

Protocolo inicial para tratamento de pacientes portadores de sarcoma osteogênico com uso de Cisplatina intra-arterial pré-operatória seguido de cirurgia e quimioterapia de manutenção com Cisplatina e Adriamicina

- (1) Alois Bianchi
- (1) Antonio Sérgio Petrilli
- (1) Clecio Ramires Ribeiro
- (2) Fernando C. Gentil
- (2) Ademar Lopes
- (2) Naif Aiex

- (3) Marco Túlio Assis Figueiredo
- (4) Jacyr Vianna Quadros
- (4) Elvira Ferreira Marques
- (5) Itiel Bubman
- (6) Flavio Pires de Camargo
- (7) Nanny R. Barbosa de Oliveira
- (8) João Andrade de Souza Junior

1 — Considerações

Com o advento dos modernos esquemas quimioterápicos, alcançou-se significativa melhora na sobrevida do grupo pediátrico acometido pelas neoplasias malignas. Entretanto, tais progressos ainda não beneficiaram, na mesma proporção, os pacientes portadores de sarcoma osteogênico em *nosso meio*, apesar dos esforços dos vários grupos de tratamento. O prognóstico para estes pacientes tem melhorado acentuadamente nos últimos 10 anos de acordo com o relato de alguns autores e dos dados históricos que demonstravam que cerca de 80% dos pacientes desenvolviam metástases, a maioria nos pulmões em um tempo máximo de dois anos após o diagnóstico e a amputação. Propõe-se em resultados recentes, com o auxílio da cirurgia associada à quimioterapia adjuvante taxas de sobrevida acima de 70% para 5 anos de seguimento.

Várias foram as modalidades de tratamento usadas no sarcoma osteogênico e atualmente autores discutem a eficácia e os resultados dos esquemas utilizados por algumas Instituições. Procedimentos cirúrgicos diversos foram utilizados como um dos recursos terapêuticos mais importantes na abordagem destes tumores. Como grande parte dos pacientes portadores de tumores ósseos encontram-se acima dos 10-12 anos de idade, onde o crescimento ósseo já se apresenta bastante adiantado, alguns autores advogam o uso de cirurgias mais conservadoras com colocação de próteses, desde que certas condições sejam preenchidas (17). O tratamento cirúrgico da doença metastática, principalmente pulmonar, tem sido bastante utilizado

e existem grupos cooperativos de algumas instituições mostrando que houve uma consistente melhora na sobrevida destes pacientes com o emprego daquele método.

O sarcoma osteogênico não é radioresponsivo e a radioterapia tem sido usada apenas com a finalidade antiálgica ou em doses elevadas associada à quimioterapia agressiva, em casos selecionados com doença metastática em osso.

Múltiplos esquemas quimioterápicos tem sido empregados com resultados variáveis.

O Metotrexate em altas doses associado ao fator citrovorum é utilizado desde 1973, com taxas de sobrevida livres de doença a dois anos de até 70-75%. É um tratamento bastante agressivo, que devido aos seus importantes efeitos colaterais necessita monitorização adequada dos níveis séricos da droga. Os recentes resultados publicados por Rosen e cols. (11) com os protocolos T7 e mais recentemente T10, mostram evidente participação da quimioterapia adjuvante associada à cirurgia na melhoria da sobrevida.

O uso da quimioterapia pré-operatória, passou a ter um papel que não parece estar totalmente explicado, sendo seu uso no momento justificado no sentido de poder selecionar os pacientes; os que respondem bem ao esquema quimioterápico e devem prosseguir com o mesmo grupo de drogas, ou os que tem mostrado menor grau de necrose e se beneficiam com a mudança da quimioterapia de manutenção. Utiliza-se ainda nos casos onde a endoprótese pode ser colocada e necessita-se de tempo para sua confecção.

1. Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.
2. Departamento de Pélvis do Hospital A. C. Camargo.
3. Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo.
4. Departamento de Radiologia do Hospital A. C. Camargo.
5. Serviço de Clínica Médica do Hospital A. C. Camargo.
6. Diretor do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da U.S.P.
7. Responsável pelo Serviço de Anatomia Patológica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da U.S.P.
8. Responsável pela Quimioterapia do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da U.S.P.

Pode-se ainda questionar se a agressão ao tumor efetuada pela quimioterapia pré-operatória, teria algum outro efeito sobre o mecanismo que rege a implantação das micro-metástases, protegendo o hospedeiro. Jaffe (12) descreve a correlação entre o maior nível de droga captada pelo tumor quando da injeção intra-arterial de cisplatina e o grau de necrose tumoral. Rosen com o protocolo de quimioterapia pré-operatória correlaciona o maior grau de necrose (isto é, máximo efeito da quimioterapia sobre o tumor) com acentuada melhoria do prognóstico (11). Desde 1976, Ettinger e colaboradores têm usado Cisplatina e Adriamicina E.V. como esquema de manutenção obtendo bons resultados; seus últimos relatos sobre tais séries em 1981, mostram 68% e 58% de sobrevida livre de doença a dois e três anos, respectivamente, em doença não metastática (5,9). Este autor sugere que devam ser usados esquemas que associem Metotrexate em altas doses no pré-operatório àquelas drogas na fase de manutenção, objetivando-se melhores resultados.

Deve-se reconhecer o valor da alta concentração de Cisplatina que se obtém ao infundir-la na artéria nutriente do tumor, facilitando a captação da droga pelo mesmo e aumentando desta forma as chances de sua destruição (12). Além disto, o nível venoso da droga após a infusão intra-arterial também é elevado agindo como quimioterapia sistêmica.

A infusão intra-arterial da Cisplatina, tem sido usada principalmente em tumores de cabeça e pescoço com resultados variáveis. Tal via de administração mostrou-se bastante efetiva tanto no controle da doença local como no retardo do aparecimento de doença metastática.

Estudos anátomo-clínicos evidenciam que a esterilização quimioterápica pré-operatória do tumor primário retarda em muito, e mesmo evita o aparecimento da doença metastática (10,11,12).

2 — Informações sobre drogas

I) — Cis — Diamino — Cloro — Platinum — Cisplatinum

- O Cisplatinum é um complexo metal pesado contendo um átomo central de platina envolvido por dois íons cloro e duas moléculas de amônia na posição Cis.
- O Cisplatinum é encontrado em frascos de 10 e 50 mg na forma de pó liofilizado. Deve ser estocado em geladeira e é estável por 2 anos. Após reconstituição com água destilada é estável por 20 horas à temperatura ambiente e uma vez em solução deve ser mantido em temperatura ambiente.
- A nefrotoxicidade é o principal fator limitador da dose, apesar da hidratação adequada e o uso de manitol diminuir os riscos. Ototoxicidade pode estar presente. Mielosupressão moderada é comum. Náuseas e vômitos estão quase sempre presentes. Reações anafiláticas, neuropatia periférica e hiperuricemia podem estar presentes raramente.

II) — Adriamicina

- A Adriamicina (hidrocloridrato de doxorubicina) é um antibiótico antrociclico isolado de culturas de *Streptomyces peucetius*. Ele liga-se ao DNA e inibe a síntese do ácido nucléico.
- A Adriamicina é encontrada em frascos de 10 mg e 50 mg e sua reconstituição com água estéril mantém-se estável por 24 horas à temperatura ambiente.
- A toxicidade medular é moderada. Estomatite, náusea e vômitos e alopecia temporária ocorrem freqüentemente. Reações alérgicas ocasionais. Se houver extravasamento da droga ocorrerá severa lesão dos tecidos vizinhos, e mesmo quando isso não acontece, edema, calor e eritema podem aparecer no local da injeção.

Toxicidade cardíaca se manifesta com alterações freqüentes do ECG.

Está relatado uma cardiomiopatia relacionada com a dose cumulativa da droga, mas a incidência é menor do que 5% em crianças tratadas com dose cumulativa menor do que 450 mg/m².

3 — Objetivos do estudo

- 1.º — Avaliar a resposta local do tumor à infusão intra-arterial da Cisplatina, através do estudo clínico, radiológico, angiográfico e anátomo-patológico.
- 2.º — Correlacionar o grau de destruição do tumor pelo tratamento pré-operatório, ao aparecimento de doença metastática futura e recidiva local.
- 3.º — Avaliar os resultados em termos de sobrevida, toxicidade e seqüelas do protocolo proposto.
- 4.º — Avaliar em nosso meio fatores que podem estar presentes ao diagnóstico e poderão ser associados ao prognóstico: — histologia do tumor primário, sexo, raça, idade do paciente, tamanho do tumor, duração dos sintomas e níveis de fosfatase alcalina.

4 — Seleção de pacientes

Os pacientes que farão parte deste estudo deverão preencher os seguintes requisitos:

- 1.º — Pacientes devidamente matriculados nos serviços credenciados.
- 2.º — Pacientes até 30 anos de idade, inclusive, não tratados previamente.
- 3.º — Pacientes portadores de sarcoma osteogênico, comprovados histologicamente (qualquer variedade histológica), sem doença metastática comprovada por planigrafia de tórax e se possível tomografia computadorizada.
- 4.º — Pacientes com osteossarcoma poliostótico e paraostal não entrarão neste protocolo.
- 5.º — Pacientes com osteossarcoma desenvolvido como uma segunda neoplasia não são elegíveis para o protocolo.

5 — Avaliação inicial

A avaliação inicial do paciente, deverão constar de:

- Estudo hematológico completo, mais coagulograma
- Rx simples de tórax (frente e perfil)
- Planigrafia de tórax
- Rx de esqueleto
- Rx localizado do tumor primário
- Arteriografia (frente e perfil) do membro afetado
- Urina I
- Parasitológico de fezes
- PPD
- Uréia
- Creatinina
- Clearance de Creatinina
- TGO
- TGP
- Bilirrubinas
- Ácido úrico
- Cálcio
- Fósforo
- Magnésio
- Fosfatase alcalina
- DHL
- Mapeamento ósseo
- Mapeamento hepático + renal
- ECG
- Proteínas totais e frações

- Tomografia computadorizada de tórax (quando necessária)
- Perfil imunológico — Testes cutâneos
DNCEB
PPD
Tricofitina
Esporotriquina
"Croton oil"
Contagem de Linfócitos

A AVALIAÇÃO DEVERÁ SER REPETIDA ANTES DA CIRURGIA PARA ANÁLISE COMPARATIVA.

6 — Tratamento cirúrgico

6.1 — Cirurgia — Devido ao sarcoma osteogênico ser relativamente rádioreistente, o tratamento do tumor primário das extremidades deve ser sempre cirúrgico.

Ressecção de toda a massa neoplásica com margens amplas é necessária para prevenir recidiva local.

A amputação é a cirurgia muitas vezes recomendada. Na casuística de alguns autores, a amputação com margens de tecido normal não tem evitado recidivas do tumor no osso restante em todos os casos e este fato tem sido atribuído a existência das "skip lesions" — (metástases saltadas) — focos de tumor no osso comprometido separados do tumor primário por vários centímetros de osso normal — e que tem sido relatado sua ocorrência em até 20% dos casos. Desta forma em alguns centros ortopédicos foi recomendado a desarticulação com retirada total do osso, para evitar a recidiva local. Este procedimento, quando ocorre no fêmur, não permite condições para a colocação de próteses e os resultados funcionais não são satisfatórios.

Em outras instituições, os cirurgiões e os patologistas (14,15) tem confirmado por outro lado a raridade da presença das lesões tipo disseminação à distância no osso ("skip metastases").

Este fato talvez seja explicado pelo diagnóstico mais acurado feito pelo mapeamento com o tecnécio, ou pela quimioterapia adjuvante. A recidiva local é relatada como sendo abaixo de 5% e a cirurgia proposta é uma amputação feita com uma margem de 6 a 7 cm acima do limite mais proximal da extensão medular do tumor.

Outra cirurgia a ser proposta com o auxílio da quimioterapia pré-operatória é a ressecção segmentar do osso, visando a conservação do membro e colocando-se uma endoprótese. Os critérios para a indicação desta cirurgia são descritos na Tabela 1.

Para os pacientes com tumores primários dos membros superiores, o procedimento de Tikhoff-Linberg (16) oferece a oportunidade de preservar a função da mão para a qual as próteses não são adequadas, e nestes casos a técnica de conservação do membro deve ser utilizada.

TABELA 1

CRITÉRIOS PARA A CIRURGIA CONSERVADORA E COLOCAÇÃO DE ENDOPRÓTESE

- 1 — Todos os pacientes com lesões primárias na porção proximal das extremidades superiores.
- 2 — Pacientes com lesões nos membros inferiores devem ter alcançado perto de 90% do seu crescimento potencial previsto baseado em estudos antropométricos e avaliação radiológica do esqueleto.
- 3 — A lesão deve ser relativamente pequena com extensão mínima às partes moles. A avaliação final dependerá do resultado obtido pela quimioterapia pré-operatória documentado pela arteriografia.
- 4 — Deve ser recomendado que a arteriografia indique não haver infiltração do pedículo vascular-nervoso.
- 5 — Tumor localizado em osso funcionalmente dispensável (ex: fíbula).

Deve ser considerado se o tumor é totalmente ressecável em conjunto com os componentes de partes moles.

7 — Plano de tratamento

Desta forma, não havendo em nosso meio condições de uso do Metotrexate em altas doses no momento, utilizaremos de forma pré-operatória para todos os casos, com a finalidade de se promover destruição maior possível do tumor, a infusão de Cisplatina intra-arterial junto à artéria nutrizante do tumor, documentada por arteriografia, para se alcançar elevados níveis da droga no local comprometido. Segue-se a cirurgia que poderá ser amputação, desarticulação, ressecção segmentar e colocação de endoprótese ou ressecção total para ossos que não sejam funcionalmente essenciais (ex: fíbula). Segue-se quimioterapia de manutenção com a Cisplatina e Adriamicina. O exame anátomo-patológico da peça será feito com critério para avaliação do grau de necrose provocado por este método de tratamento pré-operatório e correlacionado com a evolução do paciente.

Tratamento

7.1 — Pré-operatório

Serão administradas 3 infusões intra-arteriais com intervalo entre elas de 2 semanas. Caso haja intercorrência que não permita a realização da 3.^a infusão, o paciente continuará elegível ao protocolo desde que tenha feito no mínimo duas.

7.1.1 — Dia Anterior

- a — Cateterização de veia calibrosa para hidratação.
- b — Hidratação prévia por 24 horas segundo esquema abaixo:

- 1 — Pré-hidratação — SG 5% em 0,3% salina (1/3) — 3 l/m² 24 horas.
- 2 — SG 5% + SF 0,9% — 2 l/m² a 1/3 EV 8 horas — antes da infusão acrescentar ao soro
Sulfato de Magnésio 10% — 5 cm³/litro
Gluconato de Cálcio 10% — 2,5 cm³/litro
Cloreto de Potássio 19,1% — 10 cm³/litro da solução.
- 3 — Na 9.^a hora fazer 500 ml de SG 5% + Manitol 20% 10 g/m².
- 4 — Enquanto esta hidratação está sendo feita coloca-se um cateter intra-arterial pela técnica de Seldinger em artéria femoral ou braquial. Uma bomba de infusão contendo 300 ml de SF e 3000 U de heparina sódica é conectada ao cateter e a infusão é iniciada. Nesta solução adiciona-se 100 mg/m² de Cisplatina.
A infusão é feita em 2 horas. Manitol 50 ml EV por 15 minutos logo antes da infusão de CDP. Este cateter deverá ser colocado o mais perto possível do tumor em vaso que o nutre.
- 5 — Concomitante a infusão a CDP deverá correr em veia periférica 2000 ml/m² de SG 5% e SF 0,9% + 200 ml/m² de Manitol a 20%, a qual, ficará por mais 8 horas.
- 6 — Terminada a administração da droga o cateter é retirado e feita compressão local.
- 7 — Prossegue-se a hidratação por mais 24 horas com 4 l/m² de S. Glicosado 5% + SF 0,3% (1/3).
- 8 — O membro tratado deve ser observado cuidadosamente.
- 9 — Hemograma completo, provas de função hepática, cálcio, fósforo e magnésio deve ser obtido em pequenos intervalos.
- 10 — Repete-se a CDP cada 2 semanas. Reavalia-se o tumor com arteriografia na 2.^a e 3.^a dose.

11 — Segue-se a esta QUA colocação de prótese ou amputação.

7.1.2 — Dia da infusão

- a — Manitol E.V.
- b — Cateterização da artéria nutriente do tumor (Cateter Sylastic)
- c — Arteriografia
- d — Cisplatina 100 mg/m² intra-arterial (DDP-IA) infusão por 2 horas
- e — Retirada do cateter intra-arterial
- f — Observação rigorosa do paciente (sangramento)
- g — Drogas anti-eméticas
- h — Hidratação — esquema acima n.º 1

7.2 — Pós-operatório

Esquema para Hidratação para Cisplatina Endovenosa Pós-Operatória

Cisplatina 150 mg/m ² Adriamicina 45 mg/m ²	Intervalo de 21 dias entre um medicamento e outro
--	---

Correr: —

- 1 — Pré-hidratação: 2 l/m² em 8 hs (sôro à 1/3 de SF 0,9%)
Acrescentar ao sôro
Sulfato de Magnésio 10% 5 cm³/litro
Gluconato de Cálcio 10% — 2,5 cm³/litro
Cloreto de Potássio 19,1% — 10 cm³/litro da solução.

- | | |
|---|--------------|
| 2 — SG 5% — 500 ml/m ²
SF 0,9 — 500 ml/m ² | EV em 1 hora |
|---|--------------|

- | | |
|----------------|---|
| 3 — EV em 2 hs | Cisplatina 150 mg/m ²
SG 5% — 300 ml
Manitol 20% (10 gr/m ² ou 50 ml/m ²) |
|----------------|---|

Após a infusão de Cisplatina EV iniciar: —

- 4 — Sôro Glicofisiológico 1/3 — 1500 ml/m²
Manitol 20% — 150 cm³/m² — EV em 6 horas

- 5 — 3 l/m² (sôro à 1/4 SF) em 18 hs.

Controle rigoroso de diurese durante a infusão de Cisplatina.

A diurese deverá ser de 5 ml/kg/h. Caso a diurese seja menor: Administrar EV rápido 200 mg/kg de Manitol
— Adriamicina — 60 mg/m² × 6 = Total = 360 mg/m²
— Cisplatina — 150 mg/m² × 6 = Total = 900 mg/m²
Tempo de tratamento pós-operatório — 34 semanas.

COMPLICAÇÕES:

Todos os pacientes experimentam náuseas moderadas. Outras complicações podem ser hipocalcemia, hipomagnesemia e distúrbios eletrolíticos. Pode aparecer induração próximo à ponta do cateter.

Foi notada hipertensão em alguns pacientes que resolveu-se sozinha.

Alguns apresentaram elevação da creatinina plasmática, e do clearance de creatinina os quais voltaram ao normal posteriormente. Mielossupressão ocorreu após 6 semanas em poucos pacientes.

7.2.1 — Manutenção

Duas semanas após a cirurgia, iniciar com:
Adriamicina 60 mg/m² E.V. e após 3 semanas:

Cisplatina 150 mg/m² E.V. repetindo-se cada droga por 6 vezes.

Estas drogas serão alternadas a cada 3 semanas até complementar-se 34 semanas de tratamento.

Importante:

- a — É obrigatória a utilização do esquema de hidratação visando-se minorar os efeitos tóxicos da Cisplatina.
- b — Dose total de Adriamicina — 6 × 60 mg/m² = 360 mg/m².
- c — Dose total de Cisplatina dependerá dos eventuais efeitos tóxicos.
pré-operatório — 3 × 100 mg/m² = 300 mg
pós-operatório — 6 × 150 mg/m² = 900 mg

TOTAL 1200 mg/m²

7.3 — Metástases pulmonares

- Na ocorrência de metástases pulmonares
- Toracotomia — procedimento preferencial
- Radioterapia — nas lesões irrecorríveis

8 — Critérios da resposta anátomo-patológica

Como avaliação da resposta à quimioterapia pré-operatória será usado o critério de avaliação histológica da peça com um índice de percentual de células tumorais viáveis acompanhado pelo patologista responsável.

O sugerido é o utilizado por Huvos (10,11,19) e será correlacionado com o prognóstico.

GRAU I — Pequeno ou nenhum efeito da quimioterapia foi notado.

GRAU II — Resposta parcial à quimioterapia com mais de 50% de necrose do tumor sendo notada e atribuída à quimioterapia pré-operatória. Há em alguns cortes, áreas de tumor viável.

GRAU III — Maior do que 90% de necrose atribuída à quimioterapia pré-operatória; no entanto, focos de células tumorais provavelmente viáveis estão presentes em alguns pontos.

GRAU IV — Nenhuma célula tumoral viável está presente em qualquer das lâminas.

A resposta deve ser determinada após exame de lâminas representativas de todas as áreas da peça cirúrgica ressecada, o que freqüentemente chegam de 30 a 70 amostras dependendo do tamanho do tumor.

9 — Arteriografia

Avaliação da Resposta Local pela Arteriografia

- 1 — Redução em tamanho do tumor e número de vasos que o alimentam.
- 2 — Diminuição da neovascularização do tumor e menor concentração local de contraste.
- 3 — Redução das massas de partes moles e aumento da densidade óssea.

10 — Seguimento

O tempo para a primeira recaída deve ser contado a partir da data da confirmação do diagnóstico e portanto início do tratamento até o aparecimento da eventual metástase.

10.1 — Exames durante o tratamento

- Antes de cada dose:
de DDP — avaliação hematológica e renal completa

de Adriamicina — avaliação hematológica e cardiológica (ECG)

- Mensalmente
Fosfatase alcalina (inicial e antes da cirurgia no pré-operatório)
DHL
- A cada 2 meses
Rx de tórax
- A cada 3 meses
Mapeamento ósseo
Mapeamento hepático
- A cada 4 meses
Planigrafia de tórax
Audiometria

10.2 — Exames após o tratamento

- 1.º ano
Rx tórax mensal

Mapeamento ósseo a cada 3 meses
Mapeamento hepático a cada 3 meses

- 2.º ano
Rx tórax a cada 3 meses
Mapeamento ósseo a cada 6 meses
Mapeamento hepático a cada 6 meses
- 3.º ano
Rx tórax a cada 3 meses
- 4.º ano
Rx tórax a cada 4 meses
- 5.º ano
Rx tórax a cada 6 meses
- 6.º ano
Rx tórax anual

10.3 — Avaliação

A análise inicial será feita quando se alcançar um número mínimo de 20 casos, o que se estima seja alcançado num prazo máximo de 2 anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EXELBY, P.; MARCOVE, R.; ROSEN, G. — Thoracotomy as adjuvant to chemotherapy in metastatic Osteogenic Sarcoma. *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 12, n.º 6, 1977.
2. SHABEL, F. M. — Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 35, 15-24, 1975.
3. JAFFE, N. — Recent advances in chemotherapy of metastatic Osteogenic Sarcoma — *Cancer* 30, 1627-1631, 1972.
4. The clinical Cancer Letter, Volume 2, n.º 2, pag. 1-7, February 1975.
5. ETTINGER, L. J.; FREEMAN, DOUGLAS, H. O.; HIGBY, D. J. — Adjuvant Adriamycin and Cis-Diamminedichloroplatinum (Cis-Platinum) in primary Osteosarcoma — *Cancer* 47, 238-245, 1981.
6. MAULIGT, G. M.; BENJAMIN, R.; JAFFE, N. — Intra-arterial Cis-Platinum for Patients with Inoperable Skeletal Tumors — *Cancer* 48: 1-4, 1981.
7. PRITCHARD, J.; SIM, F. H.; GILCHRIST, G. S. — Resection of Pulmonary Metastatic Osteogenic Sarcoma in Children. *Surgery*. Vol. 84 n.º 3, pgs. 335-341, 1978.
8. ROSEN, G.; MARCOVE, R. C.; HUVOS, A. G. — Primary Osteogenic Sarcoma — *Cancer* 43: 2163-2177, 1979.
9. ETTINGER, L. J. — Primary Adjuvant Cis-Platinum and Adriamycin — Controversies in Pediatric and Adolescent Hematology/Oncology, 1981.
10. HUVOS, G.; ROSEN, G.; MARCOVE, R. C. — Primary Osteogenic Sarcoma-pathologic aspects — *Arch Pathol Lab. Med.* — vol. 101, 14-17, 1977.
11. ROSEN, G.; MARCOVE, R. C.; HUVOS, A. — Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma — *Cancer* 49: 1221-1230, 1982.
12. JAFFE, N. — Informação pessoal — dados não publicados.
13. ENNEKING, W. F. and KAGAN, A. — "Skip Metástases in Osteosarcoma — *Cancer* 36: 2192-2205, 1975
14. LEWIS, R. J.; LOTZ, M. J. — Medullary extension of Osteosarcoma Implications for Rational Therapy — *Cancer* 33: 371-375, 1974.
15. SIM, F. H.; IVINS, J. C.; PRITCHARD, D. G. — Surgical Treatment of Osteogenic Sarcoma at the Mayo Clinic — *Cancer Treat. Report* 62: 205, 1978.
16. MARCOVE, R. C.; LEWIS, M. M. and HUVOS, A. G. — En bloc upper humeral interscapulo — thoracic resection — the Tikhoff-Linberg procedure. *Clin. Orthop* 124: 219, 1977.
17. MARCOVE, R. C.; ROSEN, G. — En bloc Resections for Osteogenic Sarcoma — *Cancer* 45: 3040, 1980.
18. ROSEN, G.; MARCOVE, R.; HUVOS, A. — Primary Osteogenic Sarcoma the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery — *Cancer* 43: 2163-2177, 1979.
19. HUVOS, A. G. — Bone Tumors — diagnosis, therapy and prognosis — Saunders Philadelphia, 1979 pg 49.
20. BITRAN, J.; DESSER, R. — Acute nephrotoxicity following Cis dichloro diammine — platinum — *Cancer* 49: 1784-1788, 1982.
21. PIEL, I.; MEYER, D. — Effects of Cis-diammine dichloroplatinum on hearing function in man — *Cancer Chemother — Report* 58: 871-875, 1974.
22. BAVAR, E. S.; GAYMOW, P. — Phase II Study of cisplatinum in childhood osteosarcoma — *Cancer Treat Rep.* 63: 1121, 1979.
23. OCHS, J.; FREEMAN, A. I. — Cisplatinum in advanced Osteogenic Sarcoma — *Cancer Treat Report* 62: 239, 1978.
24. JAFFE, N. — Bone Tumors in children PSG Publishing Co. Littleton, 1979 pag. 159.
25. JAFFE, N.; WATTS, H. — Local en bloc resection for limb preservation — *Cancer Treat Rep.* 62: 217, 1978.
26. PIRES DE CAMARGO, F. — Ressecção em bloco e colocação de endopróteses — Informação pessoal.
27. PETRILLI, A. S.; BIANCHI, A.; GENTIL, F.; RIBEIRO, C. R.; FIGUEIREDO, M. — Uso de Bleomicina, Adriamicina, Actinomicina D e Ciclofosfamida associadas à Radioterapia pré-operatória + cirurgia + quimioterapia de manutenção. — Em Impressão — Hospital A. C. Camargo.
28. GENTIL, F.; LOPES, A.; VARELA, D. — Uso do BCG + cirurgia no tratamento do Sarcoma Osteogênico — Informação Pessoal. Dados em impressão — Hospital A. C. Camargo.