fuera del beneficio para el tratamiento adyuvante por lo que se decidió dejar en observación; en el seguimiento a febrero de 2012 continuaba vivo y sin evidencia de recaída.

Un paciente presentó progresión durante el tratamiento neoadyuvante; esta paciente había sido diagnosticada y recibió manejo extrainstitucional, con cirugía (tumorectomía) y quimioterapia (2 ciclos con doxorubicina y cisplatino). Se consideró candidata para recibir protocolo Rizzoli 4; al momento del ingreso se documentaron múltiples metástasis a distancia; al completarse 2 semanas en dicho protocolo, se documentó progresión de la enfermedad, por lo que se cambió protocolo, del cual se aplica primer ciclo y fallece por progresión de la enfermedad y toxicidad relacionada con tratamiento. Otro paciente no completa la neoadyuvancia ya que presenta una fractura patológica y adicionalmente presenta toxicidad tanto hepática como hematológica con dichos ciclos por lo cual se lleva a cirugía sin completar la neoadyuvancia.

Por otra parte, una paciente fallece en el tratamiento neoadyuvante por causa de una sepsis secundaria a neutropenia febril.

La siguiente tabla muestra el retardo en días de los ciclos de neoadyuvancia, cabe anotar que no hay retrasos en el ciclo 1 de tratamiento

**Tabla 144. Retardo en días en el cumplimiento de los ciclos.**

CICLO	MEDIA	D. E
2	4.72	3.97
3	12.33	10.5
4	5.62	5.09
5	6.57	5.96
6	0	0

Al terminar la neoadyuvancia se realizó valoración de la respuesta de acuerdo a los criterios RECIST a 6 de los 18 pacientes, encontrando 5 pacientes con respuesta imagenológica parcial y un paciente con enfermedad estable; los restantes pacientes no fueron valorados imagenológicamente.

Con respecto a uno de los objetivos principales del tratamiento que es la preservación de la extremidad luego de terapia, se observó que 15 de los 18 pacientes incluidos fueron llevados a algún tipo de procedimiento quirúrgico; de los 3 pacientes restantes, uno corresponde al paciente que abandonó tratamiento y del cual se desconoce todo tipo de desenlace; los otros 2 pacientes son los que fallecen durante la neoadyuvancia.

De los 15 pacientes que fueron llevados a procedimiento quirúrgico, el 60% correspondiente a 9 pacientes, logró preservación de la extremidad,; los 6 restantes requirieron amputación.

De los pacientes llevados a procedimientos quirúrgicos, 10 tuvieron mala respuesta al tratamiento neoadyuvante (66.67%); los 5 restantes tuvieron buena respuesta, es decir, una viabilidad tumoral máxima del 10%.

Con respecto a los borde de sección luego de procedimiento quirúrgico, estos estaban libres de compromiso en el 93.33% de los casos y solo un paciente tenía los bordes comprometidos.

Luego del procedimiento quirúrgico, los pacientes debían continuar recibiendo quimioterapia hasta completar idealmente 13 ciclos para pacientes del protocolo Rizzoli 2 (un total de 3 pacientes) y 14 ciclos para pacientes en Rizzoli 4 ( 8 pacientes).

Cuatro de los pacientes llevados a procedimiento quirúrgico, no continuaron recibiendo terapia adyuvante con protocolo Rizzoli, un paciente del protocolo Rizzoli 2 ( progresión de la enfermedad) y 3 pacientes del protocolo Rizzoli 4 ( progresión de la enfermedad, abandono del tratamiento y cambio de esquema respectivamente)

Al observar los datos de los ciclos de quimioterapia adyuvante recibida y teniendo en cuenta los 18 pacientes que ingresaron al estudio, se observa que la mayoría

de los pacientes no completaron la adyuvancia, según se observa en la tabla 5, solo tres pacientes completaron los 14 ciclos programados en la adyuvancia para el protocolo Rizzoli 4 y un paciente en el Rizzoli 2.

La media de los ciclos programados fue 9.94 con una D.E de 6.35; la mediana de los ciclos recibidos fue 6.05 con una Desviación estándar de 6.043.

Al analizar las causas de no cumplimiento del tratamiento adyuvante, se encontró que cuatro pacientes abandonaron el tratamiento en algún momento luego de iniciar la adyuvancia; dos presentaron toxicidad que los obligó al retiro; tres progresaron y un paciente falleció.

**Tabla 155. Ciclos de quimioterapia recibidos**

CICLO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	7	38.89%
1	1	5.56%
5	2	11.11%
8	1	5.56%
11	1	5.56%
12	2	11.11%
13	1	5.56%
14	3	5.56%

Ninguno de los pacientes ingresados en este estudio recibió tratamiento con radioterapia; 12 pacientes del total fueron considerados como curados de la enfermedad; de estos, tres pacientes, es decir el 25%, presentaron recaída tumoral; pacientes con

enfermedad metastásica a la presentación tienen un 20% de recaída luego de terminar el tratamiento.

El primer sitio de recaída fue el pulmón, con un 75% y luego presentaron recaída a nivel ganglionar.

Cuando se finalizó el diligenciamiento de los pacientes y luego de un seguimiento hasta febrero de 2012 o hasta completar 2 años, el 57.14% de los pacientes se encontraba vivo en respuesta completa, tal como se observa en la tabla 6.

**Tabla 166. Estado de los pacientes al terminar el reclutamiento**

<b>ESTADO ACTUAL</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Muerto</b>	5	35.71%
<b>Vivo en respuesta completa</b>	8	57,14%
<b>Vivo en recaída</b>	1	7.15%

De acuerdo al desenlace final de los pacientes cabe anotar que de los 5 pacientes que fallecieron, uno fue por causa infecciosa y los 4 restantes por falla respiratoria; 6 pacientes no había presentado recaída.

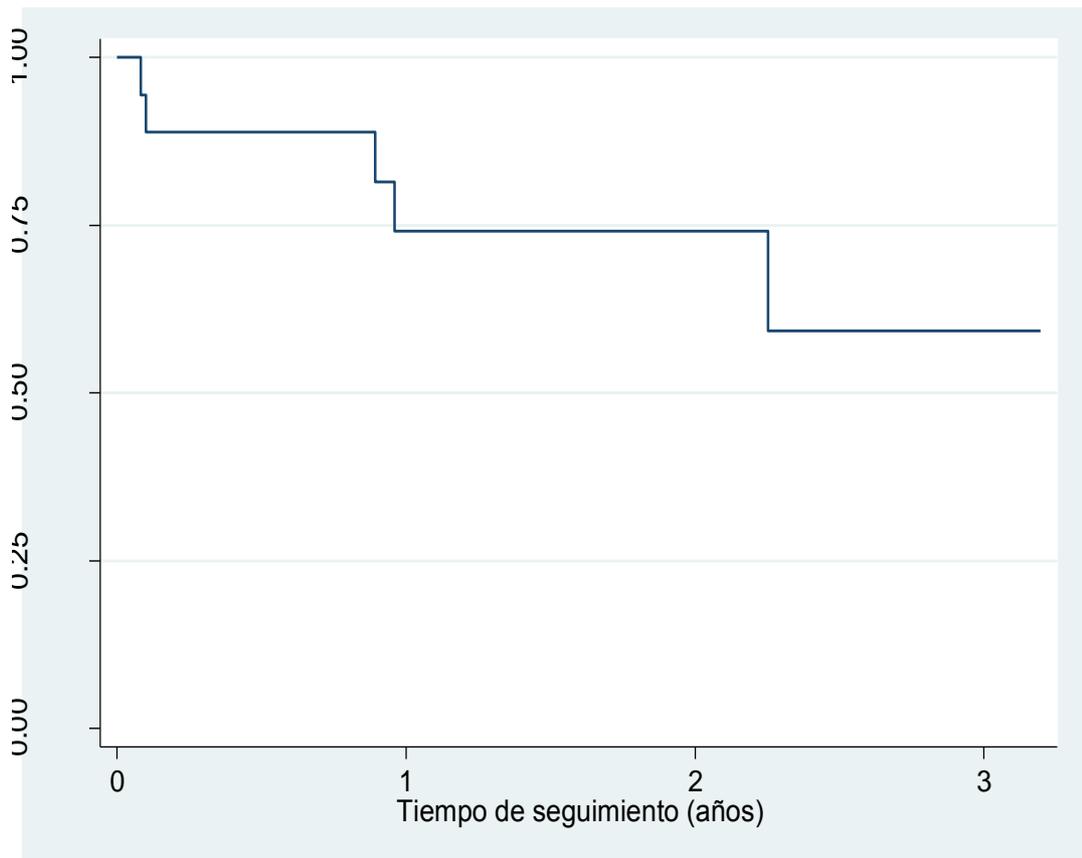
**Tabla 177. Desenlace de los pacientes**

<b>DESENLACE</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>No progresión recaída o muerte</b>	6	33.33%
<b>Progresión o recaída</b>	4	22.22%
<b>Muerte</b>	5	27.78%
<b>Abandono</b>	3	16.67%

La tasa de mortalidad fue 20.05 muertes por cada 100 pacientes/año (IC95%: 8.34-48.17), en la figura 1 se observa la función de supervivencia luego de 2 años e seguimiento; sin embargo en esta muestra no se alcanzó la mediana de supervivencia

De igual forma, la tasa de recaída fue de 24.65 por 100 pacientes /año ( IC 95% 6.09-43.23)

**Figura 21.** Estimación del tiempo hasta muerte en pacientes incluidos en el protocolo Rizzoli.



Con respecto a la relación existente entre la progresión o recaída y el abandono del protocolo, se observó que 14 pacientes no habían progresado al tratamiento en el momento del análisis; adicionalmente el 33.33% de las pacientes que no abandonaron el tratamiento habían progresado o recaído; como se evidencia en la siguiente tabla 8.

**Tabla 8. Relación entre progresión o recaída con abandono del tratamiento**

<b>PROGRESION o RECAIDA</b>			
<b>Abandono</b>	No	Si	Total
<b>No</b>	8	4	12
	66.67%	33.33%	100.00 %
<b>Si</b>	6	0	6
	100.00%	0.00%	100.00 %
<b>Total</b>	14	4	18
	77.78%	22.22%	100.00 %

La relación entre los ciclos recibidos versus los programados tanto para la fase de neoadyuvancia como de adyuvancia se muestra en las tablas 9 y 10 respectivamente. Tal como se observa en la tabla 9, el 72.2% de los sujetos recibieron el 100% de los ciclos programados, sin embargo el 16.7% de los pacientes recibieron un 60% o menos de los ciclos programados.

**Tabla 189. Relación de ciclos recibidos vs ciclos programados (neoadyuvancia)**

<b>Ciclos recibidos/ Programados</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>5/5</b>	13	72.22%
<b>4/5</b>	2	11.11%
<b>3/5</b>	1	5.56%
<b>2/5</b>	2	11.11%

Trece pacientes fueron programados para recibir tratamiento adyuvante luego de procedimiento quirúrgico, de estos pacientes 10 fueron programados para recibir protocolo Rizzoli 4. De estos pacientes tres pacientes completaron la adyuvancia, de los 7 restantes, 2 pacientes no iniciaron adyuvancia y los restantes recibieron un número variable de ciclos entre 5 y 12 ciclos.

Los tres pacientes programados para recibir los 13 ciclos del protocolo Rizzoli 2, una paciente recibe la adyuvancia completa, 1 paciente recibe 12 ciclos y la última paciente recibió 5 ciclos de los programados, como se observa en la tabla 10.

**Tabla 1910. Relación de ciclos recibidos vs ciclos programados (Adyuvancia)**

<b>Ciclos recibidos/ Programados</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>14/14</b>	3	30%
<b>12/14</b>	1	10%
<b>11/14</b>	1	10%
<b>8/14</b>	2	20%
<b>5/14</b>	1	10%
<b>1/14</b>	1	10%
<b>0/14</b>	2	20%
<b>13/13</b>	1	33.33%
<b>12/13</b>	1	33.33%
<b>5/13</b>	1	33.33%

Se observaron un total de 113 eventos adversos de los cuales el 54.87% se presentaron en la adyuvancia, los restantes en la neoadyuvancia. Cuando se analizan los eventos adversos presentados en neoadyuvancia, se observó que la mayoría de estos (80.39%) se presentan en tres primeros ciclos de tratamiento programados; mientras que en la adyuvancia los eventos adversos se presentaron en todos los ciclos de una forma mas o menos similar entre ellos.

Se presentaron 79 casos de toxicidad hepática, repartida de forma similar en neoadyuvancia (39 casos) como en adyuvancia (40 casos).

Al analizar la toxicidad hepática presentada se encuentra una elevación de transaminasas en 73 casos, siendo en su mayoría toxicidad grado 3, tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia. En cuanto a las bilirrubinas se observan 19 casos, siendo levemente mayores para la toxicidad grado 2 en neoadyuvancia que en adyuvancia.

En cuanto a la toxicidad hematológica se presentó en 66 episodios durante el tratamiento siendo levemente mayor para pacientes en la adyuvancia del tratamiento; la leucopenia se presentó con mayor frecuencia en la adyuvancia y se presentó en máximo grado 2. Los neutrófilos presentaron una disminución en todos los grados, pero se observó grado 3 en la adyuvancia en 11 casos, siendo el mayor número

observado para estos eventos. El descenso en la hemoglobina se presentó con mayor frecuencia grado 1 en la neoadyuvancia y grado 2 para pacientes en adyuvancia.

El mayor número de descenso en las plaquetas fue grado 1 y se presentó en la neoadyuvancia, como se observa en la tabla 11.

**Tabla 11. Toxicidad hepática y hematológica tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia**

Toxicidad	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4	
	Neo	Ady	Neo	Ady	Neo	Ady	Neo	Ady
<b>HEPÁTICA</b>								
<b>Transaminasas</b>	11	10	6	11	16	17	2	0
<b>Bilirrubinas</b>	3	5	6	5	-	-	-	-
<b>F. alcalina</b>	11	1	2	1	4	0	-	-
<b>HEMATOLÓGICA</b>								
<b>Leucocitos</b>	4	8	3	14	2	8	3	3
<b>Neutrófilos</b>	1	1	3	6	1	11	7	7
<b>Hemoglobina</b>	10	8	3	13	1	1	1	0
<b>Plaquetas</b>	8	5	1	3	1	1	2	2
<b>INFECCIOSA</b>	-	-	3	0	5	6	1	1
<b>RENAL</b>	1	0	1	1	0	0	0	0
<b>CARDIACA</b>	0	1	-	-	-	-	-	-

Toxicidad infecciosa se presenta en 9 oportunidades en la neoadyuvancia y 7 veces en la adyuvancia; esta toxicidad fue predominantemente grado 2 y grado 3 en la adyuvancia; tal y como se observa en la tabla 12.

**Tabla 12 Toxicidad de acuerdo a fase de tratamiento**

<b>TOXICIDAD</b>	<b>NEOADYUVANCIA</b>	<b>ADYUVANCIA</b>
<b>INFECCIOSA SI</b>	9	7
<b>INFECCIOSA NO</b>	42	55
<b>GRADO DE TOXICIDAD</b>		
<b>Grado 2</b>	3	0
<b>Grado 3</b>	5	6
<b>Grado 4</b>	1	1
<b>SITIO DE INFECCION</b>		
<b>Neumonía</b>	0	1
<b>Vías urinarias</b>	3	0
<b>Bacteremia asociada</b>	3	3
<b>Gastrointestinal</b>	1	0
<b>Neutropenia febril</b>	1	1
<b>Otra</b>	1	2

## **Discusión**

Siendo el osteosarcoma una de las patologías óseas más frecuentes y ocasionando morbilidades elevadas, son múltiples los esfuerzos realizados por grupos a nivel internacional con el fin de lograr mejorar la supervivencia global y disminuir comorbilidades como la preservación de la extremidad afectada, por lo cual se han desarrollado varios esquemas de quimioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante con la búsqueda de tal fin.

En nuestro país no hay datos concretos de los resultados obtenidos en los aspectos previamente mencionados a este aspecto. Desde el año 2007, en el servicio de oncología de adultos del Instituto Nacional de Cancerología se han venido utilizando los protocolos de quimioterapia Rizzoli-2 y Rizzoli-4 debido a sus resultados en supervivencia y las altas tasas de preservación de extremidad reportadas. Por lo que con este estudio se recopiló la información acerca del tratamiento de los pacientes con osteosarcoma del Instituto Nacional de Cancerología entre el 2007 y el 2010 (47)

Como limitaciones para el análisis reconocemos la naturaleza retrospectiva del estudio y el bajo número de casos incluidos.

La mayoría de los pacientes en el estudio eran jóvenes, con una mediana de edad de 25 años la mayoría de los pacientes en el estudio son jóvenes, con una mediana de edad de 25 años con un rango entre los 18 y 56 años; sin embargo, los datos epidemiológicos

publicados por Mirabello en 2009 (2), revelan un pico de incidencia entre los 15 y 19 años, siendo mas precoz que en nuestro reporte. Predomina en el sexo masculino, que es similar a lo reportado en los otros estudios.

Llama la atención que la mayoría de los pacientes no completaron el tratamiento programado debido a una alta tasa de abandono y de eventos adversos limitantes de dosis, mucho mayores que las reportadas en os estudios originales.

En algunos estudios se ha reportado que el grado de necrosis tumoral obtenida con la quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico de supervivencia; en nuestro estudio encontramos un grado de necrosis mayor al 90% sólo en 5 pacientes (33.33%), cifra menor de la reportada en los estudios de referencia. La alta tasa de abandono y retraso en la administración de los ciclos de quimioterapia puede explicar al menos en parte este resultado.

En nuestra serie se logró preservación de extremidad en el 60% de los pacientes, cifra también menor de la informada en los estudios originales. Esto podría explicarse también por el incumplimiento de los ciclos de quimioterapia programados, pero también por una mayor frecuencia de pacientes con tumores voluminosos o con compromiso de paquete vasculonervioso mayor.

Con respecto a la relación existente entre la progresión o recaída y el abandono del protocolo se observó que 14 pacientes no habían progresado al tratamiento en el momento del análisis.

El 33.33% de los pacientes que habían cumplido con el tratamiento, tal y como se había planteado al inicio, tenían progresión o recaída; que es mas elevado que lo informado en el reporte original del protocolo Rizzoli 4 (con tasas de recaída/progresión cercanas al 10%). Esta diferencia podríamos explicarla por la mayor frecuencia de pacientes con enfermedad metastásica en nuestra serie (4 de 18 pacientes, el 22%).

Los seis pacientes que por cualquier causa habían abandonado el tratamiento, al momento de su último seguimiento en el Instituto, no habían presentado progresión o recaída, lo que plantea varias interrogantes con respecto a los desenlaces presentados en cuanto al abandono y las progresiones haciendo pensar que algunos de estos pacientes pudieron haber recibido otros tratamientos fuera del protocolo que resultaron ser tan eficaces como los planteados en el protocolo Rizzoli, como pueden ser las combinaciones de doxorubicina/ cisplatino utilizadas por muchos años incluso en esta institución; otra posibilidad es que no se tengan datos de estos pacientes por lo cual no puede predecirse en realidad el desenlace y se asumió como no progresiones o recaídas; además puede plantearse que algún paciente no presente ninguna sintomatología , crea que está curado y por tanto, decida abandonar el tratamiento.

Los pacientes en nuestro estudio presentan en la mayoría de los ciclos de tratamientos eventos adversos lo cual provoca en varios pacientes retraso en la administración de los ciclos de quimioterapia tal y como se planteó en el protocolo original; adicionalmente llama la atención que en nuestro estudio se reporta toxicidad hepática de grado 1 a 3 en los ciclos de quimioterapia correspondiente a la aplicación de metotrexate y solo 2 casos con toxicidad hepática grado 4; sin embargo, y a pesar de usar dosis iguales a las planteadas en los protocolos, en estos no se reporta tan importante toxicidad hepática.

Otro punto que llama la atención es que cuando los pacientes reciben bien sea el protocolo Rizzoli 2 o 4, se utilizan los 4 o 5 medicamentos de quimioterapia que tienen mayor actividad contra esta entidad, limita las opciones de tratamiento en caso de presentar recaída o progresión de la enfermedad.

Por lo descrito anteriormente, el grupo de Ferrari y cols del Grupo Italiano de Sarcomas (ISG) publican en el año 2012 un ensayo clínico aleatorizado en el que se evalúa el uso de quimioterapia con o sin ifosfamida en la neoadyuvancia, y en la adyuvancia se continúa si ifosfamida en aquellos con buena respuesta histológica o se incluye la ifosfamida en pacientes con mala respuesta; en este estudio se concluye que la adición de ifosfamida no aumenta tasa de respuesta y que puede reservarse para la etapa adyuvante en aquellos pacientes que tienen mala respuesta histológica a la neoadyuvancia (48).

## **Conclusiones**

Se puede concluir, con los datos encontrados en este estudio, en donde no se encuentra la misma evidencia del beneficio presentado en los protocolos originales, Rizzoli 2 y Rizzoli 4, en cuanto a grado de necrosis, luego de procedimiento quirúrgico y al porcentaje de pacientes que pudieron ser llevados a procedimiento conservador, no se debería considerar en este momento continuar dicho tratamiento para los pacientes con diagnóstico reciente de osteosarcoma de extremidad en el Instituto Nacional de Cancerología.

Con lo presentado recientemente en el protocolo de Ferrari et al. Se debe Considerar el planteamiento de este régimen y reservar el tratamiento con ifosfamida para pacientes con pobre respuesta a la neoadyuvancia, sin incluir este medicamento en el tratamiento adyuvante cuando la respuesta sea superior al 90%

## Referencias

- 1) Picci P. Osteosarcoma (Osteogenic Sarcoma) – A Review. *Orphan J Rare Dis* 2007; 2: 6 - 9.
- 2) Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma Incidence and Survival Rates From 1973 to 2004. Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009; 115: 1531 – 43.
- 3) Ta HT, Dass CR, Choong PFM, Dunstan DE. Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 247 / 263.
- 4) Bielack S, Carrle D, Casali PG; ESMO Guidelines Working Group. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May; 20 Suppl 4: 137 – 9.
- 5) Bramwell VHC; Burgers M, Sneath R, 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* 1992; 10: 1579-1591.
- 6) Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-Term Outcome for Patients With Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4016-4027.

- 7) Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma of the Extremity: Long-term Results of the Rizzoli's 4<sup>th</sup> Protocol. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2030-2039.
- 8) Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y, et al. Evaluation of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single center experience. *Anticancer Res* 2007 Sep-Oct; 27 (5B): 3621 – 3624.
- 9) Federman N, Bernthal N, Eilber FC, Tap WD. The multidisciplinary management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009 Apr; 10 (1 – 2): 82 - 93.
- 10) Jemal A, Siegel R, Ward E, Yongping Hao, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225 – 249.
- 11) ESMO. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl2): ii77-ii78
- 12) Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico año 2006. Bogotá D.C, Colombia: Legis 2007; Vol 4: 1-96.
- 13) Malawer MM, Link MP, Donaldson SS. Section 39.2. Sarcomas of Bone. In De Vita VT et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 6<sup>th</sup> edition, July 2001, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- 14) Lichtenstein L. *Bone tumors*, 5<sup>th</sup> edition, St Louis: Mosby 1977.

- 15) Dhalin DC. Bone tumors: general aspects and data on 6221 cases; 3<sup>rd</sup> edition. Springfield, IL. Charles C Thomas Publisher, 1978.
- 16) Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B. Chapter 45, Section 2: Sarcomas of Bone. In De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8<sup>th</sup> edition, 2008. Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- 17) Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma. Anatomic and Histologic Variants. Am J Clin Pathol 2006; 125: 555 – 581.
- 18) Okada K, Frassica FJ, Sim FH, et al. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathologic study. J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 366.
- 19) Schajowicz F, McGuire MH, Araujo S, et al. Osteosarcoma arising on the surfaces of long bones. J Bone Joint Surg Am 1988; 70: 555.
- 20) Revell MP, Deshmukh N, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Periosteal Osteosarcoma: A review of 17 cases with mean follow-up of 52 months. Sarcoma 2002; 6 (4): 123 – 30.
- 21) Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. Cancer 1999 Mar 1; 85 (5): 1044 – 1054.
- 22) Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. High grade surface osteosarcoma: a review of 25 cases from the Rizzoli Institute. Cancer 2008 Apr 1; 112 (7): 1592 – 1599.

- 23) Gelberg KH, Fitzgerald EF, Hwang S, Dubrow R. Growth and development and other risk for osteosarcoma in children and young adults. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 272-278.
- 24) Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: Basic Science and Clinical Implications. *Orthop Clin N Am* 2006; 37: 1- 7.
- 25) Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 397: 40 – 52.
- 26) Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. *Tumori* 2004; 99: 478-484.
- 27) Bramer JAM, Abudu AA, Tillman RM, Carter SR, Sumathi VP, Grimer RJ. Pre and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2846-2852.
- 28) Wittig JC, Bickels J, Priebe D, et al. Osteosarcoma: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment. *Am Fam Phys* 2002; 65: 1123 – 32, 1135 – 36.
- 29) Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980 Nov-Dec; 153: 106 – 120.

- 30) Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am* 1996 Jul; 27(3): 473 – 81.
- 31) Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 6th ed. New York, Springer Verlag, 2002.
- 32) Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy – 15 year experience in 789 patients treated in a single institution. *Cancer* 2006 Mar 1; 106(5): 1154-61.
- 33) Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20 (3): 776 – 790.
- 34) Petrilli AS, de Camargo B, Filho VO, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. *J Clin Oncol* 2006 March 1; 24(7): 1161-1168.
- 35) Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: An international collaboration. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2367 – 2375

- 36) Scully SP, Ghert MA, Zurakoski D, Thompson Jr RC, Gebhardt MC. Pathologic Fracture in Osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. *J Bone Joint Surg* 2002; 84: 49 – 57.
- 37) Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase measurements in patients with osteosarcoma treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 1993; 71: 224 – 230.
- 38) Chen F, Miyahara R, Bando T, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Dec; 34 (6): 1235 – 1239.
- 39) Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, et al. Osteosarcoma Relapse After Combined Modality Therapy: An Analysis of Unselected Patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23 (3): 559 – 568.
- 40) Bacci G, Longhi A, Fagioli F, Briccoli A, Versari M, Picci P. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2836 – 2845.
- 41) Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R. Biology and Therapeutic Advances for Pediatric Osteosarcoma. *The Oncologist* 2004; 9: 422 – 441.

- 42) Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, et al. A systematic review of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 23 – 30.
- 43) Marulanda GA, Henderson ER, Johnson DA, et al. Orthopedic Surgery Options for the Treatment of Primary Osteosarcoma. *Cancer Control* 2008; 15 (1): 13 – 20.
- 44) Johansen R, Nielsen OS, Keller J. Functional outcome in sarcomas treated with limb salvage surgery or amputation. *Sarcoma* 1998;2:19–23.
- 45) Asknes LH, Bauer HC, Jebsen NL, et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008 Jun; 90 (6): 786 – 94.
- 46) Eiser C, Darlington AS, Stride CB, Grimer R. Quality of life implications as a consequence of surgery: limb salvage, primary and secondary amputation. *Sarcoma* 2001; 5(4): 189-95.
- 47) Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, 1998-2002. [Acceso el 30 de agosto de 2009]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/incidencias/Estadisticas/PDF/1998-2002.pdf>
- 48) Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, Tamburini A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with Methotrexate, cisplatin and doxorubicina with or without ifosfamide in

Non metastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. *J. Clinic Oncol* 2012; 30 : 2112-2118.