

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE OSTEOSARCOMA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Los pacientes ingresarán provenientes del servicio de Ortopedia o referidos de otros centros hospitalarios.

Cuando los pacientes se conozcan durante la hospitalización en Ortopedia por la realización de una biopsia se seguirá el siguiente procedimiento de abordaje.

- a) Revisión de placas simples con médico encargado de sarcomas.
- b) Verificar el resultado de patología.
- c) Solicitar resonancia magnética del miembro afectado (este estudio se puede realizar aún antes de tener el diagnóstico histopatológico).
- d) Solicitar TAC de tórax (se puede realizar antes de tener diagnóstico histopatológico)
- e) Solicitar gamagrama óseo con tecnecio 99, si es posible se deberá realizar galio 201 en lugar de tecnecio.
- f) Solicitar estudio audiológico basal (por toxicidad de cisplatino)
- g) Solicitar BH, PFH, PFR y electrolitos séricos con Ca, P.
- h) Solicitar fracción de eyección por ecocardiografía basal.

Una vez confirmado el diagnóstico de Osteosarcoma y vista la extensión de la enfermedad, se presentará en sesión conjunta con Ortopedia, Psicología, Rehabilitación, Radiología y Oncología para planeación del tratamiento integral.

Los fármacos de quimioterapia que se emplearán en el presente protocolo son los siguientes:

a) Cisplatino: es un agente citotóxico que intercambia iones cloruro por grupos nucleofílicos como el N7 de la guanina y adenina para formar enlaces cruzados covalentes en el DNA que son fuertemente estables y se correlacionan con su citotoxicidad, de esta manera interfiere con la síntesis y transcripción del DNA . Su vida media de eliminación es mayor a las 24 horas, un 15% es excretado por la orina sin cambios, pero hasta el 90% de una dosis es recuperada en la orina en metabolitos activos y tóxicos. Es usado en el tratamiento de múltiples tumores y es considerado agente esencial en el tratamiento del sarcoma osteogénico. Se ha postulado que metabolitos del cisplatino como el platino monohidratado, que es tres veces más tóxico que el cisplatino, es el responsable de dicha nefrotoxicidad . Este efecto es acumulativo y se puede potenciar con el uso de otros agentes nefrotóxicos como los

aminoglucósidos. Los datos iniciales son excreción aumentada de magnesio y potasio, que puede ser sintomático en el 10% de los pacientes, reducción súbita en la tasa de filtración glomerular y secreción de enzimas urinarias. La lesión permanente es más grave debido a que muchos pacientes que han sido curados del cáncer presentan daño renal que requerirá tratamiento de por vida, y consiste en una disminución de la tasa de filtración glomerular que llega del 12% al 23% en promedio. Dicha toxicidad puede ser disminuida mediante el uso de hiperhidratación y Manitol o con el uso de agentes cito protectores. La ototoxicidad, que se caracteriza por una pérdida progresiva de la audición sensorineural de alta frecuencia y tinitos por daño a las células cocleares y es más grave en niños, no suele ser limitante de dosis, pero influirá definitivamente en el desarrollo psicosocial del paciente. La toxicidad neurológica puede presentarse como neuropatía periférica tras la administración repetida manifestándose como parestesias en “guante o calcetín”. El cisplatino se conoce como uno de los fármacos más emetizantes utilizados en el tratamiento del cáncer, lo que es actualmente controlado con el uso de antieméticos como el Ondansetrón. También puede presentarse síndrome de Raynaud y reacciones de hipersensibilidad. Se le considera el fármaco más efectivo en el tratamiento de osteosarcoma.

b) Doxorubicina: pertenece al grupo de los antibióticos con acción antineoplásica, tiene diversos mecanismos de acción, de los cuales los más importantes son intercalarse entre los pares de bases del DNA y generar radicales libres de oxígeno que provocan rupturas simples o de doble cadena al DNA. Tiene un amplio espectro antineoplásico y es considerado el segundo fármaco más potente para el tratamiento del Osteosarcoma logrando incluso remisión de las metástasis en pacientes tratados exclusivamente con adriamicina. Sus efectos tóxicos pueden ser agudos y crónicos, locales y sistémicos. Las agudas son náusea, vómito, mielo supresión, Mucositis y estomatitis, usualmente son limitantes de la dosis. La crónica más importante es la Cardiomiopatía congestiva, que se genera cuando los pacientes han recibido dosis acumulativas mayores a 550 mgm² dosis acumulada; varios estudios han demostrado que la cardiotoxicidad de adriamicina nunca es igual a cero independientemente de la dosis.

c) Ifosfamida: es un agente alquilante que se liga de forma covalente al DNA en el N7 de la guanina. La vida media de eliminación es de 5.5 a 7.7 horas en promedio. El aclaramiento renal corresponde al 14% al 50% de la dosis administrada. La nefrotoxicidad es la limitante de dosis. Puede presentarse también alopecia, náusea, vómito. Utilizado a altas dosis puede ocasionar carditotoxicidad. Se ha reportado

encefalopatía a altas dosis que puede ser disminuida mediante azul de metileno.

d) Etopósido: pertenece al grupo de los inhibidores de la topoisomerasa II, inhibe el realineamiento de la cadena del DNA por la topoisomerasa II, produciendo ruptura sencilla o doble de la cadena del DNA que puede ocasionar daño letal al DNA. Su vida media de distribución es de aproximadamente 1.5 horas y su vida media terminal es de 3 a 11 horas. Los niveles plasmáticos máximos y el área bajo la curva se incrementan de forma lineal con dosis de 100 a 600 mg/m². El aclaramiento renal y plasmático es independiente de la dosis administrada. El 55% de la dosis es eliminada por orina en 24 horas, el 94% del fármaco se liga a proteínas. Su principal toxicidad son la leucopenia y trombocitopenia, la mielosupresión está relacionada con la dosis administrada, el nadir de la leucopenia va de 12 a 19 días y la trombocitopenia de 10 a 12 días, la recuperación usualmente se alcanza a 22 días de la administración. Produce náusea, vómito y alopecia reversible. Con infusiones intravenosas rápidas puede producir hipotensión que suele resolverse con la suspensión de la infusión y la administración de líquidos, las reacciones de hipersensibilidad son mayores en infusiones rápidas. Se ha descrito potencial para desarrollar leucemia secundaria.

e) Metotrexate: es un fármaco antineoplásico perteneciente al grupo de los antimetabolitos antagonistas de los folatos. Los folatos son indispensables en la síntesis de las purinas, la dihidrofolato reductasa juega un papel esencial para mantener niveles adecuados de tetrahydrofolato intracelulares. Su principal mecanismo de acción es inhibir a la dihidrofolato reductasa, con lo que depleta los niveles de tetrahydrofolato llevando a una disminución intracelular de timidina e inhibición de la síntesis del DNA. También afecta a las enzimas timidilato sintetasa, AICAR transformilasa y GAR transformilasa. El metotrexate se distribuye bien en todos los tejidos del organismo, se liga en 50% a las proteínas plasmáticas. La eliminación del metotrexate es dosis y edad dependiente con una vida media alfa de 0.75 a 2 horas, y vida media beta de 3.5 a 10 horas. Algunos investigadores han reportado una vida media gamma de 27 horas. Del 50% al 80% del metotrexate se elimina sin cambios por la orina en las primeras doce horas. Debe ser usado con precaución en pacientes con daño renal. Aunque la excreción biliar es un componente menor, se debe ajustar la dosis en caso de daño hepático. Cuando se administra en dosis altas, se debe incluir un esquema de rescate con leucovorin e hiperhidratación. La toxicidad predominante es la neutropenia, aunque también puede producir anemia y trombocitopenia. La mucositis se observa 3 a 5 días después de la administración. La náusea y vómito usualmente son leves, puede producir

diarrea que en la presencia de neutropenia puede ser de gravedad. La toxicidad renal posterior a altas dosis se debe a precipitación de metotrexate y su metabolito 7-OH metotrexate en el riñón. Esta puede ser disminuida mediante la alcalinización de la orina e hiperhidratación. Se ha asociado con hepatitis y cirrosis, principalmente por la administración continua de bajas dosis. Se ha reportado infiltrados pulmonares y fibrosis.

f) Alfa Interferón: Las acciones biológicas y terapéuticas de los interferones incluyen inhibición de virus, inmunomodulación, retardo de la proliferación celular, supresión de oncogenes, inhibición de la angiogenesis, alteraciones en la diferenciación e inducción de citocinas. Los efectos antitumorales del interferon pueden ser divididos en dos categorías: efectos directos antiproliferativos o proapoptóticos e inducción indirecta de los mecanismos antitumorales del huésped (al aumentar la función inmune, inhibición de la angiogénesis, aumento de la expresión de antígenos de superficie tumorales o una combinación de los tres). Se ha reportado inhibición de la fosforilación de RB1, con la consecuente inhibición de la proliferación celular. Se puede detectar interferon en plasma a 30 minutos de su aplicación intramuscular o subcutánea y permanecen detectables por horas. La respuesta proteica producida por los interferones puede mantenerse hasta por 7 días de una sola dosis. Los efectos secundarios como síntomas similares a la influenza aparecen pocas horas después de la primera inyección subcutánea y duran de 2 a 8 horas, pueden ser controlados con acetaminofén y suelen disminuir con la administración repetida del interferon. Las náuseas y vómitos son leves y de duración breve. La anorexia y la fatiga son los efectos limitantes de dosis en la administración crónica, puede producir también somnolencia, confusión, depresión y disminución de las capacidades cognitivas.

ENFERMEDAD LOCALIZADA:

Las estrategias de tratamiento para enfermedad localizada serán las siguientes:

- a) Cirugía radical inicial seguida de quimioterapia adyuvante.
- b) Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante seguido de preservación de extremidad y quimioterapia adyuvante.
- c) Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía radical y quimioterapia adyuvante.

a) CIRUGÍA RADICAL INICIAL SEGUIDA DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Se aplicará en aquellos casos que:

1. El volumen del tumor sea muy grande presuponiendo resistencia a la quimioterapia que pueda poner en riesgo de progresión durante la quimioterapia neoadyuvante.

b) TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDO DE PRESERVACIÓN DE EXTREMIDAD Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Se aplicará en aquellos casos en que se considere viable la preservación de la extremidad **sin poner en riesgo la vida del paciente.**

AQUÍ ORTOPEDIA DEBERA DESGLOSAR LOS CRITERIOS PARA PRESERVACIÓN DE EXTREMIDAD.

c) TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDO DE CIRUGIA RADICAL Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Se aplicará en aquellos casos que:

1. Se considere que la preservación de la extremidad no es posible pero que el administrar quimioterapia neoadyuvante no pone en riesgo la vida del paciente para evaluar sensibilidad a quimioterapia.
2. Se considere que la preservación de la extremidad no es posible pero que el administrar quimioterapia Neoadyuvante no pone en riesgo la vida del paciente y que es necesario trabajo psicológico para realizar la cirugía radical.
3. Se considere de inicio que la preservación de la extremidad es viable pero al tener mala respuesta a quimioterapia Neoadyuvante o progresión de la enfermedad, se realiza cirugía radical.

EL PRIMER OBJETIVO DEL TRATAMIENTO ES SALVAR LA VIDA DEL PACIENTE.

NUNCA SE DEBERÁ PONER EN RIESGO LA VIDA DEL PACIENTE POR INTENTAR PRESERVAR LA EXTREMIDAD.

CIRUGÍA RADICAL INICIAL SEGUIDA DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Una vez tomada la decisión de realizar cirugía radical inicial se prepara al paciente psicológicamente de forma “urgente” para realizar la cirugía lo antes posible.

AQUÍ ORTOPEDIA DEBERÁ DESGLOSAR LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

El esquema de quimioterapia a administrarse posterior a la cirugía será el siguiente:

CISPLATINO 150 mgm²día por 1 día vía intravenosa para pasar en 24 horas.

ADRIAMICINA 75 mgm²dosis única para pasar en 6 horas vía intravenosa

Se alternará cada 21 días con

IFOSFAMIDA 3.5 grm²día por 5 días en infusión intravenosa con administración de MESNA al 100%.

ETOPOSIDO 100 mgm²día por 5 días en infusión intravenosa para pasar en 2 horas cada 24 horas

A los 21 días se administra

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5 grm²dosis en infusión de 6 horas con rescate de ácido polínico.

A los 7 días se administra el ciclo inicial y así sucesivamente hasta completar un total de 12 ciclos.

Los exámenes de gabinete que se realizarán durante el tratamiento para vigilar actividad tumoral son los siguientes:

- a) TAC de tórax cada 2 ciclos.
- b) Gamagrama óseo cada 6 meses.
- c) Radiografía simple del muñón cada.. Fracción de eyección por ecocardiograma previo a cada ciclo con adriamicina.
- d) Audiometría basal y posterior a cada 2 ciclos con cisplatino.

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA:

Todos los pacientes recibirán Trimetoprim con Sulfametoxazol a 10 mgkgdía dividido en 2 dosis, tres días a la semana. Además se administrará Nistatina 3 ml vía oral cada 12 horas cada 3er día. El trimetoprim se suspenderá 24 horas antes y 48 horas después de metotrexate altas dosis.

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDO DE PRESERVACIÓN DE LA EXTREMIDAD CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

La preservación de la extremidad no deberá comprometer la vida del paciente.
El tratamiento con quimioterapia será como sigue:

CISPLATINO 150 mgm2dosis única por vía intravenosa en infusión de 24 horas.
ADRIAMICINA 75 mgm2día por vía intravenosa en infusión de 6 horas dosis única.

Cada 21 días por 4 ciclos.

En el tiempo que el paciente recibe la quimioterapia neoadyuvante deberá prepararse al paciente con Psicología, rehabilitación y Ortopedia. Deberá iniciarse la fabricación de la prótesis para evitar retrasos. **AQUÍ ORTOPEdia DEBE ESPECIFICAR O HACER LOS SEÑALAMIENTOS SOBRE FABRICACIÓN DE LA PRÓTESIS**

La cirugía está planeado que se realice tres a cuatro semanas después del cuarto ciclo, debe tenerse en mente que cualquier retraso injustificado favorece regeneración de las células neoplásicas y disminuye la efectividad de la quimioterapia previamente aplicada.

AQUÍ ORTOPEdia DEBERÁ ESPECIFICAR LA TÉCNICA QUIRÚRGICA QUE SE SEGUIRÁ.

Se analizará la pieza por patología y de acuerdo al porcentaje de necrosis se administrará el tratamiento adyuvante:

a) Necrosis mayor al 90% del tumor primario:

CISPLATINO 150 mgm2dosis por vía intravenosa a administrarse en 24 horas única.

ADRIAMICINA 75 mgm2dosis por vía intravenosa en infusión de 6 horas dosis única.

Esta quimioterapia se administrará cada 21 días por dos ciclos seguido de:

IFOSFAMIDA 2000 mgm2día en infusión intravenosa de 1 hora por 5 días con rescate de MESNA al 100%

ETOPÓSIDO 100 mgm2día por 5 días en infusión intravenosa de 2 horas.

A los 21 días

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5gm2 en 6 horas con rescate de leucovorin

A los 7 días IFOSFAMIDA CON ETOPOSIDO hasta completa 9 ciclos postquirúrgicos

b) Necrosis de 60 a 90% del tumor primario:

IFOSFAMIDA 3000 mgm²día en infusión intravenosa de 1 hora por 5 días con rescate de MESNA al 100%.

ETOPOSIDO 100 mgm²día por 5 días en infusión intravenosa de 1 hora.

A los 21 días administrar

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5 GRM² en infusión de 6 horas con rescate de ácido folínico.

A los 7 días IFOSFAMIDA CON ETOPOSIDO

Se alternan por un total de 9 ciclos.

c) Necrosis menor a 60% del tumor primario:

IFOSFAMIDA 3500 mgm²día en infusión intravenosa de 1 hora por 5 días con rescate de MESNA al 100%.

ETOPOSIDO 100 mgm²día en infusión intravenosa de 2 horas por 5 días.

FECG 5 mcgkgdía por 10 días.

A los 21 días METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5 grm² en infusión de 6 horas con rescate de leucovorin.

Estos ciclos se administran alternamente hasta completar 9 ciclos.

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA:

Todos los pacientes recibirán Trimetoprim con Sulfametoxazol a 10 mgkgdía dividido en 2 dosis, tres días a la semana. Además se administrará Micostatin 3 ml vía oral cada 8 horas cada 3er día. El trimetoprim se suspende 24 horas antes y 48 después de metotrexate altas dosis

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDO DE CIRUGÍA RADICAL Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

CISPLATINO 150 mgm²dosis única por vía intravenosa en infusión de 24 horas
ADRIAMICINA 75 mgm²día por vía intravenosa en infusión de 6 horas dosis única.

Se administra cada 21 días para un total de 4 ciclos previo a la cirugía.

En el tiempo que el paciente recibe la quimioterapia neoadyuvante deberá prepararse al paciente con Psicología, rehabilitación y Ortopedia.

La cirugía está planeado que se realice tres a cuatro semanas después del cuarto ciclo, por lo tanto no se debe retardar el abordaje quirúrgico, debe tenerse en mente que cualquier retraso injustificado favorece regeneración de las células neoplásicas y disminuye la efectividad de la quimioterapia previamente aplicada.

AQUÍ ORTOPEDIA DEBERÁ DESGLOSAR LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Se analizará la pieza por patología y de acuerdo al porcentaje de necrosis se administrará el tratamiento adyuvante:

d) Necrosis mayor al 90% del tumor primario:

CISPLATINO 150 mgm²dosis por vía intravenosa a administrarse en 24 horas única.

ADRIAMICINA 75 mgm²dosis por vía intravenosa en infusión de 6 horas dosis única.

Esta quimioterapia se administrará cada 21 días por dos ciclos seguido de:

IFOSFAMIDA 2000 mgm²día en infusión intravenosa de 1 hora por 5 días con rescate de MESNA al 100%

ETOPÓSIDO 100 mgm²día por 5 días en infusión intravenosa de 2 horas.

A los 21 días

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5gm²d en infusión de 6 horas con rescate de leucovorin.

A los 7 días IFOSFAMIDA Y ETOPÓSIDO

Hasta completar un total de 9 ciclos postquirúrgicos.

e) Necrosis de 60 a 90% del tumor primario:

IFOSFAMIDA 3200 mgm²día en infusión intravenosa de 1 hora por 5 días con rescate de MESNA al 100%.

ETOPÓSIDO 100 mgm²día por 5 días en infusión intravenosa de 1 hora.

A los 21 días

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5 gm²d en infusión de 6 horas con rescate de leucovorin.

A los 7 días IFOSFAMIDA CON ETOPOSIDO
Se administrará por un total de 8 ciclos.

f) Necrosis menor a 60% del tumor primario:

IFOSFAMIDA 3500 mgm2día en infusión intravenosa de 1 hora por 5 días con rescate de MESNA al 100%.

ETOPOSIDO 100 mgm2día en infusión intravenosa de 2 horas por 5 días.

FECCG 5 mcgkgdía por 10 días.

A los 21 días

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5 grm2d en infusión de 6 horas con rescate de leucovorin.

A los 7 días IFOSFAMIDA CON ETOPOSIDO

Estos ciclos se administran hasta completar 8 ciclos.

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA:

Todos los pacientes recibirán Trimetoprim con Sulfametoxazol a 10 mgkgdía dividido en 2 dosis, tres días a la semana. Además se administrará Nistatina 3 ml vía oral cada 12 horas cada 3er día. El trimetoprim se suspende 24 horas antes y 48 horas después de metotrexate.

ENFERMEDAD METASTASICA

Para los pacientes con enfermedad metastásica detectada por tomografía se deberá realizar el siguiente abordaje adicional:

- a) Medición del diámetro mayor de cada metástasis y se hará la suma del total.

Se deberá recordar que los pacientes con enfermedad metastásica con mejor pronóstico son aquellos en los que se logra control quirúrgico completo de la enfermedad

Se considerarán las siguientes estrategias terapéuticas:

1. Resección del tumor primario con cirugía radical y resección de metástasis, seguido de quimioterapia adyuvante.
2. Resección del tumor primario con cirugía radical, seguido de quimioterapia, resección de metástasis y continuación de quimioterapia adyuvante.
3. Quimioterapia neoadyuvante, seguida de resección del primario y metástasis y continuación de quimioterapia adyuvante.

RESECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO CON CIRUGÍA RADICAL Y METÁSTASIS, SEGUIDO DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Esta estrategia se empleará en pacientes con las siguientes características:

1. Tumor primario cuyo tamaño suponga resistencia a la quimioterapia que ponga en peligro la vida del paciente.
2. Paciente con la primera condición en quien las metástasis visibles por tomografía se consideren resecables en su totalidad.

AQUÍ SOLICITAR A CIRUGIA ONCOLÓGICA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Posterior al procedimiento quirúrgico se empleará la siguiente quimioterapia.

CISPLATINO 150 mgm²dosis por un día vía intravenosa en infusión de 24 horas..
ADRIAMICINA 75 mgm²dosis por vía intravenosa para infusión de 6 horas por una dosis.

Alterna cada 21 días con

IFOSFAMIDA 3.5 grm²día por 5 días con rescate de Mesna al 100%
ETOPOSIDO 100 mgm²día por 5 días en infusión intravenosa de 2 horas.

A los 7 días

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5 grm²d en infusión de 6 horas con rescate de leucovorin.

Se administrará un total de 12 ciclos.

Los estudios de monitorización de toxicidad serán los siguientes:

1. TAC de tórax cada 2 ciclos de quimioterapia.
2. Fracción de eyección por ecocardiograma antes de cada ciclo de adriamicina.
3. Biometría hemática, pruebas de función renal, electrolitos con Ca, P y Mg, pruebas de función hepática previo a cada ciclo.
4. Audiometría cada 2 ciclos con Cisplatino.

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA:

Todos los pacientes recibirán Trimetoprim con Sulfametoxazol a 10 mg/kg/día dividido en 2 dosis, tres días a la semana. Además se administrará Micostatin 3 ml vía oral cada 12 horas cada 3er día. Se suspende trimetoprim 24 horas antes y 48 horas después de METOTREXATE ALTAS DOSIS.

RESECCION DEL TUMOR PRIMARIO CON CIRUGÍA RADICAL, SEGUIDO DE QUIMIOTERAPIA, RESECCIÓN DE METASTASIS Y QUIMIOTERAPIA.

Se empleará esta estrategia de tratamiento cuando:

1. El tumor primario es masivo comprometiendo la vida del paciente por resistencia a quimioterapia y las metástasis se consideren irresecables.

Se inicia la siguiente quimioterapia postquirúrgica:

CISPLATINO 150 mg/m² dosis por un día vía intravenosa en infusión de 24 horas.
ADRIAMICINA 75 mg/m² dosis por vía intravenosa para infusión de 6 horas por una dosis.

Alterna cada 21 días con

IFOSFAMIDA 3.5 gr/m² día por 5 días con rescate de Mesna al 100%
ETOPOSIDO 200 mg/m² día por 5 días en infusión intravenosa de 2 horas.
Administrar FECG 5 mcg/kg/día iniciar el día 6 por 10 días, subcutáneo con técnica estéril.

A los 21 días

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5 gr/m² d en infusión de 6 horas con rescate de ácido polínico.

Después de 2 ciclos de quimioterapia se evaluará la respuesta de las metástasis a la quimioterapia y decidir conducta quirúrgica

AQUÍ SOLICITAR A CIRUGÍA ONCOLÓGICA TÉCNICA QUIRÚRGICA Y POSIBILIDADES (RESECCION UNI O BILATERAL, ETC)

Se administrará un total de 12 ciclos posterior al control quirúrgico de la enfermedad.

Los estudios de monitorización de toxicidad serán los siguientes:

1. TAC de tórax cada 2 ciclos de quimioterapia.
2. Fracción de eyección por ecocardiograma antes de cada ciclo de adriamicina.
3. Biometría hemática, pruebas de función renal, electrolitos con Ca, P y Mg, pruebas de función hepática previo a cada ciclo.
4. Audiometría cada 2 ciclos con Cisplatino.

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA:

Todos los pacientes recibirán Trimetoprim con Sulfametoxazol a 10 mg/kg/día dividido en 2 dosis, tres días a la semana. Además se administrará Micostatin 3 ml vía oral cada 12 horas cada 3er día. Se suspende trimetoprim 24 horas antes y 48 horas después de METOTREXATE ALTAS DOSIS

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDA DE RESECCION DEL PRIMARIO Y METASTASIS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

La quimioterapia neoadyuvante será la siguiente:

CISPLATINO 150 mg/m² dosis por 1 día vía intra-arterial en infusión de 24 horas.
ADRIAMICINA 75 mg/m² dosis única en infusión intravenosa de 6 horas.

Se administra cada 21 días por dos ciclos seguido de evaluación.

La evaluación de respuesta de las metástasis se realizará cada dos ciclos y de acuerdo a la respuesta se valorará la oportunidad de realizar cirugía de resección de las metástasis.

Los criterios de respuesta a utilizar en la enfermedad metastásica serán los siguientes:

RESPUESTA COMPLETA: desaparición por imagen de todas las metástasis visibles previamente sin aparición de nuevas lesiones.

RESPUESTA PARCIAL: disminución de la suma total de los diámetros de la metástasis mayor al 50% sin lograr la respuesta completa.

ENFERMEDAD ESTÁTICA: disminución de la suma total de los diámetros de las metástasis menor al 50% pero mayor al 25%, sin aparición de nuevas lesiones.

ENFERMEDAD PROGRESIVA: aparición de nuevas lesiones o disminución de la suma total de los diámetros de las metástasis menor al 25%.

CIRUGÍA ONCOLÓGICA: SOLICITO OPINIÓN DE LOS CRITERIOS PARA DECIDIR CUANDO SE DEBEN RESECAR LAS METÁSTASIS EN RELACIÓN CON LA RESECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO Y DE CUANDO “NO DEBE PASAR” PARA CONSIDERAR UN CONTROL OPORTUNO DE LAS METÁSTASIS.

En caso de considerar que las metástasis no puedan ser resecaadas tras los primeros dos ciclos de quimioterapia, se administrarán dos ciclos más con CISPLATINO Y ADRIAMICINA seguido de control del primario y nueva valoración para el control de las metástasis. Sin embargo, debe considerarse la resección de metástasis como prioritaria antes del tercer ciclo de quimioterapia.

De acuerdo a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se decidirá la respuesta adyuvante de acuerdo a los siguientes lineamientos:

a) Respuesta del primario con necrosis mayor a 90% y respuesta completa de las metástasis: (deberán cumplirse las dos condiciones)

CISPLATINO 150 mgm2dosis por 1 día en infusión intravenosa de 24 horas.

ADRIAMICINA 75 mgm2dosis por 1 día en infusión intravenosa de 6 horas.

Se administra cada 21 días hasta completar dos ciclos y será seguido de:

IFOSFAMIDA 3500 mgm2día en infusión intravenosa de 1 hora por 5 días con rescate de MESNA al 100%.

ETOPÓSIDO 100 mgm2día por 5 días en infusión intravenosa de 1 hora.

FECG 5 mcgkgdía por 10 días.

A los 21 días

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12.5gm2 en infusión 6 horas con rescate de leucovorin.

Se administrará cada 21 días por un total de 9 ciclos.

b) Respuesta del primario con necrosis menor al 90% o respuesta diferente a completa de las metástasis: (con cualquiera de las dos califica)

Se administrará la siguiente quimioterapia:

IFOSFAMIDA 3.5 gm2día por 5 días con rescate de MESNA AL 100% por vía intravenosa

ETOPÓSIDO 100 mgm2cdía por 5 días en infusión intravenosa de 1 hora.

A los 21 días de administrado se indicará

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12 gm2dosis con rescate de Leucovorin.

A la semana de administrado se indica

IFOSFAMIDA 3.5 gm2día por 5 días con rescate de MESNA AL 100% por vía intravenosa

ETOPÓSIDO 100 mgm2cdía por 5 días en infusión intravenosa de 1 hora.

A los 21 días de administrado se indicará

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12 gm2dosis con rescate de Leucovorin.

A la semana de administrado se indica

IFOSFAMIDA 3.5 gm2día por 5 días con rescate de MESNA AL 100% por vía intravenosa

ETOPÓSIDO 100 mgm2cdía por 5 días en infusión intravenosa de 1 hora.

A los 21 días de administrado se indicará

METOTREXATE ALTAS DOSIS 12 gm2dosis con rescate de Leucovorin

A la semana de administrado se indicará:

IFOSFAMIDA 3.5 gm²día por 5 días con rescate de MESNA AL 100% por vía intravenosa

ETOPÓSIDO 100 mgm²cdía por 5 días en infusión intravenosa de 1 hora.

ALFA INTERFERON 5,000,000 UI SC cada 3er. día por 5 dosis. (premedicar con paracetamol vía oral a 10 mgkgdosis).

Administrar cada 21 días hasta completar 9 ciclos

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA:

Todos los pacientes recibirán Trimetoprim con Sulfametoxazol a 10 mgkgdía dividido en 2 dosis, tres días a la semana. Además se administrará Micostatin 3 ml vía oral cada 12 horas cada 3er día. Se suspende Trimetoprim 24 horas antes y 48 horas después de METOTREXATE ALTAS DOSIS.

REFERENCIAS

1. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al: Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. J Clin Oncol 11:449-453, 1993.
2. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 16:3641-3648, 1998
3. Longhi A, Fabbri N, Donati D, et al: Neoadjuvant chemotherapy for patients with synchronous multifocal osteosarcoma: Results in eleven cases. J Chemother 13:324-330, 2001
4. Mialou V, Phillip T, Califa C, et al: Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. Cancer 2005 Sep 1;104(5):1100-9.
5. G. Bacci, A. Briccoli, M. Rocca, S. Ferrari¹, D. Donati, A. Longhi¹, F. Bertoni, P. Bacchini, S. Giacomini, C. Forni¹, M. Manfrini S. Galletti : Neoadjuvant

- chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Annals of Oncology* 14: 1126–1134, 2003
6. Leo Kager, Andreas Zoubek, Ulrike Po'tschger, Ulrike Kastner, Silke Flege, et al: Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols . *J Clin Oncol* 21:2011-2018.
 7. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al: Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005 Oct 15;104(8):1721-5.
 8. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, et al: Effect of Timing of Pulmonary Metastases Identification on Prognosis of Patients With Osteosarcoma: The Japanese Musculoskeletal Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 20:3470-3477.
 9. Giaccone G, Donadio M, Ferrati P, et al. Disorders of serum electrolytes and renal function in patients treated with cis-platinum on an outpatient basis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:433–437.
 10. Schilsky RL, Barlock A, Ozols RF. Persistent hypomagnesemia following cis-platin chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1767–1769.
 11. Bellin SL, Selim M. Cisplatin-induced hypomagnesemia with seizures: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1988;30:104–113.
 12. Mavichak V, Coppin CML, Wong NLM, et al. Renal magnesium wasting and hypocalciuria in chronic cisplatin nephropathy in man. *Clin Sci* 1988; 75:203–207.

13. Belliveau JF, Posner MR, Ferrari L, et al. Cisplatin administered as a continuous 5-day infusion: plasma platinum levels and urine platinum excretion. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:1215–1217.
14. Forastiere AA, Belliveau JF, Goren MP, et al. Pharmacokinetic and toxicity evaluation of five-day continuous infusion versus intermittent bolus cis-diamminedichloroplatinum(II) in head and neck cancer patients. *Cancer Res* 1988; 48:3869–3874.
15. Goren MP, Wright RK, Horowitz ME, Pratt CB. Ifosfamide-induced subclinical tubular nephrotoxicity despite mesna. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:127–130.
16. Patterson WP, Khojasteh A. Ifosfamide-induced renal tubular defects. *Cancer* 1989; 63:649–651.
17. Rossi P: Nephrotoxicity of Ifosfamide-moving towards understanding the molecular mechanisms. *Nephrol Dial Trnsplant* 1997; 12: 1091-1092.
18. Loebstein R, Koren G: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics* 1998; 101.
19. Stohr W, Paulides M, Bielack S, et al: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: A report from the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer* 2006; :1-6
20. Wilkins RM, Cullen JW, Odom L, et al: Superior survival in treatment of primary nonmetastatic pediatric osteosarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 498-507.
- 21.