

**PROTOCOLO CENTROAMERICANO DE OSTEOSARCOMA 2007
(AHOPCA OS 2007)**

Coordinador: Dr. Luis Fulgencio Báez Lacayo
Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera
“La Mascota”
Managua, Nicaragua
E-mail: hematoonco@turbonett.com
Telefax: (505) 2894984

Países Participantes: Guatemala: Dra. Patricia Valverde
El Salvador: Dra. Soad Fuentes
Honduras: Dra. Ingrid Arambu
Nicaragua: Dra. Roberta Ortiz
Panamá: Dra. Maria Sabina Ah Shu

Consultante y asesor científico:
Dr. Carlos Rodriguez-Galindo, MD
Department of Oncology
St Jude Children’s Research Hospital

Marzo 2007

1.- Antecedentes

El osteosarcoma es la neoplasia maligna primaria de hueso más frecuente en la edad pediátrica¹. Es un tumor altamente maligno compuesto por células fusiformes productoras de estroma osteoide.

En los Estados Unidos ocupa el décimo lugar de los casos nuevos de cáncer diagnosticados anualmente en la población pediátrica.¹ Su presentación es bimodal, con un primer pico en la adolescencia temprana y un segundo pico en pacientes mayores de 65 años.²

En Centro América el Osteosarcoma representa el 4to lugar en Guatemala, 6to lugar en Nicaragua y 14 lugar en Honduras de todas las neoplasias malignas diagnosticadas en la población pediátrica.

Un adecuado tratamiento consiste en control local del tumor primario con cirugía más tratamiento con quimioterapia. Antes de la introducción de la quimioterapia adyuvante, el 80% de los osteosarcomas tratados solo con cirugía desarrollaban enfermedad metastásica y fallecían por progresión de la misma.³ El impacto significativo en la sobrevida de los pacientes con osteosarcoma fue evidenciado a través del estudio multicéntrico randomizado MIOS, que demostró que la combinación de cisplatino, doxorubicina y metotrexate a altas dosis pueden lograr la curación de 50-70% de los pacientes con osteosarcoma localizado.⁴ Se han descrito ampliamente cuatro agentes activos contra el osteosarcoma: metotrexate,⁵ cisplatino,⁶ doxorubicina,⁷ e ifosfamida⁸. Aún después de dos décadas de experiencia diversos ensayos clínicos no han logrado demostrar que la intensificación con drogas convencionalmente utilizadas como metotrexate o ifosfamida produzcan cambios significativos en la sobrevida global.⁹

Ante la necesidad de garantizar mejor respuesta a la quimioterapia en los pacientes que demuestran pobre respuesta histológica a los esquemas convencionales, nuevos ensayos multicéntricos cooperativos como el EURAMOS-1 que incorpora 12 países y 143 instituciones, trata de encontrar tratamientos de salvamento efectivos a través de estudios randomizados.

En Enero 2000, se inició el Protocolo Centro Americano de Osteosarcoma en los 4 países del grupo AHOPCA (Guatemala, Honduras, El Salvador y Nicaragua), incluyendo hasta Junio 2006 un total de 97 pacientes evaluables del total de 138 diagnosticados en este periodo. La edad promedio al diagnóstico fue de 12.7 años (rango 6-23 años). No hubo diferencias en la incidencia según sexo, las sedes más frecuentemente afectadas fueron: rodilla (86%), hombro (6%), y peroné (2.1%).

El 29% de los casos presentaban metástasis pulmonares al momento del diagnóstico. El abandono constituyó una limitante para el éxito del tratamiento (24%), principalmente debido al rechazo al procedimiento de amputación. El 69 % abandonaron la terapia antes de las semana 12, periodo en que está previsto el control local que en los países participantes lo constituye la amputación. Se presentaron 16 recaídas (16.4%) de las cuales el 75% fueron a nivel pulmonar. La sobrevida libre de eventos (EFS) tomando en consideración el abandono como evento fue de 35% y excluyendo el abandono de 40%, mientras que para el subgrupo de pacientes metastásicos la EFS fue de 17%.

Un nuevo concepto que empieza a ser explorado en el área de oncología pediátrica es el impacto del uso de quimioterapia convencional a dosis metronómicas con el fin de reducir la toxicidad y garantizar un efecto antiangiogénico.¹⁰ Dado las limitaciones para incrementar la dosis intensidad del tratamiento con quimioterapia convencional en países con recursos limitados, es necesario explorar otras opciones con menor costo beneficio que permitan incidir positivamente en la sobrevida global de los pacientes con Osteosarcoma en Centro América.

2.- OBJETIVOS

1.1.- Objetivo general

Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de eventos de los pacientes con nuevos diagnósticos de Osteosarcoma que reciban este protocolo.

1.2.- Objetivos específicos

- ✚ Determinar la respuesta al tratamiento con la quimioterapia que comprende: ifosfamida, cisplatino, doxorubicina y etoposide
- ✚ Conocer el impacto del tratamiento de mantenimiento con drogas a dosis metronómicas con efecto antiangiogénico en la EFS, OS y en las metástasis.
- ✚ Reducir el abandono a un 10 %, mediante la realización de cirugía al diagnóstico o temprano en el tratamiento.
- ✚ Valorar el significado de los factores pronósticos, en especial las metástasis en los resultados.
- ✚ Conocer la frecuencia, severidad y tipo de toxicidad al tratamiento, así como su impacto en tiempo de intervalo entre ciclos de tratamiento, tanto en la fase intensiva como en el mantenimiento con dosis metronómicas con efecto antiangiogénicas.
- ✚ Conocer las diferencias en EFS y OS de acuerdo al tipo histológico.
- ✚ Garantizar un análisis estadístico unificado mediante la centralización de los datos en un centro estadístico especializado.
- ✚ Evaluar la influencia del estado nutricional de nuestros pacientes, en la respuesta y toxicidad.

3.- INFORMACION DE LOS FARMACOS

3.1.- **CISPLATINO:** es un complejo inorgánico, hidrosoluble que contiene un átomo central de platino, dos átomos de cloro y dos moléculas de amonio. Actúa formando una unión compleja con el DNA haciendo ligaduras intra e inter hebras del DNA particularmente con la guanina y citosina; produciendo como resultado la inhibición y síntesis del DNA y RNA. Su mecanismo es muy similar al de los agentes alquilantes.

El cisplatino tiene efecto sinérgico con la radiación ionizante y con otros agentes quimioterapéuticos. Tiene una rápida distribución de 25-80 minutos y una eliminación más lenta, vida media de 60-70 horas. El compuesto platino del cisplatino se une a las proteínas plasmáticas, albúmina, transferrina y gamma-globulina de manera que tres horas post infusión y dos horas posteriores al final de una infusión de tres horas el 90% se encuentra unido a las proteínas.

El cisplatino es eliminado por vía renal en un 10-50%, la excreción por vía fecal es mínima.

Los principales efectos adversos que pueden presentarse incluyen vómito severo y persistente que puede continuarse hasta cinco días. La nefrotoxicidad es la principal toxicidad limitante la cual es dependiente de la dosis. Involucra los túbulos contorneados distal y túbulo colector, por lo que se puede presentar hipomagnesemia e hipocalcemia.

Otros efectos adversos incluyen ototoxicidad; supresión moderada de la médula ósea, neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad.

El cisplatino se encuentra disponible en solución acuosa de 1mg/ml de cisplatino y 9 mg de cloruro de sodio en 50 ml, 100 ml, y 200 ml. Para su administración el Cisplatino debe ser diluido en dextrosa o solución salina.

Los pacientes deben recibir una prehidratación con DW5% 500ml/m², NaCl 45 meq/ m², y manitol 10g/ m² en un periodo de dos horas a una velocidad de infusión 250 ml/ m²/ hora. El cisplatino debe infundirse en 6 horas en una dilución conteniendo 125 ml/ m² /hora de DW5%, NaCl 45 meq/ m², y manitol 10g/ m². Al finalizar la infusión administrar una posthidratación de 24 horas con 125 ml/ m² /hora de DW5%, NaCl 45 meq/ m² y KCl 20meq/L.

3.2.- DOXORRUBICINA: es un antibiótico antraciclínico producido por *Streptomyces peucetii*. Su efecto antitumoral se ejerce por diferentes mecanismos: se intercala entre los pares de bases adyacentes y se une al esqueleto azúcar fosfato del DNA bloqueando así la síntesis del DNA y RNA. También actúa como inhibidor de la Topo isomerasa II, enzima responsable de que las hebras del DNA se intercalen durante su desdoblamiento. Finalmente la doxorubicina genera radicales de oxígeno a través de la peroxidación de lípidos, resultando en escisión de la banda del DNA. Los tejidos con amplia actividad de súper óxido dismutasa (SOD) son protegidos, sin embargo los tumores y el tejido cardíaco carecen de catalasa no pudiendo disponer de peróxido de hidrogeno; este fenómeno explicaría la cardiotoxicidad de la doxorubicina.¹⁵

La doxorubicina actúa en las diferentes fases del ciclo celular, se distribuye ampliamente en los tejidos y el plasma pero no cruza la barrera hemato-encefálica. Se metaboliza a doxorubicinol, principal metabolito activo y a aglicona. Doxorubicina y sus metabolitos son excretados fundamentalmente a través de la bilis y las heces aproximadamente en un 80%; el resto se elimina por vía renal. La dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina > 1.2 mg/dl) y renal (creatinina > 3mg/dl).

Las principales toxicidades dosis limitantes de la doxorubicina son mielosupresión y cardiotoxicidad; esta última puede manifestarse de forma aguda como arritmias, bloqueo cardíaco o pericarditis que puede ser fatal. También puede presentarse de forma crónica está relacionada directamente con las dosis acumulada del fármaco, y se

caracteriza por insuficiencia cardiaca. No se recomienda exceder dosis acumuladas de 450-550 mg/m².

Otras toxicidades incluyen náusea, vómitos mucositis, alopecia, diarrea, hiperpigmentación de la piel y anexos, coloración roja de la orina y de otras secreciones corporales. Su extravasación puede producir necrosis y daño tisular, rara vez se asocia a reacciones alérgicas.

El fármaco se encuentra disponible en viales de 10mg, 20mg, 50 mg y 200mg de solución de 2 mg/ml así como en forma de polvo liofilizado de 10mg, 20mg, 50 mg, 100mg y 150 mg. Debe administrarse la doxorubicina en infusión lenta de 3-4 horas.

3.3.- IFOSFAMIDA: es una oxazafosforina derivada estructuralmente de la Ciclofosfamida. Actúa como un agente alquilante formando uniones con los ácidos nucleicos del DNA y con otras estructuras intracelulares favoreciendo su acción citotóxica. Tiene una amplia distribución corporal exceptuando el líquido cefalorraquídeo. La Ifosfamida es una prodroga que requiere activación. Es metabolizada a nivel hepático y en menor proporción a nivel pulmonar a 4-hidroifosfamida la cual se encuentra en equilibrio con aldoifosfamida; esta última se divide a la forma ifosfamida mostaza que representa el principal metabolito activo y a acroleína. Además 4-hidroifosfamida por acción enzimática se metaboliza a 4-ketoifosfamida y aldoifosfamida, la que posteriormente es metabolizada a carboxifosfamida. Cada uno de estos metabolitos se considera inactivo. Tanto la Ifosfamida como sus metabolitos se excretan por vía renal.

Las principales toxicidades dosis limitantes de esta droga son la mielosupresión (leucopenia y trombocitopenia), neurotoxicidad y cistitis hemorrágica. La neurotoxicidad puede presentarse de forma moderada a severa, caracterizándose por somnolencia, confusión, alucinaciones, hasta coma.

Dado que la cistitis hemorrágica es bastante frecuente no debe administrarse ifosfamida sin Mesna. Otras toxicidades renales incluyen síndrome de Fanconi, acidosis tubular e insuficiencia renal crónica. Otras toxicidades menos frecuentes incluyen: elevación de las pruebas de función hepática, flebitis, hiperpigmentación, fibrosis pulmonar, cardiotoxicidad, pancreatitis, reacciones alérgicas y segundas neoplasias.

La ifosfamida se encuentra disponible en presentaciones de 1 gramo y 3 gramos, la solución reconstituida de ifosfamida debe ser diluida en DW5% o SSN.

3.4.- ETOPOSIDE (VP16): es un derivado semisintético de la epidofilotoxina, que interfiere con la función de la Topoisomerasa II, causando rupturas en el DNA. Después de su administración por vía oral se absorbe solo un 50%, por vía endovenosa se alcanza concentraciones plasmáticas de 30 microgramos por mililitro. Se une en un 95% a las proteínas plasmáticas y se excreta en un 30-40% por vía renal, por lo que debe ajustarse las dosis en pacientes con clearance de creatinina reducido.

Las principales toxicidades dosis limitantes del etoposide son la mielosupresión, leucopenia y trombocitopenia en menor grado. Son frecuentes náuseas y vómito, mucositis y diarrea. Se han descrito reacciones alérgicas, dermatitis, neurotoxicidad y shock anafiláctico.

El etoposide se encuentra disponible en presentaciones para uso endovenoso de 100 mg. Debe administrarse diluido en solución salina fisiológica 50mg/ml en una infusión lenta de una hora para evitar hipotensión severa.

3.5.- METOTREXATE: es un antimetabolito que actúa como un antagonista del ácido fólico, inhibe la acción de la dihidrofolatoreductasa dando como resultado la inhibición de las síntesis proteicas del DNA y RNA. El metotrexate es fácilmente absorbido por el tracto gastrointestinal. Esta droga es metabolizada a poliglutamato lo que le permite permanecer dentro de la célula aun cuando la droga no se encuentre a nivel extracelular.

Los efectos tóxicos mas frecuentemente descritos son: mucositis, mielosupresión, eritema, exantema, urticaria, alopecia, náusea, vomito y diarrea.

El metotrexate sufre hidroxilación en la posición 7, lo que hace su derivado menos soluble en agua favoreciendo cristaluria; por este motivo es importante una adecuada hidratación y alcalinización para evitar la toxicidad renal causada por la cristaluria.

La droga se encuentra disponible administración endovenosa en viales de 50 mg, 250 mg, 500 mg y un gramo, además en preparaciones orales de 2.5mg, que es la vía que se utilizara para este protocolo.

3.6- CICLOFOSFAMIDA: es un agente alquilante con mecanismo de acción similar a la Ifosfamida. Su acción citotóxica se piensa es debida a la interacción con el DNA inhibiendo su replicación al unirse a sus filamentos.

Las principales toxicidades reportadas incluyen: alopecia, nausea y vomito, mucositis, diarrea, mielosupresión, cistitis hemorrágica y secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Se encuentra disponible para uso endovenoso en presentaciones de 200 mg, 500 mg y 1 gramo; además de preparados orales de 50 mg, que es la vía en que se administrara en este protocolo durante la fase de mantenimiento. La tableta no debe fraccionarse.

3.7- MESNA: compuesto sintético que contiene grupos sulfhídricos libres que interactúan químicamente con los metabolitos urotóxicos de Ciclofosfamida e Ifosfamida. La biodisponibilidad oral del compuesto es aproximadamente de 50%. Al administrarse por vía endovenosa este se oxida a disulfido de Mesna el cual es degradado a nivel tubular nuevamente a Mesna, la forma activa de la droga. Ambos el Disulfido de Mesna y el Mesna se eliminan por vía urinaria.

EL Mesna se encuentra disponible en viales de 2 ml, 4 ml y ampollas que contienen 100mg/ml. Debe almacenarse a temperatura ambiente. Puede ser diluido en dextrosa al 5% o SSN, una vez diluido tiene una estabilidad de 24 horas en refrigeración.

Las reacciones adversas del Mesna son generalmente bien toleradas, puede producir nausea y vómito, cefalea, diarrea; rash y reacciones alérgicas han sido reportadas, algunos pacientes refieren sabor metálico durante su administración.

El Mesna puede causar falsos positivos en el urostick para cetonuria.

4.- CRITERIOS DE INCLUSION (pacientes elegibles):

- 4.1.- Todos los pacientes con diagnostico histológico comprobado de osteosarcoma de alto grado: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico..
- 4.2.- Que no haya recibido previamente quimioterapia o radioterapia.
- 4.3.- Que no haya transcurrido mas de 1 mes después de realizada la biopsia diagnóstica.
- 4.4.- Los pacientes menores de 18 años de edad.
- 4.5.- Los pacientes con funcionamiento renal normal (creatinina < de 2 x normal), con pruebas hepáticas al diagnostico normales (Bilirrubinas < 1.5 mg/dl o SGOT/PT < 3 x normal).
- 4.6.- Paciente con función cardiaca normal, sin trastornos de ritmo o cardiomiopatias.
- 4.7.- Con evidencia de función de médula ósea normal (cuenta de neutrófilos absolutos > 1,200 y plaquetas >120,000)
- 4.8.- Firmado el consentimiento informado por el paciente o sus padres.

5.- CRITERIOS DE EXCLUSION

- 5.1.- Que hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia.
- 5.2.- Que hayan padecido de una malignidad previa.
- 5.3.- Que sean HIV positivos previamente o con algún tipo de Inmunodeficiencia.
- 5.4.- En muy malas condiciones generales y enfermedad con metástasis múltiples y que se considere no recuperable. Debe ser discutido cada caso con el coordinador de protocolo y el asesor para tomar la decisión de excluirlo o no.
- 5.5.- Paciente lactando o embarazada

6.- EVALUACION DEL PACIENTE

6.1.- Evaluación pre-tratamiento

- 6.1.1.- A todos los pacientes se les debe realizar una historia clínica completa y un examen físico completo con una correcta descripción y medición del tumor palpable. Se deben documentar los síntomas y el uso de analgésicos.

6.1.2. Estudios de laboratorio

- ✚ Hemograma completo que incluya diferencial, cuentas de plaquetas.
- ✚ PT, TPT y fibrinogeno.
- ✚ Química sanguínea completa: pruebas de función renal (BUN, creatinina, ácido úrico) pruebas de función hepática (SGOT, SGPT, bilirrubinas, fosfatasa alcalina), DHL, Proteínas totales y fracciones.
- ✚ Electrolitos séricos: sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo.
- ✚ Uroanálisis.

6.1.3.- Estudios por imágenes

- ✚ Radiografías de tórax AP y lateral.
- ✚ Radiografías del hueso afectado AP y lateral y de otras áreas sospechosas.
- ✚ Tac de tórax.
- ✚ Tac de sitio del tumor primario.
- ✚ Scan óseo con Tecnecio99 (en los centros que tengan este medio diagnóstico).

6.1.4.- Otros estudios

- ✚ Ecocardiograma y EKG.
- ✚ Audiología.
- ✚ Aclaramiento de creatinina.
- ✚ Biopsia del tumor primario. Debe ser adecuada para proveer suficiente material para el diagnóstico. El sitio de la biopsia y el procedimiento a realizar será seleccionado por el cirujano de cada centro, quien realizara la cirugía definitiva.

7.- PLAN DE TRATAMIENTO

7.1.- El presente protocolo utilizará la siguiente estrategia de tratamiento:

- Fase intensiva de quimioterapia con ciclos alternos de cisplatino y doxorubicina, e Ifosfamida y Etoposido.
- Control Local (amputación o salvamento de extremidad)

- Fase de mantenimiento con quimioterapia a dosis bajas metronómicas con efecto antiangiogénico, por una duración de seis meses.

7.2.- Orden para administrar las drogas.

Doxorubicina-cisplatino: el cisplatino se debe administrar primero.

Ifosfamida-etoposide: el etoposide se debe administrar primero.

7.3.- El tratamiento debe iniciarse (de ser posible) dentro de la semana siguiente a la obtención de la biopsia que confirma el diagnóstico

7.4.- **Administración de la Quimioterapia:** se administraran un esquema A y un esquema B con 3 semanas de intervalo entre cada esquema, con un total de 4 esquemas A y 4 esquemas B. Al finalizar esos esquemas se continuara con un tratamiento de mantenimiento.

7.4.1.- **Esquema A:** Cisplatino a 75 mg / m² / los días 1 y 2.

Doxorubicina a 37.5 mg /m²/ los días 1 y 2..

Los pacientes deben recibir una prehidratación con DW5% 250 ml/m², NaCl 45 meq/ m² mas KCl 20meq/litro en infusión de 2 horas a una velocidad de infusión 125 ml/ m²/ hora. Administrar Manitol a 10 g/m² IV en 15 minutos. El cisplatino debe infundirse en 6 horas en una dilución, conteniendo 200 ml/ m² /hora de SSN con KCl 20 meq/litro, sulfato de magnesio 3ml/litro y manitol 10g/ m². Al finalizar la infusión administrar una poshidratación de 24 horas con 125 ml/ m² /hora de DW5%, NaCl 45 meq/ m², KCl 20meq/L y sulfato de magnesio a 3 ml por litro.

NOTA: ver apéndice 7, Guía para administración de Cisplatino

La doxorubicina se administrará a 37.5 mg/m² IV los días 1 y 2 en infusión de 4 horas en Dextrosa al 5 %.

El calcio, magnesio, sodio, potasio y aclaramiento endógeno de creatinina se controlarán antes de cada administración de CDDP. El sodio, potasio, magnesio y calcio se controlaran a las 24 horas post quimioterapia.

7.4.2.- **Esquema B:** Etoposide a 150 mg/m²/ los dias 1, 2 y 3.

Ifosfamida a 3 gr/m²/ los dias 1, 2, y 3.

El etoposide debe administrarse diluido en solución salina fisiológica 50mg/ml en una infusión lenta de una hora para evitar hipotensión severa, sin necesidad de hidratación pre o post quimioterapia.

La ifosfamida se administrará después de un mínimo de 6 horas de hidratación previa e hidratación posterior. Iniciar hidratación y protección de la vejiga con Suero Mixto al 0.3% (3.000 mL/m²/24 horas) y mesna 1.0 g/L, a pasar 125 mL/m²/h al menos 6 horas antes de iniciar la ifosfamida y por un mínimo de 15 horas después de finalizar la misma.

Iniciar ifosfamida a 3 g/m² días 1, 2 y 3 con mesna 0.6g/m², 6 horas después de haber comenzado la hidratación. Volumen de infusión 375 ml/m² para pasar a 125 mL/m²/h. por 3 horas.

Parar la hidratación + mesna durante la infusión de ifosfamida y reiniciarla a la misma velocidad inmediatamente después de terminarla.

NOTA: ver apéndice 8, Guía para administración de Ifosfamida

Hacer miccionar al paciente con frecuencia para disminuir al máximo el contacto del medicamento con la pared vesical. Buscar sangre oculta en orina. El volumen urinario no debe ser menor de 750 mL/m²

Dosis totales durante todo el tratamiento:

a- La doxorubicina tendrá una dosis acumulativa de 300 mg/m².

b- El cisplatino tendrá una dosis total de 600 mg/m².

c- La ifosfamida tendrá una dosis total de 36 gramos/m².

d- La dosis acumulativa del etoposide será de 1800 mg/m².

7.4.3.- Tratamiento de mantenimiento

Se usarán dosis metronómicas con metrotexate y ciclofosfamida por 6 meses iniciando 1 semana después de finalizada la fase intensiva del tratamiento con los esquemas A y B.

El metrotexate se administrará 2.5 mg los días 1 y 2 de cada semana, por 6 meses.

La ciclofosfamida se administrará a 30 mg/m²/día por 6 meses.

8.- MEDIDAS DE SOPORTE

Se sugieren algunas consideraciones generales que pueden ser aplicadas a discreción de cada institución participante, individualizando las condiciones de cada paciente.

8.1.- Prevención de mucositis oral: enjuagues orales con combinación de solución colutorio:

- a) Tantum verde o Vantal 10ml
- b) Nistatina Suspensión 20 ml
- c) Bicarbonato de sodio 20ml
- d) Agua destilada 50ml.

8.2.- Terapia antiémética: según la experiencia de cada centro con antagonistas de los receptores 5-HT₃:

- a) Ondasetron 5mg/m² IV, en dosis única prequimioterapia, pudiendo repetirse cada 8-12 horas en la hospitalización y de 3-5 días en casos de emesis tardía (puede ser oral).
- b) Granisetron: 0.4mg/Kg IV cada 12 horas.
- c) Tropisetron 5mg/m² o 0.2 mg/Kg ID (máximo 5 mg)

d) En los ciclos que incluyen cisplatino se recomienda la adición de un esteroide (dexametasona 10 mg/m² junto con ondansetron previo a la administración de cisplatino, con la posibilidad de repetir las dosis a las 24 y 48 horas de la quimioterapia) para potenciar el efecto antiemético del anti-5-HT₃.

8.3.- Profilaxis contra Pneumocistis carinii: Cotrimoxazol 5mg/Kg/día tres días a la semana para reducir la mielotoxicidad.

8.4.- Filgastrim (G-CSF): no se recomienda su utilización de manera profiláctica, debe individualizarse su uso en pacientes con neutropenia severa o antecedente de neutropenia severa.

8.5.- Soporte transfusional de hemoderivados:

a) Hemoglobina < 8 g/dl

b) Plaquetas <15,000/mm³ o por hemorragia

9.- GUIAS QUIRURGICAS

1.- Los objetivos de la cirugía son:

- Realizar biopsia diagnostica del sitio primario.
- Control local de tumor primario.
- Control de las metástasis.

2.- La biopsia de sitio primario debe efectuarse de preferencia con Tru-Cut. El cirujano seleccionará el sitio más representativo de acuerdo a la clínica y las imágenes y se debe tomar una buena muestra, que sea suficiente para que patología pueda realizar el diagnostico histopatológico.

3.- Hacer el control local (primordialmente amputación) lo mas temprano posible, o sea al diagnóstico o después del primer ciclo de quimioterapia, mientras se dan las condiciones para la cirugía. Si el paciente entra en programa de salvamento del miembro, se realizara la cirugía definitiva después del tercer ciclo de tratamiento.

4.- Se debe controlar primero la enfermedad primaria y después las metástasis. En los pacientes con control de enfermedad primaria temprano, realizar el control de metástasis después del tercer ciclo de quimioterapia. Para realizar la resección completa de todos los nódulos se inicia con los nódulos profundos y luego los mas periféricos, se puede realizar toracotomía a intervalos de 2 a 7 días.

5.- Cuando las metástasis son bilaterales no hay diferencia entre hacer un lado primero y el otro después, o hacer los dos en la misma cirugía. Será a criterio del grupo tratante la modalidad a realizar.

6.- Realizar una TAC de control a las 6 semanas de las resecciones pulmonares, mantener al paciente con ejercicios respiratorios para evitar atelectasias que se puedan confundir con metástasis.

7.- En aquellos pacientes con enfermedad metastásica irresecable, los procedimientos quirúrgicos sobre los sitios metastáticos y tumor primario deben considerarse en forma paliativa para mejorar su calidad de vida.

8.- En pacientes con fractura patológica siempre se debe realizar control local temprano ya que no hay diferencia en la administración de la quimioterapia pre- quirúrgico, solo para metástasis ósea o pulmonar.

9.- La resección pulmonar se recomienda en las recaídas tardías en los pulmones, incluyendo neumonectomía.

10.- Cuando un paciente presenta un nódulo único, al diagnóstico, se realizará biopsia para descartar diagnósticos diferenciales.

9.- EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO:

Antes de cada Esquema (A o B) de tratamiento se deben realizar historia clínica y examen físico completo, así como:

9.1.- Hemograma completo

9.2.- Química sanguínea que incluya pruebas de función renal y hepática, DHL y fosfatasa alcalina.

9.3.- Antes de administrar cisplatino (CDDP) se deben realizar, además de lo anterior:

✚ Cálculo del aclaramiento de creatinina.

✚ Electrolitos séricos (sodio, potasio, magnesio y calcio).

9.4.- Posterior a la administración del CDDP se deben monitorear cada 12 a 24 horas los electrolitos séricos (sodio, potasio, magnesio y calcio), medir diuresis, hasta decidir el alta. Posterior a la administración de ifosfamida se

debe vigilar la diuresis y la presencia de hematuria. Monitorear el sodio y el potasio séricos.

9.4.- Se deben efectuar radiografías PA y lateral de tórax, antes del tercero, quinto y séptimo ciclo de quimioterapia, antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento y cada dos meses durante el mantenimiento.

9.5.- Realizar TAC de tórax antes del quinto ciclo de quimioterapia, antes de iniciar la fase del mantenimiento, al concluir el mantenimiento y cuando se sospeche metástasis pulmonar.

9.6.- Realizar audiogramas y ecocardiograma con valoración cardiológica al finalizar la fase intensiva del tratamiento.

10.- EVALUACION POSTERIOR A LA FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

10.1.- Al completar todo el tratamiento (fase intensa y mantenimiento) se deben realizar los siguientes exámenes:

10.1.1.- Biometría hemática completa.

10.1.2.- Uroanálisis

10.1.3.- Química sanguínea como se indica en el punto 6.2.

10.1.4.- Rx de tórax.

10.1.5.- TAC de tórax.

10.1.6.- Rx del sitio de la cirugía

10.1.7.- Audiograma.

10.1.8.- Ecocardiograma.

10.1.9.- Gammagrama óseo con Tc99, donde dispongan de este medio diagnóstico.

10.2.- Al finalizar el protocolo de tratamiento, los pacientes serán evaluados mensualmente durante el primer año, cada dos meses en el segundo año, cada tres meses en el tercer año y dos veces al año en el cuarto año y posteriormente una vez al año. Se deberán realizar los siguientes exámenes:

10.2.1.- Durante el primer año, efectuar pruebas de función renal y hepática cada 3 meses, Rx PA y lateral de tórax cada 2 meses y TAC de tórax cada 6 meses y cuando se sospeche metástasis.

10.2.2.- Hacer audiograma y ecocardiograma al año de finalizado el tratamiento.

10.2.3.- En el segundo año realizar Rx de tórax (PA y lateral) cada 4 meses y TAC de tórax solo si deben confirmar imágenes sospechosas en la Rx de tórax. A partir del tercer año hacer Rx de tórax cada 6 meses.

11.- PATOLOGIA

El Osteosarcoma convencional histológicamente se subdivide en tres grupos dependiendo del tipo celular predominante y éstos son: osteoblásticos (50 %), condroblásticos (25 %) y fibroblásticos (25 %).

A todos los pacientes con diagnóstico clínico de Osteosarcoma se deben efectuar lo siguiente:

- ✚ Hacer una biopsia inicial, obteniendo una muestra representativa, para enviar tejido tumoral a patología y tener el diagnóstico definitivo.
- ✚ Reservar bloques de parafina para una posible revisión centralizada.
- ✚ Después de realizada la cirugía definitiva, si se aplica quimioterapia pre-quirúrgica, se debe evaluar la respuesta del tumor a la quimioterapia, midiendo el grado de necrosis tumoral.
- ✚ Tomar las medidas del tumor y establecer su volumen.

12.- CRITERIOS DE EVALUACIÓN

Se deberán evaluar a los pacientes entre los ciclos de tratamiento 4 -5 de la fase intensa del tratamiento, y antes del practicar el control local, si este se realiza después de recibir quimioterapia pre-quirúrgica. Se tomarán en cuenta para la valoración de la respuesta criterios clínicos y radiológicos:

- a) Ausencia de dolor, reducción del tamaño y calor local.
- b) Medición de diámetros del tumor a través de imágenes (TAC/ Resonancia) comparativas a las imágenes del diagnóstico.

12.1.- La Remisión completa (RC): Ninguna evidencia de enfermedad.

12.2.- La Remisión Parcial (RP): reducción al menos del 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones medibles, sin evidencia de nuevas lesiones. No debe haber ninguna evidencia de progresión en cualquier lesión y ninguna nueva lesión local o metastásica.

12.3.- No Respuesta (NR) o enfermedad estable: una disminución menor del 50 % o menor del 25% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles, pero sin evidencia de nuevas lesiones.

12.4.- Enfermedad progresiva (EP): > o igual a 25% de incremento del tamaño del tumor o la aparición de nuevas lesiones locales o metastásicas.

12.5.- Recaída: Recurrencia tumoral con las mismas características histológicas del diagnóstico inicial, ya sea a nivel del sitio primario o metastático.

12.6.- Abandono: Cuando un paciente se ausenta de su tratamiento un periodo de 6 semanas o más.

13.- PARA SACAR DEL ESTUDIO

13.1.- Muerte en el estudio.

13.2.- Recurrencia o enfermedad progresiva en cualquier momento del estudio. Por progresión durante la terapia de la inducción (fase intensa), notifique al coordinador del protocolo.

13.3.- Pacientes con toxicidad inaceptable. Avise al coordinador del estudio en este caso. Si se usan drogas adicionales u otras, el paciente se sacará del protocolo de tratamiento.

13.4.- Violaciones mayores al protocolo deben ser revisadas y una decisión se tomará con respecto a si el paciente puede permanecer en el protocolo de tratamiento.

13.5.- Aparición de una segunda malignidad.

13.6.- Perdido en seguimiento

14.- REGISTRO Y SUPERVISION DEL ESTUDIO

14.1.- Los pacientes de este protocolo serán incluidos en el POND con todos los datos requeridos (Quick form/ Quick report). Los data manager deberán registrar los datos de acuerdo con el responsable del protocolo en cada país.

14.2.- Deberán ser registrados en un periodo no mayor de 15 días que se tenga el diagnóstico histopatológico y deberán ser reportados al centro coordinador del estudio.

14.3.- Se deberá hacer un reporte mensual de cada paciente incluido en el protocolo y el investigador principal enviará un informe anual a cada centro sobre el desarrollo del protocolo.

14.4.- Debe notificarse al coordinador del protocolo, de inmediato, todos los eventos (muerte, abandono, recaída, etc). Se debe analizar cada evento expresando las causas del mismo.

14.5.- Deben presentarse todos los casos nuevos en las reuniones y discutir los casos problemas, como aspectos de control local y metástasis o de interés de los investigadores, así como aquellos con efectos adversos serios o inexplicables.

14.6.- El progreso de protocolo debe ser revisado y monitoreado por el grupo de AHOPCA encargado de Osteosarcoma previa revisión por el coordinador del protocolo. El centro de bioestadísticas definido facilitara los datos consolidados al grupo. Los datos incluirán pacientes acumulados, resumen demográfico, las toxicidades grado 3 y 4, los eventos (muerte, recaídas, abandonos, segunda malignidad) y resultados.

Informe de reacción adversa de drogas

En caso de toxicidad severa y/o muerte debido a la toxicidad mientras el paciente está en el estudio, el evento debe ser especificado con claridad, y el coordinador del estudio debe ser notificado inmediatamente. Los efectos adversos deben ser monitoreados y registrados de acuerdo a la tabla de efectos adversos según el NCI CTC (ver anexos).

Consentimiento informado

Una vez que el paciente cumple con los criterios de elegibilidad, sus padres y el paciente deben ser informados la situación clínica y naturaleza del protocolo, ofreciéndole la participación en el estudio. El consentimiento informado firmado debe estar listo en el momento que el paciente es enrolado en el estudio. Se adjunta modelo de consentimiento informado.

15.- BIBLIOGRAFÍA

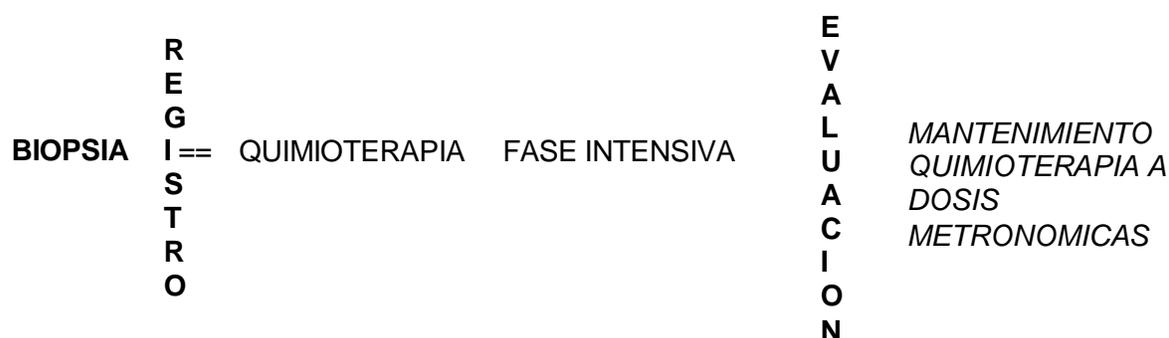
1. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in U.S. children. J. Pediatr 8:254, 1995. Dorfman HD, Czerniak B. Osteosarcoma. Bone tumors Mosby, St Louis, 128-252. 1998. Ref Type: Generis
2. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. SEER Monograph99-110.1999. Ref Type: Generic Jaffe N, Frei E, Traggis D, Bishop Y. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. N Engl J Med 1974; 291:994-997.
3. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med 1986; 314:1600-1606.
4. Jaffe N: Recent advances in chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. Cancer 30:1627-1631.1972.
5. Ochs JJ, Freeman AI, Douglas HO Jr, et al: Cisdiamminedichloroplatinun-II in advanced osteogenic sarcoma. Cancer Treat. Rep 62: 232-245, 1978.
6. Cortez EP, Holland JF, Wang JJ: Amputation and Adriamycin in Primary Osteosarcoma. N Engl J Med 291:998-1000, 1974.
7. Pinkerton Cr , Rogers H, James C et al: A phase II study of Ifosfamide in Children with recurrent solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol 15:258-262, 1985. Pratt CB, Horowitz ME, Meyer WH et al: Phase II trial of Ifosfamide in children with malignant solid tumors. Cancer Treat Rep 71:131-135, 1987.

8. Bacci G, Ferrari S, Saeter G et al: Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *JCO* 23(43):8845-8852, 2005.
9. Baruchel S, Stempak D, Seely D: Metronomic Dosing of Chemotherapy: Applications in Pediatric Oncology. *Cancer Investigation*, 24:432-443, 2006.
10. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT et al: Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol* 2002,1373-80.
11. Stempack D, Bukaveckas BL, Linder M et al: Does metronomic chemotherapy combined with celecoxib provide antiangiogenic therapy for pediatric recurrent solid tumors? New directions in angiogenesis research-an AACR Special Conference in Cancer Research 2003 (Abstr)
12. Stempack D, Bukaveckas BL, Linder et al: impact of celecoxib safety and pharmacokinetics in a pediatric patient. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005 in press
13. Rivera Luna R, Caballero Salazar S, Cárdenas Cardós R et al: Conceptos Básicos y Clínicos en Oncología Pediátrica. Ed, 33-61

Apêndice No. 1

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

QUIMIOTERAPIA PARA EL OSTEOSARCOMA



La cirugía definitiva se realizará antes de iniciar la quimioterapia o individualizando los casos según criterio de los responsables por país. (ver guías quirúrgica)

QUIMIOTERAPIA FASE INTENSIVA

DROGAS	DOSIS	ESQUEMA										
							1ra. Evaluación					2da. Evaluación
CDDP	75 mg/ m ² /día días 1 y 2	A1		A2				A3		A4		
DOXO	37.5mg/m ² /día, días 1 y 2	A1		A2				A3		A4		
IFOSFA	3 mg/m ² / 3 días		B1		B2				B3		B4	
VP16	150 mg/m ² / 3 días		B1		B2				B3		B4	

*Entre cada esquema A Y B hay un intervalo de 3 semanas

MESNA: Administrar 600 mg los días 0, 4 y 8 de la infusión de Ifosfamida

QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO

METOTREXATE ORAL: 2.5 mg los días 1 y 2 de cada semana por 6 meses.

CICLOFOSFAMIDA ORAL: 30 mg/m²/ día por 6 meses.

Apendice No. 2

RESUMEN DE LA EVALUACION DE PACIENTES

Examen	Evaluación pre-tratamiento	Inicio de cada Curso	Evaluación durante el estudio	Evaluación al finalizar la quimioterapia
Historia/exam. físico	X	X	Según necesidad	X
BHC/diferencial	X	X	Semanalmente	X
Cuenta de plaquetas	X	X	Semanalmente	X
Estudios coagulación (PT, TPT, fibrinogeno)	X			
Química sanguínea *	X	X		X
Sodio, cloro, potasio	X	X		X
Uronálisis	X		Antes y después de cada ifosfamida y mensual en el mantenimiento	X
Calcio, magnesio	X		Antes y después de esquemas A de quimioterapia	X
Rayos X de tórax – PA y lateral	X		Antes de 3, 5, 7 Esquemas A y cada 2 meses en el mantenimiento	X
TAC tórax	X		Antes del 5 Esquema A y antes del mantenimiento	X
Gammagrama de hueso con ^{99m} Tc	X		Antes de mantenimiento	X
Ecocardio/ECG	X		Antes del mantenimiento	
Audiograma	X			X
Aclaramiento de creatinina en orina	X		Antes de esquemas A de Quimioterapia	X
Biopsia	X			

*La química sanguínea incluye: BUN, creatinina, ácido úrico, LDH, fosfatasa alcalina, bilirubinas, SGOT, SGPT y glucosa.

Apéndice No. 3
EVALUACIÓN DESPUES DE FINALIZADA LA QUIMIOTERAPIA

Mes después de finalizada la quimio	BHC/Dif. EGO, Química*, rayos X de tórax	TAC de tórax		Gammagrafía con ^{99m} Tc de hueso (opcional)	Ecocardiograma	Audiograma	Radiografías del sitio primario
2	X						X
4		X					X
6	X			X			X
8		X					X
10	X						X
12		X		X	X	X	X
15	X						
18	X						X
21	X						
24	X				X	X	X
28	X						
32	X						
36	X				X	X	X
42	X						
48	X				X	X	X

*La química incluye BUN, creatinina, ácido úrico, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, SGOT, SGPT, y glucosa.

Apéndice No. 4 a - Escala de Toxicidad 1

Sitio	Medida	Grado				
		0/Normal	1/Leve	2/Moderado	3/Severo	4/Inaceptable
A. Sangre	1. Blancos/ μ L 2. RNA/ μ L 3. Plaque/ μ L 4. Hgb g/dL 5. Lymph/ μ L	≥ 4.0 ≥ 2.0 normal normal ≥ 2.0	3.0-3.9 1.5-1.9 75.0-normal 10.0-normal 1.5-1.9	2.0-2.9 1.0-1.4 50.0-74.9 8.0-10.0 1.0-1.4	1.0-1.9 0.5-0.9 25.0-49.9 6.5-7.9 0.5-0.9	< 1.0 < 0.5 < 25.0 < 6.5 < 0.5
B. Médula ósea	Celularidad	Normal	leve hipo \downarrow 25%	mod. Hipo \downarrow 50%	marc hipo \downarrow 75% 3 sem para recuperar	Aplasia > 3 sem para recupera
C. Hígado	1. Trans Oxal 2. Trans Piru 3. Phos Alcal 4. Bili total 5. Hígado-clínico	normal normal normal normal normal	$\leq 2.5 \times N$ $\leq 2.5 \times N$ $\leq 2.5 \times N$ - -	2.6-5.0 x N 2.6-5.0 x N 2.6-5.0 x N $< 1.5 \times N$ -	5.1-20 x N 5.1-20 x N 5.1-20 x N 1.5-3.0 x N precoma	20.0 x N 20.0 x N 20.0 x N 3.0 x N coma hepático
D. Páncreas	1. Amilasa/Cr 2. Amilasa 3. Glu mg/dL 4. Tam U/S y somnoluncenciaa	normal normal normal normal	$< 1.5 \times N$ $< 1.5 \times N$ 55-64/116/160 normal aumentado	1.5-2.0 x N 1.5-2.0 x N 40-54/161-250 aumentado aum. Localizado	2.1-5.0 x N 2.1-5.0 x N 30-38/251-600 aumentado aum. generalizado	$> 5.0 \times N$ $> 5.0 \times N$ $< 30/ > 500$ /ketoacid seudociste hemorrágico
E. Renal y genitourinario	1. Urea 2. Creatinina 3. Dep Creatinina 4. Presión Art-sistólica 5. Presión Art diastólica 6. Proteinuria 7. Hematuria 8. Vejiga-frecuencia y disuria	< 20 normal normal base base negativo negativo ninguna	20-30 $< 1.5 \times N$ 75% $\pm 10\%$ $\pm 5\%$ 1+ /o < 3 g/l sólo micro mínimo	40-50 1.5-3.0 x N 50-74% $\pm 20\%$ $\pm 10\%$ 2-3+ /o 3-10g/l macro, sin coágulos moderado, responde a tratamiento	60-70 3.1-6.0 x N 25-49% $\pm 30\%$ $\pm 15\%$ 4+ /o > 10 g/l macro, con coágulos severo, no responde a tratamiento	80 6.0 x N $< 25\%$ $\pm 40\%$ $\pm 20\%$ síndrome nefrotico transfusión neces. incapacitado, con hemorragia severa
F. Gastrointestinal	1. Estomatitis 2. Dolor abdom severidad tratamiento 3. Estreñimiento 4. Diarrea 5. Nausea Vómito	ninguno ninguno - ninguno ninguno	Eritema, leve dolor Leve Ninguno Íleo leve \uparrow 2-3 diap/día puede beber 1 x día	dolor/edema, no puede comer moderado requiere ayuda íleo moderado \uparrow 4-6 diap/día o dolor moderado bebe poco 2-5 x día	No puede beber o comer moderado-severo requiere-no ayuda íleo severo \uparrow 7-9 diap/día o dolor severo no bebe nada 6-10 x día	requiere soporte parenteral Severo hospitalización, sedación severa íleo > 96 horas ≥ 10 diap/día hemorrágico, soporte parenteral - > 10 x día o IV nec
G. Pulmonar	1. Cap vital 2. PAO ₂ 3. Funcional 4. DLCO 5. Clínico	normal 90 normal 100-75% Ninguno	10-20% \downarrow 80-89 taquipnea 74-65% FP anormal/síntomas	21-35% \downarrow 65-79 dísnea 64-55% dísnea con ejercicio	36-50% \downarrow 50-64 requiere O ₂ 54-40% dísnea con actividad normal	51% < 49 ventilador nec $< 40\%$ dísnea al descanso
H. Cardíaco	1. Ritmo 2. Eco %FS %STI 3. Isquemia Derr Pericar 4. Función cardíaca 5. Hipertensión 6. Hipotensión	normal > 30 < 0.35 ninguno ninguno normal normal normal	Asintomático/transitorio, no requiere tx 24-30 - no específico, ondas T planas derrame asintom, no req tx asintom/ \downarrow 20%, fr. $< 20\%$ asint/transient, \uparrow 20%, no req. tx no req. Tx	recurrente/persistente, no requiere tx 20-24 < 0.4 asintomático/cambios EKG sugiere isquem pericarditis asintomático/FE < 8 0% de base recurrente/persiste \uparrow 20%, no req tx Tx, no hospitaliz.	requiere hospitali. < 20 > 0.4 angina/sin evidencia de infarto requiere drenaje fallo congestivo /responde a tx requiere tx Tx + hospital < 48 hrs después parar agente	hipotensión/ taqui ventricu/ fibrilación - - Infarto agudo Taponamiento/ drenaje urgente Fallo congestivo refractario o severo Crisis hipertensiva Tx + hospital > 48 hrs después parar agente

Apéndice No. 4 b- Escala de Toxicidad 2

Sitio	Medida	Grado				
		0/Normal	1/Leve	2/Moderado	3/Severo	4/Inaceptable
I. Sistema Nervioso	1. Periférico Sensorial Motor 2. Central Cerebelar CNS-general Dolor cabeza Cortical	ninguno ninguno ninguno ninguno ninguno ninguno	Parestesias leves, reflejos disminuido Debilidad subjetiva, no signos leve incoord/ disidooquinesis sueño/nerviosos Leve Leve somnolencia/ Agitación	perdida sensorial leve, parestecias leves leve deb objetiva/sin impedimento tremor intencional/ dismetria/ habla despacio/ nistagmo Confusión transitorio/moderado o Somnolencia moderada/ agitación	interfiere con función debilidad objetiva /función afectada ataxia locomotora convulsiones/ sicosis severa, constante somniolecia severa/ agitación/ confusión/ halucinaciones	- parálisis necrosis cerebelar coma - coma/convulsiones / sicosis tóxica
J. Piel	1. Piel Alopecia	ninguno ninguno	Erupción aisladoo eritema, asintomático leve pérdida	urticaria/erupción aislada, sintomático pérdida marcada o total	erupción generalizada, req. tx	exfoliación/úlceras, dermatitis
K. Alergia		Ninguna	Dermatitis transitoria	broncoespasmo leve	broncoespasmo moderado, enf. de suero	hipotensión, anafiláxis
L. Coagulación	1. Fibrógeno 2. TP 3. TPP 4. Hemorragia (clínica)	normal normal normal ninguna	0.99-.075 x N 1.01-1.25 x N 1.01-1.25 x N leve/sin transfusión	0.74-0.5 x N 1.26-1.5 x N 1.67-2.33 x N grave 1-2 transf x episodio	0.49-0.25 x N 1.51-2 x N 2.34-3 x N grave – 3-4 transf x episodio	≤ 0.24 x N 2 x N 3 x N masivo - > 4 transf x episodio
M. Audición	1. Objetiva 2. 3. Subjetiva	ninguno ninguno	Pérdida 20-40db > 4 KHz pérdida en audiometría solo	pérdida > 40db 4 KHz tintitus, voz baja	pérdida > 40db a 2 KHz pérdida corregida con soporte auditivo	pérdida > 40db y < 2 KHz sordera no corregible
N. Electrolitos	1. Na mEq/L 2. K mEq/L 3. Ca mg/dL 4. Mg mEq/L	normal normal normal normal	↓ 130-134/ ↑ 146-149 ↓3.1-3.4/↑5.5-5.9 8.4-7.8/10.6-11.5 1.4-1.2	125-129/150-155 2.6-3.0/6.0-6.4 7.7-7.0/11.6-12.5 1.1-0.9	116-124/156-164 2.1-2.5/6.5-6.9 6.9-6.1/12.6-13.5 0.8-0.6	< 115/> 165 <2.0 / > 7.0 ≤ 6.1/ ≥13.5 ≤ 0.5
O. Infección		Ninguna	Leve	moderada	severa	riesgo de muerte
P. Fiebre		< 38°C	38° - 40°C	>40°C < 24hrs	>40°C > 24hrs	-
Q. Local		Ninguno	Dolor	dolor/edema con inflamación/ flebitis	ulceración	cirugía plástica indicada
R. Humor		no cambios	Ansiedad o depresión leve	ansiedad o depresión moderada	ansiedad o depresión severa	ideas suicidas
S. Visión		no cambios	-	-	pérdida subtotal de la visión	Ceguera
T. Cambio peso		< 5%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥ 20%	-
U. Desempeño total (Karnofsky %)		normal (90-100)	Restricción leve (70-<90)	ambulatoria al 50% (50-<70)	encamado o silla (30-<50)	ningún cuidado personal (<30)

Apéndice No. 5
HOJA DE CONSENTIMIENTO

Estoy en pleno conocimiento de que mi hijo(a) _____, tiene un tumor maligno llamado Osteosarcoma y se me ha indicado que debe ser tratado de acuerdo a un plan establecido, el cual puede incluir cirugía, quimioterapia y radioterapia, con el objetivo de curar la enfermedad.

Los riesgos de este tratamiento de acuerdo a los medicamentos a utilizarse incluyen: náuseas, vómitos, disminución de las defensas y plaquetas, anemia, mayor posibilidad de infecciones, pérdida de apetito, riesgo de esterilidad, principalmente en varones, posible retraso en el crecimiento, riesgo de problemas cardíacos y pulmonares y de una segunda malignidad. Todos estos riesgos del tratamiento serán observados por el equipo de trabajo muy de cerca con el fin de prevenirlos, cuando sea posible y tratarlos en caso de que ocurran. Ningún niño experimenta todas las complicaciones que se han escrito aquí, pero es frecuente que se presenten 2 o 3 de ellas. Efectos inesperados o desconocidos pueden ocurrir.

El beneficio de este tratamiento es el que puede aumentar la oportunidad de que el niño(a) se cure, sin embargo esto no se puede garantizar en todos los casos. Estoy consciente que de no recibir un tratamiento adecuado, la muerte de mi hijo sería inevitable. Entiendo que el equipo de salud que participa en este tratamiento ha escogido el más apropiado de acuerdo al nivel actual del conocimiento científico, para esta enfermedad.

Al firmar este documento, comprendo que la respuesta de mi hijo al tratamiento puede ser utilizada para reportar los resultados en publicaciones científicas, pero que él no será identificado en forma personal.

En caso que no quiera participar en este tratamiento puedo cambiar de idea y salir inmediatamente de él, sin que por esto pierda la relación con los médicos tratantes o el Hospital, quienes harán todo lo posible por tratar al paciente de la mejor manera. He leído toda la descripción del plan de tratamiento; cualquier cosa que yo no entendí me fue explicada por _____ y todas mis preguntas fueron contestadas a mi entera satisfacción.

Yo deseo que mi hijo(a) sea tratado de la manera que se me ha explicado.

Nombre del familiar responsable: _____ Firma: _____

Nombre : _____ Firma: _____

Medico tratante: . _____ Firma : _____

Fecha: ____/ ____/ ____

Apéndice No. 6
FICHA RECOLECTORA DE DATOS (para POND QuickForm)

Registro

Nombre y Apellidos _____

Fecha de Nacimiento _____ Sexo _____ Edad _____

Raza _____ Procedencia _____ Número de expediente _____

Fecha de Diagnóstico _____ Inicio de Síntomas _____

Signos vitales y nutrición: Inicial al momento del diagnóstico

Peso _____ **Talla** _____

Diagnóstico : OSTEOSARCOMA

- Histología: _____
- Sitio primario, _____
- Método diagnóstico _____
- Diámetro del tumor principal _____
- Necrosis tumoral %: _____
- Nódulos pulmonares al Diagnostico por TAC/Rx Tórax: Unilateral __; bilateral __; NO __
Numero de nódulos _____
- Método de control local: Amputación __ desarticulación __ Otro ____, especifique _____
- Metástasis: SI __ NO __ Sitio: Pulmones __ Unilateral __ Bilateral __
Numero de metástasis _____
Hueso __ Especificar sitio _____
Otro sitio, especificar _____

Fecha de biopsia _____

Fecha de Cirugía definitiva: _____

Longitud, anchura y altura del tumor _____

Márgenes de la resección _____

Hemorragias

Complicaciones (Si) (No)

IV. Protocolo: Encabezamiento del Protocolo AHOPCA OS 2007

Nombre Oficial del Protocolo: AHOPCA OS 2007

Protocolo Oficial que se puede evaluar SI __ NO __ Porque: _____

Fecha de Inicio Tx _____

QUIMIOTERAPIA PARA EL OSTEOSARCOMA

ESQUEMA:

SEMANA	CDPP (75 mg/m ² x 2días)	ADRIA (37.5 mg/m ² , días 1y2)	IFOSFA (3 mg/m ² /3 días)	VP16 (150 mg/m ² /3 días)
A1- _____	_____	_____		
B1- _____			_____	_____
A2- _____	_____	_____		
B2- _____			_____	_____
A3- _____	_____	_____		
B3- _____			_____	_____
A4- _____	_____	_____		
B4- _____			_____	_____

CIRUGIA _____

EVALUACIÓN _____

* Entre cada esquema hay 3 semanas de intervalo

Toxicidad: Para fines de este protocolo consideraremos solo toxicidad hematológica, infecciosa, renal.

Toxicidad	Grado de Toxicidad	Fecha inicio	Fecha que resolvio

Estatus

Fecha de RCC _____ .Muerte _____

Abandono _____ Recaida _____

Fase de tratamiento: Intensa ___ Señalar # de Esquema ___; Mantenimiento _____

Fecha de fin del tratamiento _____

Fecha ultimo Control _____

Apéndice No. 7

GUIA PARA LA ADMINISTRACION DE CISPLATINO

En el esquema A se administrará el cisplatino fragmentado en dos días de la siguiente manera:

- La densidad urinaria debe ser < 1010 para iniciar la quimioterapia, con un gasto urinario > 2 ml/kg/hr.

- a) **Prehidratación:** Solución con DW5% 250ml/m²/hr, NaCl 45 meq/ m² y KCl 20meq/L. en infusión de 2 horas

- b) **Manitol** 10g/ m² en bolo de 15 minutos.

- c) **Cisplatino** 75mg/ m² /día en 200ml/m²/hora de SSN con KCl 20meq/L, Sulfato de Magnesio 3ml/L y Manitol 10g/m² en infusión de 6 horas.

- d) **Posthidratación de 24 horas con** Solución con DW5% 125ml/m²/hr con NaCl 45 meq/ m², KCl 20meq/L y sulfato de Magnesio 3ml/L.

- Posterior a la infusión se debe monitorear:
 - 1) Balance ingeridos y eliminados cada dos horas hasta 8 horas después de finalizada la infusión de CDDP y luego cada 4 horas.
 - 2) Mantener gasto urinario > 2 ml/kg/hr. De ser necesario administrar Manitol 6g/ m² en bolo de 15 minutos para garantizar gasto urinario adecuado.
 - 3) Reponer las pérdidas garantizado un adecuado estado de hidratación.

Apéndice No. 8

GUIA PARA LA ADMINISTRACION DE IFOSFAMIDA

- a) Pre-hidratación con suero mixto al 3% a $750 \text{ ml/m}^2/24 \text{ horas}$ + CIK a 20 mEg/litro + Mesna a 1 g/litro . Pasar a $125 \text{ ml/ m}^2/\text{hora}$ por 6 horas.
- b) Ifosfamida a 3 gr/m^2 + Mesna a 0.6 gr/ m^2 en suero mixto al 3% a 375 ml/ m^2 en 3 horas (pasar a $125 \text{ ml/ m}^2/\text{hora}$).
- c) Post-hidratación: suero mixto al 3% a 1875 ml/ m^2 + CIK a 20 mEg/litro + Mesna a 1 gr/litro en 15 horas, a $125 \text{ ml/ m}^2/\text{hora}$.

NOTA: El etoposide se administra previo a iniciar la pre-hidratación para la ifosfamida.