

Osteosarcoma. Quimioterapia pre y posoperatoria. Informe de 10 casos Hospital Infantil del Estado de Sonora

Gilberto Covarrubias-Espinoza,* Guillermo López-Cervantes**

RESUMEN

Objetivo. Describir la experiencia en el tratamiento de osteosarcoma en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo de 1987 a 1998. **Material y métodos.** Se revisaron los expedientes clínicos de 10 pacientes con osteosarcoma incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos de diagnóstico, tratamiento y resultados del mismo, evolución. **Resultados.** La edad media de presentación fue 10 años 4 meses, seis casos localizados en fémur, tres en tibia y uno en húmero. Todos ingresaron sin metástasis, recibieron quimioterapia neoadyuvante intravenosa con cisplatino y adriamicina. Una paciente fallece por infección después del primer ciclo de tratamiento. Posteriormente, nueve pacientes recibieron quimioterapia posoperatoria con bleomicina, ciclofosfamida, a cinco pacientes se le agregó actinomicina D, alternando con cisplatino y adriamicina, durante 12 meses. Dos pacientes fallecieron por metástasis a distancia: pulmones y a sistema nervioso central 12 y 27 meses del diagnóstico. Otros dos fallecieron por complicaciones uno de insuficiencia renal y otro leucoencefalopatía sin actividad tumoral. Cinco pacientes viven sin evidencia de tumor con un periodo de vigilancia de 2 a 12 años con promedio de 8.4 años. **Conclusiones.** Los resultados son semejantes a otras series y podemos afirmar que el tratamiento debe ser orientado a quimioterapia neoadyuvante y adyuvante con un abordaje quirúrgico que permite salvar el miembro o llevar a cabo una amputación más funcional.

Palabras clave: Osteosarcoma, niños, quimioterapia pre y posoperatoria.

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es una enfermedad rara en pediatría, su incidencia en pacientes menores de 20 años de edad es de 3.36 por millón. El pico ocurre entre las edades de 15 a 25 años. Representa el 60% de todos los tumores óseos en niños y adolescentes.

El tratamiento en niños con osteosarcoma ha evolucionado a través de los años, el más reciente consis-

ABSTRACT

Purpose. This study was to evaluate diagnosis and treatment of ten pediatric patients with nonmetastatic osteosarcoma admitted from 1987 to 1998 to the Hospital Infantil del Estado de Sonora. **Patients and methods.** Ten patients were studied; age at diagnosis, sex, clinical presentation, diagnostic, histologic types, and treatment results of treatment. **Results.** The mean age at diagnosis was 10 years 4 months, six patients presented with their primary tumor located at the distal end of the femur, three in tibia and one had a primary lesion of the humerus. All of them received preoperative chemotherapy consisted of two cycles of cisplatin and adriamycin. One of the patients presented immediate complications after first cycle and died due to overwhelming sepsis by candida albicans. Postoperative chemotherapy consisted of bleomycin, cyclophosphamide, and dactinomycin, this last only in first five patients. The cycles was four weeks alternated with cisplatin plus adriamycin. Two patients died: one developed pulmonary metastasis and other brain metastasis. Two patients died without metastatic with failure renal and other with leukoencephalopathy. Five patients have remained continuously free of disease with follow-up of 2 to 12 years, mean 8.4 years after diagnosis. **Conclusions.** Osteosarcoma have a high survival. Neoadjuvant chemotherapy, surgical resection of primary osteosarcoma and adjuvant chemotherapy has improved the metastatic free survival.

Key words: Osteosarcoma, children pre and postoperative chemotherapy.

te en amputación seguida de quimioterapia adyuvante o quimioterapia preoperatoria y resección en bloque del tumor, seguidos de quimioterapia posoperatoria. Los resultados son alentadores: 60 y 70% de casos curados y en un buen número de pacientes, ha sido posible la conservación de la extremidad afectada.

Presentamos la experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora en los últimos 12 años (1987-1998).

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra se obtuvo en revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los niños egresados con el

* Jefe del Servicio de Oncología, HIES.

** Jefe del Servicio de Patología, HIES.

diagnóstico de osteosarcoma en el periodo comprendido de 1987 a 1998, las variables consideradas fueron: edad, sexo, localización del tumor, presencia o no de metástasis, histología y sobrevida. Los pacientes fueron estudiados con radiografía posterior-anterior (PA) y lateral de tórax, huesos largos, arteriografía y tomografía computada de la extremidad afectada (TAC). Dentro de los exámenes de laboratorio se incluyeron biometría hemática completa; urea, creatinina, examen general de orina, depuración de creatinina en orina de 24 horas, prueba de función hepática y fosfatasa alcalina.

Quimioterapia neoadyuvante

Al confirmar el diagnóstico histopatológico por biopsia abierta los pacientes, recibieron quimioterapia neoadyuvante consistente en adriamicina 30 mg/m² SC diario por dos días y cisplatino 100 mg/m². Previa hiperhidratación del paciente. Los niveles de calcio, magnesio y sodio, fueron monitorizados diariamente durante 72 horas. La cirugía definitiva se llevó a cabo después de haber recibido dos ciclos de quimioterapia con intervalo de cuatro semanas. Para evaluar la respuesta a la quimioterapia se tomaron los siguientes aspectos; 1) disminución de dolor, 2) reducción el tamaño del tumor (clínico y radiológico), 3) formación de hueso reactivo alrededor del tumor, 4) necrosis tumoral valorada histológicamente después de la cirugía definitiva y de acuerdo a los criterios de respuesta señalados previamente.¹

Los pacientes recibieron quimioterapia posoperatoria una semana después de la cirugía, con bleomicina 15 mg/m², ciclofosfamida 600 mg/m² y actinomicona D 500 mcg/m², diario por dos días. La actinomicona D la recibieron sólo los primeros cinco pacientes, y ellos fueron motivo de un reporte previo.²

Los ciclos fueron administrados cada cuatro semanas, alternando con cisplatino y adriamicina a las dosis ya descritas, durante 12 meses.

RESULTADOS

Ingresaron 10 pacientes con tumor óseo diagnosticado histológicamente como osteosarcoma: seis del sexo femenino y cuatro masculino cuyas edades oscilaron entre 6 y 14 años de edad con un promedio de 10.4 años.

En seis casos el tumor primario estaba localizado en el tercio distal del fémur, tres en parte proximal de tibia, y un paciente en tercio proximal de húmero. En ningún caso se detectaron metástasis a distancia. El diagnóstico histopatológico permitió clasificarlos como osteoblástico en tres casos, cinco de tipo fibroblástico y

dos condroblásticos. El tiempo transcurrido desde el primer signo o síntoma hasta el momento del diagnóstico fue de once a 90 días con promedio de 58 días.

En todos ellos el dolor fue el primer síntoma, agregándose aumento de volumen, y en ocho niños claudicación.

Los hallazgos a la exploración física en todos los casos se encontró una gran tumoración, en tres invadía los tejidos blandos hasta el tercio medio del fémur, presentaba circulación colateral visible y piel brillante a tensión.

Los estudios radiográficos iniciales mostraron ruptura de la cortical e invasión tumoral de tejidos blandos en todos los casos, en seis de ellos se observó el triángulo de Codman, dos con la imagen de sol radiante y dos presentaron fractura patológica (*Figuras 1 y 2*). Todos se estadificaron en II B.

Un paciente presentó complicaciones después de la administración del primer ciclo de quimioterapia



Figura 1. Radiografía al diagnóstico. Lesión ósea destructiva en porción distal del fémur, con triángulo de Codman.

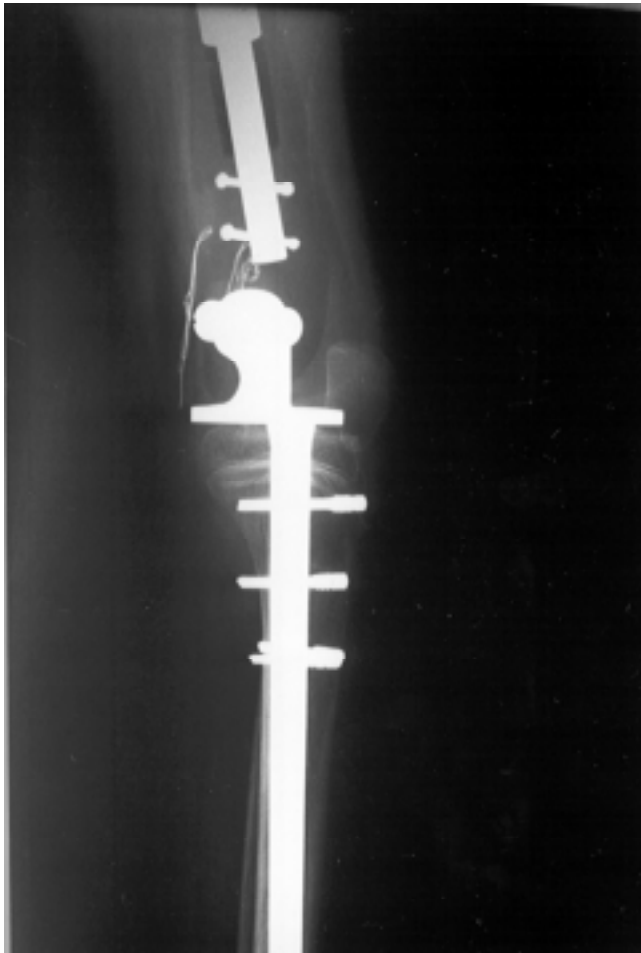


Figura 2. Radiografía que muestra la resección en bloque del tumor y endoprótesis.

neoadyuvante: hipoacusia severa dentro de las primeras 72 horas de haberse administrado el cisplatino, insuficiencia renal, pancitopenia, septicemia por *Candida-albicans* y falleció en las primeras cuatro semanas del diagnóstico, sin llegar a efectuarse una cirugía definitiva del tumor. En los nueve pacientes restantes se observó buena respuesta clínica: desaparición del dolor, formación de hueso nuevo en las radiografías de control y reducción en el diámetro del tumor que varió de 3 a 5 cm.

En estos pacientes la cirugía definitiva fue: en cuatro se realizó amputación y en cinco resección tumoral en bloque con intento de salvar el miembro afectado.

La revisión patológica del tumor mostró que en cuatro pacientes había 90% de necrosis, en uno 100%, y en cuatro entre 50 a 75% de necrosis tumoral (Figuras 3 y 4).

De los nueve pacientes valorables, cinco se encuentran vivos sin actividad tumoral con un periodo de vigilancia de 2 a 12 años con promedio de 8.4 años.

De los cuatro pacientes que fallecieron, dos fueron por metástasis pulmonar y a sistema nervioso central 12 y 26 meses del diagnóstico, los otros dos pacientes fallecieron, uno por complicaciones de insuficiencia renal y otro por una leucoencefalopatía a los 36 y 15 meses respectivamente del diagnóstico de osteosarcoma.

Los pacientes que presentaron metástasis, tuvieron menos de 50% de necrosis en el bloque del tumor.

DISCUSIÓN

El pronóstico de los pacientes con osteosarcoma ha mejorado en los últimos 20 años. Al inicio de 1970, sólo el 3-10% de los pacientes sobrevivía a cinco años.^{3,4,8} La mayoría de ellos desarrollaban metásta-

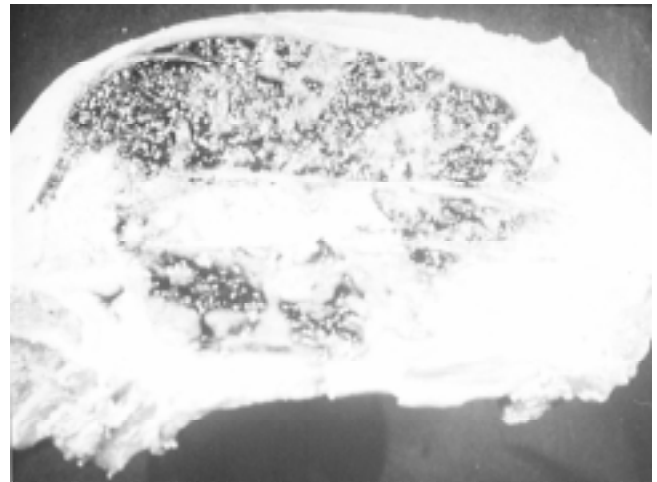


Figura 3. Se observa corte sagital de tibia mostrando necrosis hemorrágica tumoral del 100% extra e intraóseo.

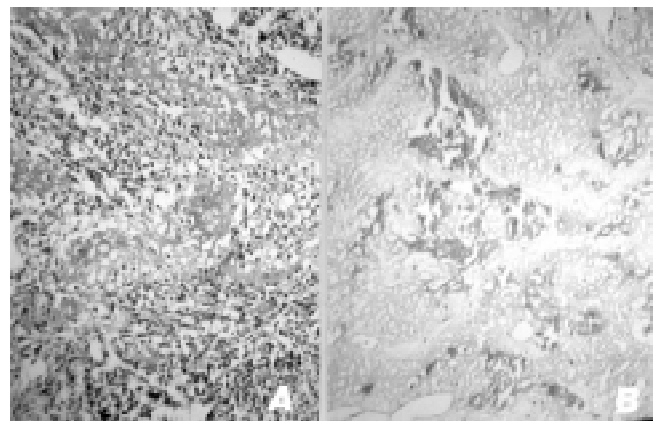


Figura 4. Histología del osteosarcoma antes (A) y después (B) de la quimioterapia preoperatoria. Nótese la necrosis extensa en B. HE100x.

sis pulmonares después de seis a nueve meses del diagnóstico. Esto implica la existencia de micrometástasis antes de la amputación.

La quimioterapia no sólo mejora la sobrevida libre de enfermedad sino el porcentaje de curación.^{5,6} El uso de quimioterapia neoadyuvante en conjunto con un procedimiento quirúrgico conservador ofrece al paciente otra alternativa a la amputación y también controla las micrometástasis pulmonares.

El parámetro común en estos pacientes fue la quimioterapia neoadyuvante con una respuesta de 100 a 60% de necrosis tumoral.

La respuesta a la quimioterapia se relacionó con el subtipo y el menor porcentaje de necrosis fue en los condroblásticos y fueron los que fallecieron con actividad tumoral, esto ya fue reportado por Bacci⁷ donde corrobora que el osteosarcoma condroblástico es más quimioresistente.

A pesar de que la serie es corta y no permite obtener condiciones de valor estadístico, sí nos permite afirmar que el tratamiento debe ser orientado hacia la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante con un abordaje quirúrgico que permita salvar el miembro o llevar a cabo una amputación más funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenes Sáenz A, Lobo Sanahuja F, García I, Vargas G, Orlich F. Resultados del tratamiento del osteosarcoma en el Hospital Nacional de niños de Costa Rica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986; 43: 544-549.
2. Covarrubias-Espinoza G, Goiricelaya-Asla JM, Vázquez-Borjorquez R, López-Cervantes G. Tratamiento de osteosarcoma en niños con quimioterapia pre y posoperatoria y resección en bloque del tumor. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 159-163.
3. Marcove RC, Miké V, Hajek JV et al. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of 145 operative cases. *J Bone Joint Surg* 1970; 52: 611-623.
4. Jaffe NE, Frei I, Traggis D, Bishoj Y. Adjuvant methotrexate citrovorum factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 996-997.
5. Rosen G, Murphy L, Huvos AG, Gutiérrez M, Marcone RC. Chemotherapy and block resection and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; 37: 1-11.
6. Bacci G, Picci P, Ruggieri P, Mercuri M, Avella M, Capanna R, Brach del Prever A, Mancini A, Gherlinzoni F, Padovani G, Leonessa G, Biagini R, Ferraro A, Ferruzzi A, Cazzola A, Manfrini M, Campanacci M. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1990; 65: 2539-2553.
7. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, Bertoni F, Picci P, Mercuri M, Bacchini P, Brach del Prever A, Tienghi A, Comandone A, Campanacci M. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol* 1998; 16: 658-663.
8. 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.

Dirección para correspondencia:

Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza
Servicio de Oncología. Hospital Infantil del
Estado de Sonora.
Reforma No. 355 Norte.
Col. Ley 57, C.P. 83100
Hermosillo Sonora, México

Fecha de recepción: 26/06/00.
Fecha de aceptación: 28/08/00.