

Dr. Armando Martínez Avalos¹
Dra. Guadalupe Guerrero Avendaño²
Dr. Carlos Rivera Argeñal²
Dr. Luis Ramos Mendez²
Dr. Sergio Gallegos Castorena¹
Dr. Luis Juárez Villegas¹

Evaluación angiográfica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en osteosarcoma

RESUMEN:

Antecedentes: En osteosarcoma, la quimioterapia (Qt) preoperatoria es una manera efectiva para aumentar la seguridad de los procedimientos quirúrgicos para preservar el miembro afectado. Se pueden obtener mejores respuestas utilizando cisplatino por vía arterial. Presentamos la experiencia obtenida en el Hospital Infantil de México y en el Hospital General de México con el uso de cisplatino vía intraarterial (IA), comparada con la vía intravenosa (IV).

Materiales y métodos:

Estudiamos a 19 pacientes con osteosarcoma (OS) desde agosto de 1996 a agosto de 1999. Se excluyeron 4 pacientes por tratamiento previo y 15 fueron escogidos al azar para recibir cisplatino vía intraarterial 9 o por vía intravenosa además de dos ciclos de adriamicina preoperatorio, desde agosto de 1996 a agosto de 1999. Todos los pacientes se etapificaron y monitorizaron con métodos convencionales. Todos los pacientes tratados vía IA, fueron evaluados con arteriografía. Se administraron un mínimo de cuatro ciclos preoperatorios, 7 en el grupo de vía IV y 4 en el grupo de vía IA. Después de la resección quirúrgica, se analizó el espécimen patológico de acuerdo a los criterios definidos por Raymond y Ayala.

Resultados: Después del primer ciclo desapareció el dolor en 88% de los pacientes tratados vía IA y en 66% de los tratados vía IV. En 75% de los pacientes tratados vía IA disminuyó la neovascularidad tumoral. Más de 90% de necrosis fue la respuesta histopatológica en 5 pacientes (55%) del grupo IA y en un paciente (16%) del grupo IV, pero la diferencia no fue significativa ($p=0.287$). La respuesta clínica fue casi instantánea en el grupo IA, y tomó casi dos semanas en el grupo IV. En 27% de los casos hubo toxicidad, similar en ambos grupos, y un paciente del grupo IA desarrolló falla renal.

Conclusiones: La diferencia obtenida en respuesta histopatológica no fue estadísticamente significativa, mientras que la principal diferencia se apreció en la respuesta clínica: la vía IA obtuvo una buena y rápida respuesta con un número menor de ciclos (55% con 4 ciclos *vs.* 16% con 7) y a una dosis acumulativa menor de cisplatino. Aparentemente la vía IA obtiene un efecto clínico superior y sostenido, debido a una mayor absorción local y actividad tumorocida en el cáncer primario.

PALABRAS CLAVE: Osteosarcoma, Cisplatino intraarterial, Quimioterapia neoadyuvante.

¹Departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

²Del Departamento de Radiología Vascular e Intervencionista del Hospital General de México.

Copias (copies): Dra. Guadalupe Guerrero Avendaño. Tuxpan 10 P.B.1, Colonia Roma, 06700, México, D.F. © Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, A.C.

Introducción

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más frecuente en niños y adolescentes.¹ Durante la mitad del siglo pasado el tratamiento era principalmente la cirugía, ya que se consideraba que la neoplasia era resistente a la quimioterapia y a la radioterapia. Sin embargo, durante los últimos 30 años, se demostró que un número de agentes quimioterapéuticos eran efectivos contra la enfermedad.^{2,3} En muchas circunstancias, los agentes eran utilizados preoperatoriamente en un esfuerzo para aumentar la seguridad de los procedimientos quirúrgicos para conservar el miembro. Para este propósito se utilizaba generalmente la vía intravenosa. También se propuso que se podían obtener mejores resultados con cisplatino administrado vía intraarterial.⁴ En el Hospital Infantil de México se eligió el cisplatino para comparar las vías intraarterial y la intravenosa. El intento fue para determinar si la vía intraarterial podía proveer un máximo efecto tumoricida contra el tumor primario, aumentando así la oportunidad y seguridad para conservar el miembro. Esta táctica representó un estudio exploratorio en nuestro continuo anhelo para encontrar un régimen preoperatorio efectivo. Una vez establecido, iniciamos nuestro estudio en agosto de 1996, y se concluyó en 1999 cuando parecía que habíamos obtenido información preliminar significativa. Presentamos nuestra experiencia.

Materiales y métodos

Pacientes

Desde agosto de 1996 a agosto de 1999, 19 pacientes con diagnóstico establecido de osteosarcoma fueron evaluados en el Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Cuatro pacientes fueron excluidos ya que habían sido tratados previamente. Siete pacientes eran pacientes del sexo femenino y ocho del sexo masculino. La edad promedio de presentación era de 11 años y 2 meses (rango de 8-14 años). Los tumores estaban localizados en el tercio distal del fémur, tercio proximal del peroné, tercio proximal de la tibia y en el tercio proximal del húmero. Cinco pacientes (33%) tuvieron metástasis pulmonares detectadas con Tomografía Computada de pulmón al momento del diagnóstico y 1 paciente tenía extensión a la fosa poplítea un mes después de iniciado el tratamiento. Un paciente tenía también historia de retinoblastoma bilateral. Los subtipos histológicos fueron: 6 osteoblásticos, 2 condroblásticos, 3 fibroblásticos, 2 mixtos fibroblástico-osteoblástico, 2 osteoblástico-condroblástico, y 1 de células pequeñas.

Todos los pacientes fueron etapificados y monitorizados de acuerdo a métodos convencionales. Estos implicaban estudios radiográficos simples de la extremidad afectada al inicio del estudio y repetidos antes de cada ciclo de quimioterapia. Además, se obtuvo un estudio de To-

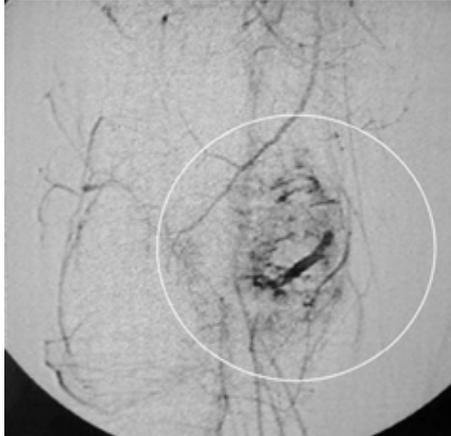
mografía Computada de tórax al momento del diagnóstico y repetida previo a la operación definitiva. Todos los tumores, seleccionados al azar para quimioterapia intraarterial, fueron evaluados con Angiografía, la cual se obtuvo previa a la aplicación de cada terapia. Se obtuvieron Gammagrafías óseas al momento del diagnóstico y antes del procedimiento quirúrgico.

La dosis de cisplatino para ambas administraciones intraarterial e intravenosa fue la misma, administradas en una hora en intervalos de 2 semanas. La hidratación previa comprendió en el uso de líquidos intravenosos administrados a 3 litros/m² en 24 horas, más diurético (manitol). También se programó la aplicación de adriamicina en intervalos de 4 semanas.

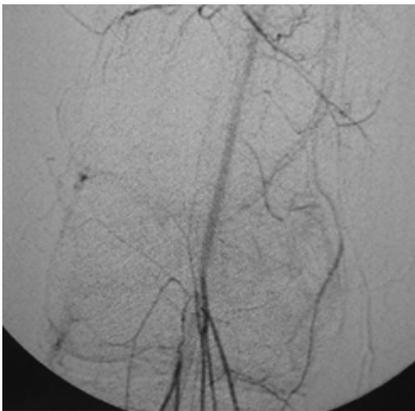
Se programaron un mínimo de 4 ciclos prequirúrgicos para ser aplicados. Se seleccionaron 6 pacientes al azar para recibir el tratamiento vía intravenosa y 9 vía intraarterial.

Por vía intraarterial, 4 pacientes recibieron cuatro ciclos, 3 cinco, 1 seis, y 1, siete. El intervalo entre cada administración fue de 2 semanas y el intervalo promedio entre el diagnóstico y la cirugía fue de 10 semanas (rango de 8 a 14 semanas). Después de la resección quirúrgica, el espécimen patológico fue analizado de acuerdo a los criterios de Raymond y Ayala.⁵ Los pacientes tratados vía intravenosa recibieron 7 ciclos a intervalos de dos semanas. El intervalo promedio del diagnóstico a la resección fue de 16 semanas (rango de 14 a 22).

La aplicación de la quimioterapia intraarterial y la evaluación de la respuesta angiográfica al ciclo previo, fue efectuada por el mismo grupo de radiólogos intervencionistas, en el Hospital General de México, en el Departamento de Radiología Vascular e Intervencionista. Las angiografías se realizaron en equipo GE Advantax CL. Todas las angiografías se llevaron a cabo bajo anestesia general inhalatoria y sedación, mediante punción en la arteria femoral común contralateral a la extremidad afectada (en caso de tumor en extremidades inferiores) y femoral derecha cuando el tumor estaba en las extremidades superiores, en condiciones estériles y mediante técnica de Seldinger y micropunción, se cateterizó selectivamente la(s) arteria(s) que irrigan el tumor, utilizando introductor vascular 4fr., catéter multipropósito 4 fr., guía hidrofílica 0.035, y medio de contraste hidrosoluble, no iónico, en cantidades no mayores a 20 mL., en aplicaciones de 8 mL., en cada ocasión. Se obtuvo inicialmente la angiografía basal, se aplicó el primer ciclo de Qt IA y posteriormente en cada una de las sesiones, se realizó la arteriografía evaluatoria antes de la siguiente aplicación de Qt IA. La evaluación de la respuesta se llevó a cabo por el mismo médico radiólogo intervencionista en cada ocasión, y teniendo siempre el (los) estudio (s) previos. Los parámetros de respuesta angiográfica se basaron en la desaparición de los vasos de neoformación y la tinción tumoral, evaluándolos porcentualmente (Figuras 1a y 1b, 2a y 2b).



Figuras 1a y 1b. Femenino de 13 años. Osteosarcoma femoral distal derecho. Angiografía diagnóstica y aplicación de primer ciclo de Qt intraarterial.



Figuras 2a y 2b. Respuesta del 100%, al segundo ciclo de Qt IA, demostrada en la tercera angiografía de control.

Resultados

Respuestas

Quimioterapia intraarterial

Después del primer ciclo, desapareció el dolor rápida y completamente en 8 de 9 pacientes (88%). En el paciente restante, la enfermedad progresó y nunca desapareció el dolor.

Quimioterapia intravenosa

El dolor desapareció gradualmente después del primer ciclo en 4 de 6 pacientes. En los 2 restantes, el dolor desapareció después del segundo ciclo.

Respuesta angiográfica

La neovascularidad tumoral y la tinción disminuyeron en 75% de los pacientes. Desaparecieron completamente en 2 pacientes después del primer ciclo, en tres después del segundo y en 1 después del tercero. No hubo cambios aparentes en los 3 pacientes restantes, a pesar que existió mejoría clínica en 2 de ellos (Figuras 3a y 3b, 4a y 4b, 5a y 5b, 6a y 6b).

Respuesta histopatológica

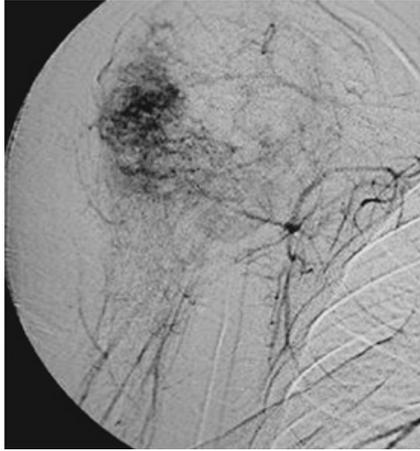
Con quimioterapia intraarterial 5 pacientes (55%) presentaron más de 90% de necrosis, mientras 4 (45%) menos de 90% de necrosis: 85%, 70%, 50% y 25% respectivamente. Con terapia intravenosa 1 paciente (16%) presentó respuesta favorable con más de 90% de necrosis. En los 5 pacientes restantes (84%) el tumor presentó menos de 90% de necrosis: 80%, 70%, 40%, 30%, y 10% respectivamente (Figuras 7a y 7b, 8a y 8b).

Efectos en metástasis

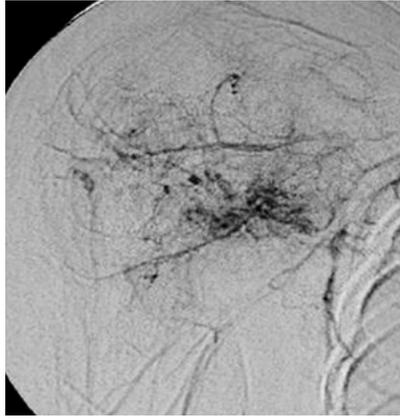
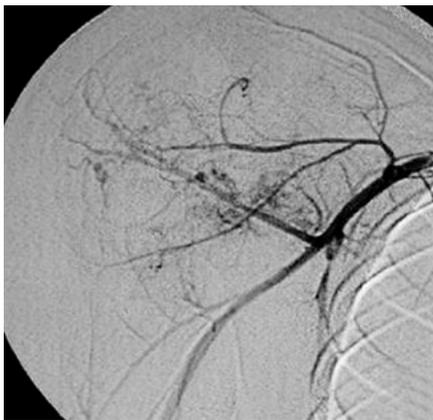
Las metástasis de 2 de 5 pacientes (40%) diagnosticadas al inicio, desaparecieron. En 1 disminuyó en tamaño, y en los 2 restantes no se observaron cambios.

Rapidez de respuesta

Las respuestas obtenidas con la vía intraarterial fueron casi instantáneas. La necesidad de analgésicos disminuyó marcadamente en varios días. Al contrario, con la vía intravenosa las respuestas fueron tardías y generalmente tardaban dos semanas para equilibrarse con los parámetros de respuesta de la vía intraarterial. Con la vía intraarterial el dolor desapareció después de la primera terapia en 8 de los 9 pacientes (88%).



Figuras 3a y 3b. Masculino de 8 años. Osteosarcoma humeral proximal derecho. Angiografía diagnóstica donde se aprecia tumor de gran tamaño con vascularidad importante. Aplicación del primer ciclo de quimioterapia IA.



Figuras 4a y 4b. Cuarta angiografía, donde se observa una respuesta de 50% al tercer ciclo Qt.



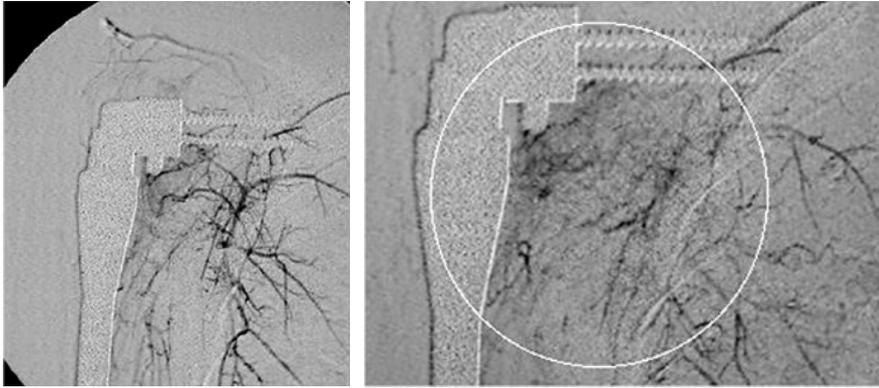
Figuras 5a y 5b. Posterior a la resección y colocación de prótesis, se realiza arteriografía de control, observando importante vascularidad anormal en partes blandas.

paciente presentó progreso de su enfermedad sin mejoría de su dolor. Con la vía intravenosa el dolor desapareció después de la primera terapia en 4 de 6 pacientes (66%). En los 2 restantes el dolor desapareció después del segundo ciclo.

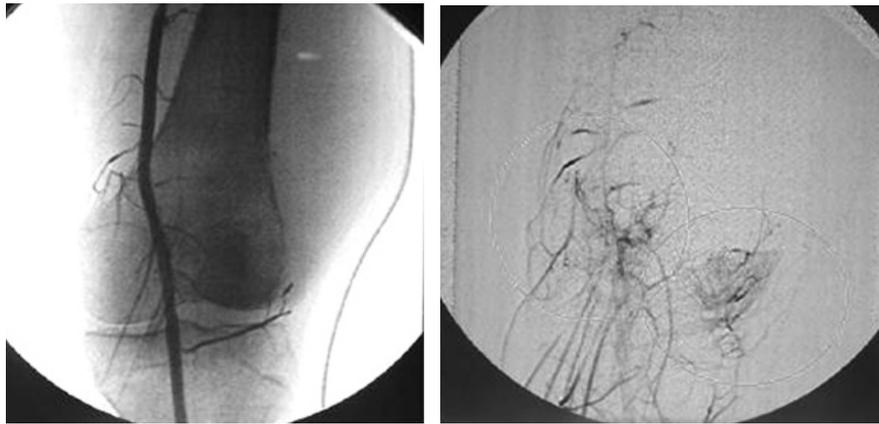
Toxicidad

Se definió toxicidad según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 27% de los pacien-

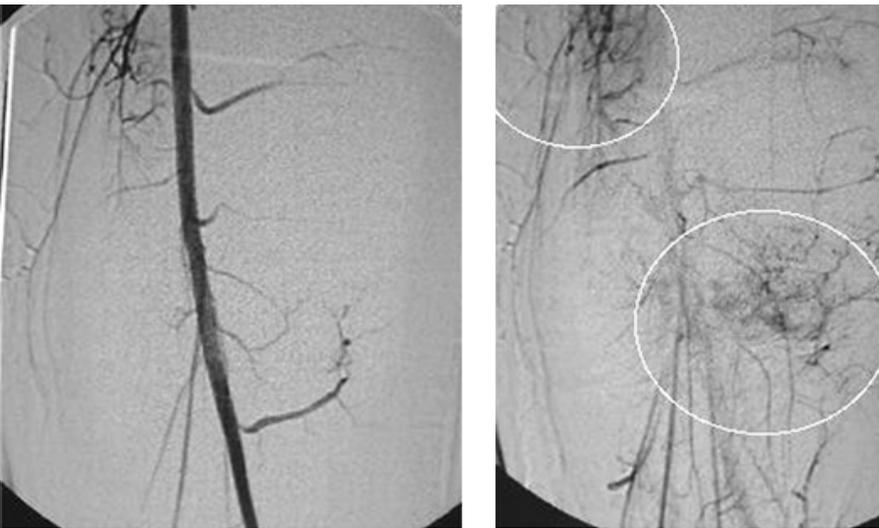
tes ocurrió toxicidad severa. En el grupo de la vía intraarterial, un paciente desarrolló falla renal y actualmente se encuentra en diálisis peritoneal. No existió toxicidad renal en el grupo de la vía intravenosa. 3 pacientes del grupo intravenoso y 4 del intraarterial desarrollaron toxicidad audiológica grado I. 1 paciente del grupo intravenoso y 3 del intra-arterial desarrollaron toxicidad cardíaca grado II. Esta se manifestó con disminución de



Figuras 6a y 6b. Mismo paciente que en las Figuras 5, donde se observa gran tumor residual en partes blandas.



Figuras 7a y 7b. Paciente del sexo femenino, 15 años, con OS femoral distal izquierdo, durante la angiografía diagnóstica.



Figuras 8a y 8b. Se observa en la cuarta angiografía una pobre respuesta, del 25% al tercer ciclo de Qt.

la fracción de eyección en ecocardiografía. 1 paciente del grupo intraarterial desarrolló vómito grado II. En general, no se reportaron episodios infecciosos en ningún ciclo de quimioterapia.

Análisis estadístico

Para establecer la diferencia entre la administración intraarterial e intravenosa del cisplatino, se utilizó la prueba exacta de Fischer con el programa de Stan-

ton y Glantz. No se encontró diferencia estadística. ($p=0.287$)

Discusión

Varios reportes han proclamado que no existe diferencia entre la administración intraarterial e intravenosa del cisplatino, particularmente en cuanto a respuesta histológica. En un estudio limitado con un número menor de pacientes, Jaffe también reporta que aparentemente no hay

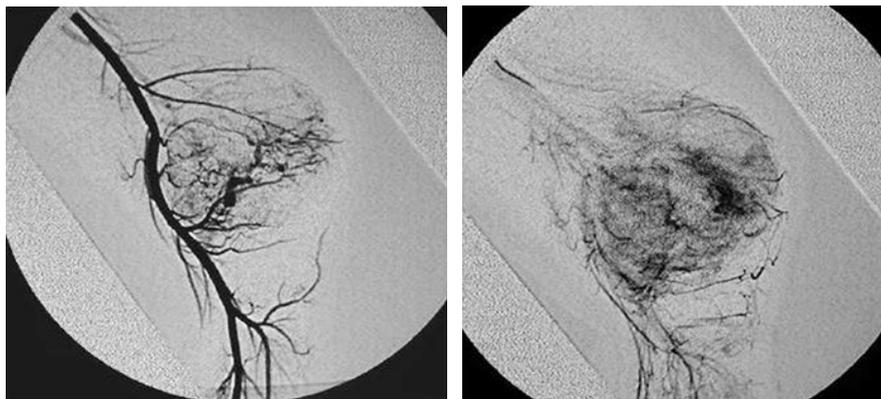
diferencia en el resultado final después de la administración intraarterial *vs.* la intravenosa del cisplatino.⁷ Al contrario, en un reporte de un estudio más grande de Bacci, se documentó estadísticamente una buena respuesta con la vía intraarterial: 78% *vs.* 46% ($p=0.01$). En nuestro limitado estudio, una buena respuesta se notó en 55% de los pacientes (más de 90% de necrosis) mediante la vía intraarterial, en oposición a 16% con el grupo de la vía intravenosa.⁸ La mayor diferencia apreciada en la respuesta clínica fue significativa. La vía intraarterial obtuvo una respuesta rápida y buena con un menor número de ciclos, en otras palabras, 55% de respuesta favorable con 4 ciclos en contra de 16% con 7 ciclos del grupo intravenoso (Figuras 9a y 9b, 10a y 10b).

Todos los pacientes del grupo intraarterial recibieron 4 o más ciclos de quimioterapia, y obtuvieron de 60-90% de necrosis, mientras que sólo 2 pacientes, que recibieron 7 ciclos intravenosos de quimioterapia tuvieron más de 60% de necrosis. Visto desde la perspectiva de intensidad de dosis, fue evidente que los pacientes tratados con cisplatino intravenoso tuvieron una menor respuesta comparados con los tratados vía intraarterial, además que los últimos tuvieron una dosis acumulada menor de cisplatino. Por lo tanto parecería que la vía intraarterial adquiere un efecto clínico superior, in-

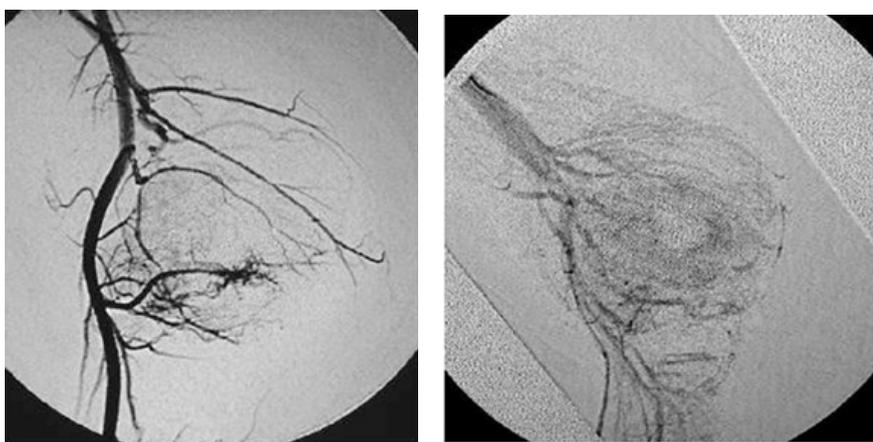
mediato y sostenido debido a una aumentada absorción local y mayor actividad tumoricida en el tumor primario. Estudios farmacocinéticos han confirmado que la concentración local de cisplatino es superior cuando se administra vía intraarterial en relación con la vía intravenosa.⁹ Una mayor concentración tumoral del fármaco implica una menor resistencia potencial para el cisplatino.¹⁰ Altas dosis de cisplatino también producen una mayor concentración de vida media que fue 3 veces superior a la obtenida con menores dosis.¹¹

En otros estudios, las respuestas histopatológicas con la vía intraarterial también fueron superiores que por la vía intravenosa. Estos incluyen una respuesta de 38% en su protocolo T-10. Del Intergrupo Europeo de Osteosarcoma (IEO) que reportó una buena respuesta de 29.9%, sin embargo es difícil comparar este estudio con otros ya que incluye pacientes con diferentes esquemas de tratamientos.¹⁴ Un reporte del Children's Cancer Group, que no incluía cisplatino ni adriamicina, notó una necrosis tumoral de 28%. El tratamiento comprendía altas dosis de otros fármacos. Sólo el protocolo T12 que combinaba altas dosis de Metrotrexato, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida y cctinomicina D reportó una mejor respuesta: 90% de necrosis en 44% de los pacientes.¹⁶

Se atribuyó una ventaja adicional a la administración intraarterial de cisplatino. Se permitió una evaluación de la



Figuras 9a y 9b. En estas figuras se muestra paciente masculino de 18 meses, con un gran OS femoral distal derecho, durante la primera angiografía.



Figuras 10a y 10b. En la cuarta angiografía, se observa el tumor sin respuesta al tercer ciclo de Qt IA.

neovascularidad como un marcador de la respuesta temprana a la terapia. La rápida desaparición de la vascularidad tumoral fue consistente con buena respuesta histopatológica. Este hecho también fue reportado por Carrasco.¹⁷ En nuestro estudio esto se observó en uno de 2 pacientes con 75% de desaparición de la vascularidad después del primer ciclo de quimioterapia.

A pesar de que un paciente desarrolló toxicidad renal y requirió diálisis peritoneal, esencialmente no existió diferencia en la toxicidad entre la vía intraarterial e intravenosa. Además, a pesar de que existió mayor frecuencia de cardiotoxicidad (33% vs. 16%) y una mayor incidencia de ototoxicidad en el grupo intraarterial comparado con el grupo intravenoso (50% vs. 44%) los resultados no fueron estadísticamente significativos. Un hecho de interés es que no ocurrieron episodios de infección con la administración de quimioterapia neoadyuvante por ninguna de las vías. Ningún paciente falleció por toxicidad aguda. Por lo tanto la combinación de cisplatino y adriamicina se consideró efectiva y segura.

No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre la administración intraarterial y la intravenosa en los exámenes patológicos de los especímenes resecados ($p > 0.05$). Sin embargo, la diferencia clínica fue ciertamente evidente. Además, por comparar, los pacientes tratados por vía intravenosa requirieron una quimioterapia más extensa, esto es un número mayor de ciclos para obtener respuestas simi-

lares a las obtenidas con un número menor de ciclos con la vía intraarterial.

Nuestras observaciones son consistentes con lo reportado por Jaffe y col. en su limitado estudio que compara la administración intraarterial e intravenosa del cisplatino. La vía intraarterial se mostró útil en obtener una respuesta efectiva y rápida en el tratamiento del tumor primario.⁷ Por lo tanto puede ser una estrategia útil para tratar pacientes con fracturas patológicas. También puede ser ventajoso para tratar un tumor primario que se encuentra cerca del paquete neurovascular donde se necesita una respuesta rápida y urgente para prevenir complicaciones. Finalmente, estas tácticas aumentan la elección de pacientes a ser sometidos a cirugía conservadora de miembro.

Abstract

Osteosarcoma is the most frequent osseous tumor in childhood. 30 years ago, all patients were submitted to amputation. Recently, the use of neoadjuvant chemotherapy had changed the prognosis for patients with this tumor; giving them the opportunity to save the limb and life. The use of intraarterial (IA) chemotherapy is even better than the intravenous (IV) route. The purpose of this report is to present our experience with IA chemotherapy and the evaluation of the response with arteriography.

Referencias

- Young J, Miler R. Incidence of malignant tumors in US children. *J Pediatr* 1975; 86: 254.
- Bramwell VHC. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. *Semin Oncology* 1997; 5: 561-571.
- Jaffe N. Chemotherapy for malignant bone tumors. *Orthop Clin of North Am* 1989; 3: 487-503.
- Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, et al. Intra-arterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group. *Clin Orthop* 1991; 270: 15-21.
- Raymond KA, Simms W, Ayala AG. Osteosarcoma: specimen management following primary chemotherapy. *Hem/Oncol Clin of North Am* 1995; 4:841-868.
- Winkler K, Beron G, Kotz R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 617-624.
- Jaffe N, Jaffe D, Raymond K, et al. Pediatric osteosarcoma: treatment of the primary tumor with intravenous cis-Diamminedichloroplatinum II (CDP): comparison of the results with the reported efficacy of intra-arterial CDP. *Int J Oncol* 1993; 3: 273-278.
- Bacci G, Picci C, Ruggieri P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1990; 65: 2539-2553.
- Jaffe N, Knapp J, Chuang UP, et al. Osteosarcoma: intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-Diamminechloroplatinum II(CDP): Angiographic, pathologic and pharmacologic studies. *Cancer* 1983; 51: 402-407.
- Marshall JL, Andrews PA. Preclinical and clinical experience with Cisplatin resistance. *Hem/Oncology Clin of North Am* 1995; 2: 415-429.
- Los G, Muggia FM. Platinum resistance: experimental and clinical status. *Hem/Oncol Clin of North Am* 1994; 2: 411-429.
- Rosen G. Pre-operative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: A ten-year experience. *Orthopaedics* 1985; 8: 659-664.
- Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *The Lancet* 1997; 350: 911-917.
- Goldsby RE, Pappin AL, Pysker TJ, et al. Impact of neoadjuvant ifosfamide-based regimens on the clinical and histologic response of childhood osteosarcoma. *Int J Ped Hem/Oncol* 1990; 4: 143-149.
- Provisor EJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 76-84.
- Meyers PA, Jeller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: the Memorial Sloan Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15.
- Carrasco CH, Chamsangavej C, Raymond KA, et al. Osteosarcoma angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1989; 170: 839-842.