



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



11260

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
OSTEOSARCOMA: EXPERIENCIA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ
1996 - 1999.

T E S I S
QUE PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE
ONCOLOGIA PEDIATRICA

R E A L I Z A

DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA

ASESOR

DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DEDICADA A SILVIA, MI ESPOSA, PARA QUIEN LAS PALABRAS
NUNCA SERAN SUFICIENTES PARA AGRADECER CADA
SEGUNDO JUNTOS**

**DEDICADA A SILVIA, MI HIJA, POR LO INDESCRIPITBLE QUE
HA TRAIIDO A NUESTRA VIDA**

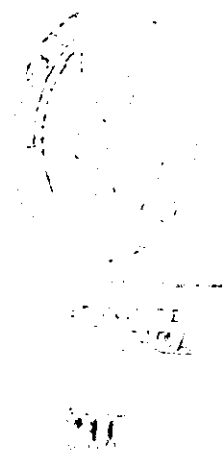


**UNIVERSIDAD DE
LA PAZ**

2000

EN AGRADECIMIENTO A MI MAESTRO Y AMIGO

EL DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS



AGRADECIMIENTOS

A LA DRA. AURORA MEDINA POR SU VALIOSA AYUDA EN LA REVISION DEL TRABAJO.

A LA DRA. GUADALUPE GUERRERO POR SU VALIOSA COLABORACIÓN EN LA REALIZACIÓN DE LAS ANGIOGRAFIAS

A MI ESPOSA POR CUIDAR A SILVIA PARA QUE YO TUVIERA EL TIEMPO DE TERMINAR ESTA TESIS

INDICE

1. INTRODUCCION	3
2. MATERIAL Y METODOS	8
3. RESULTADOS	9
4. ANALISIS ESTADISTICO	15
5. DISCUSION	17
6. CONCLUSIONES	24
7. BIBLIOGRAFIA	24



1. INTRODUCCIÓN:

El osteosarcoma (OS) es el tumor primario maligno de hueso más frecuente en el ser humano y es la sexta neoplasia más común en niños(1), en los adolescentes es la tercera, sólomente superado por las leucemias y linfomas. Constituye el 60% de los tumores malignos de hueso en las dos primeras décadas de la vida y su incidencia máxima es en la segunda década de la vida.(2)

Al inicio de la década de los 60's, el tratamiento del OS era exclusivamente quirúrgico, ya que se consideraba como una neoplasia quimio y radiorresistente. A pesar de cirugía mutilante, alrededor del 80% de los pacientes sin evidencia de metástasis al momento del diagnóstico, recaían al primario o bien desarrollaban metástasis pulmonares en un periodo de seis meses a cinco años posteriores al diagnóstico, por lo que se postuló que existían nidos de enfermedad micrometastásica. Alcanzando una sobrevida de 20% a 5 años(3). Ante la idea de la quimiorresistencia, primero fueron propuestos protocolos con el uso de inmunoterapia (4)En la década de los 70's se inició el uso de bleomicina, metotrexate y ciclofosfamida como quimioterapia adyuvante .(5,6) Esta modalidad terapéutica se basó en varias teorías que postulaban que la quimioterapia postoperatoria podía ser efectiva

al destruir depósitos microscópicos tumorales que se suponían presentes en la mayoría de los pacientes. La introducción del cisplatino en 1978 revolucionó el tratamiento del OS, ya que se demostró respuesta en pacientes previamente tratados y que eran resistentes a otros agentes a dosis máximas. Posteriormente, la combinación con adriamicina mejoró esta respuesta. A pesar de éxitos de 60 a 90% de sobrevida a 2 años, la sobrevida global disminuía a 40% a 5 años (7) por lo que la necesidad de replantear el abordaje terapéutico era evidente. La quimioterapia preoperatoria seguida de amputación o preservación de la extremidad pasó a ser el tratamiento de elección y el objetivo fundamental era evaluar la respuesta del primario(8, 9,10). La preservación de la extremidad es un objetivo secundario pero permite la mejor calidad de vida del paciente; otros beneficios de la quimioterapia neoadyuvante son el tratamiento temprano de las micrometástasis y establecer una dosis óptima de los agentes a utilizar (11, 12). Un temor inicial ante la quimioterapia neoadyuvante, era la posible diseminación de células malignas durante el tiempo en que se administraba previo a la amputación por la presencia del primario, pero varios estudios han demostrado que no hay una disminución de la sobrevida comparando quimioterapia neoadyuvante con adyuvante (13)

La sobrevida con el uso de quimioterapia neoadyuvante se ha incrementado hasta el 65% a 8 años. La administración de quimioterapia en presencia del primario ofrece la ventaja de evaluar la sensibilidad individual a la misma con indicadores clínicos, radiográficos, angiográficos, enzimáticos e histopatológicos. Esto se manifiesta como reducción del dolor e inflamación, revitalización de los tejidos entre las fascias musculares, reparación del periosteo y fracturas patológicas y depósito organizado de calcio. (14, 15) La respuesta angiográfica se manifiesta como una reducción y desaparición de la neovascularidad y manchado tumoral, usualmente se observa después del segundo ciclo de quimioterapia. (16, 17, 18, 19). El estándar de oro para evaluar la respuesta al tratamiento es el examen histopatológico del tumor extirpado, valorando el porcentaje de necrosis de acuerdo a la clasificación de Ayala o el porcentaje de células tumorales viables. (12, 20) **Cuadros 1 y 2.**

Cuadro 1. Categorías de Respuesta Terapéutica

I. No efecto o efecto dudoso

A. No efecto: mayor parte del tumor viable; necrosis hasta 30%

B. Efecto dudoso: mayor parte del tumor viable; necrosis hasta el 40%; puede haber mínima evidencia de regeneración fibrovascular.

II. Efecto Parcial.

A. 40% a 50% de efecto en el tumor; evidencia definitiva de regeneración fibrovascular.

B. 50% a 60% de destrucción tumoral; regeneración fibrovascular.

III. Efecto Definitivo

A. 60% a 90% de destrucción tumoral; puede haber tumor viable; franca evidencia de actividad regenerativa fibrovascular. (respuesta parcial).

B. Más del 90% de destrucción tumoral; efecto tumoral completo; tumor viable mínimo o inexistente; regeneración fibrovascular mayor. (respuesta completa)

Jaffe N: Osteosarcoma. Ped in Rev 12: 333-343, 1991.

Cuadro 2. Clasificación Histológica del Efecto de la Quimioterapia Preoperatoria en el Tumor Primario de Osteosarcoma (Rosen)

Grado I. Poco o ningún efecto identificado.

Grado II. Areas de tumor osteoide acelular, con material necrótico y/o fibrótico atribuibles al efecto de la quimioterapia, con otras áreas de tumor histológicamente viable.

Grado III. Areas predominantes de tumor osteoide acelular, con material necrótico y/o fibrótico atribuible al efecto de la quimioterapia con focos escasos de células tumorales histológicamente viables identificadas.

Grado IV. Sin evidencia histológica de tumor viable identificado dentro de todo el espécimen.

Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight year experience with adjuvant chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 1983; 106(sup):55.

Con el objetivo de lograr una mayor concentración del fármaco en el tumor primario, se realizaron estudios comparativos de la administración intravenosa e intra-arterial con fármacos como metotrexate y cisplatino. Se reportaron respuestas de 60 a 80% en los pacientes con cisplatino intra-arterial contra 30% de los tratados por vía intravenosa. (21) Posteriormente, algunos estudios reportaron que no había diferencia estadísticamente significativa entre ambas vías de administración (22, 23). El estudio de Bologna comparó cisplatino intra-arterial contra intravenoso en un esquema de múltiples fármacos, reportando diferencia estadísticamente significativa en favor del brazo intraarterial (5). La efectividad del tratamiento contra las metástasis no ha sido diferente entre la administración intravenosa e intra-arterial.

Se han desarrollado múltiples esquemas de quimioterapia neoadyuvante que incluyen fármacos como cisplatino, adriamicina, ifosfamida, metotrexate a altas dosis, bleomicina, ciclofosfamida y actinomicina D, consiguiendo sobrevidas similares, pero con diferentes costos. Los costos de algunos regimenes son muy elevados por el número de fármacos, la dosis y el tiempo de duración del tratamiento (24, 25) En el Hospital Infantil de México se utiliza un esquema preoperatorio a base de cisplatino y adriamicina, con un

costo aproximado de \$12,800.00 m.n.(USD \$1280.00) ,calculado para un niño con 30 kilos de peso, el cual es mucho menor a esquemas que agregan a los fármacos anteriores metotrexate a altas dosis con rescate con acido folínico \$48,500.00 (USD\$4850.00) o ifosfamida con rescate con MESNA \$51,800.00 (USD \$5,180.00).

El propósito de este trabajo es comparar la efectividad de la vía intravenosa vs. la vía intraarterial de cisplatino de acuerdo al porcentaje de necrosis de la clasificación de Ayala.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio prospectivo comparativo de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de agosto de 1996 a mayo de 1999. Se incluyeron 15 pacientes de un total de 19. Se tomaron radiografías de la extremidad al inicio y antes de cada ciclo, con tomografía computada de tórax al inicio y preoperatoria. A los pacientes que recibieron quimioterapia intraarterial también se les practicó angiografía al inicio y en cada ciclo (inmediatamente antes de la administración de cisplatino). El gamagrama óseo se realizó al diagnóstico y antes de la cirugía. La pieza histopatológica fue analizada de acuerdo a los criterios internacionales definidos ampliamente por Raymond y colegas.(26)

costo aproximado de \$12,800.00 m.n.(USD \$1280.00) ,calculado para un niño con 30 kilos de peso, el cual es mucho menor a esquemas que agregan a los fármacos anteriores metotrexate a altas dosis con rescate con acido folinico \$48,500.00 (USD\$4850.00) o ifosfamida con rescate con MESNA \$51,800.00 (USD \$5,180.00).

El propósito de este trabajo es comparar la efectividad de la vía intravenosa vs. la vía intraarterial de cisplatino de acuerdo al porcentaje de necrosis de la clasificación de Ayala.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio prospectivo comparativo de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de agosto de 1996 a mayo de 1999. Se incluyeron 15 pacientes de un total de 19. Se tomaron radiografías de la extremidad al inicio y antes de cada ciclo, con tomografía computada de tórax al inicio y preoperatoria. A los pacientes que recibieron quimioterapia intraarterial también se les practicó angiografía al inicio y en cada ciclo (inmediatamente antes de la administración de cisplatino). El gammagrama óseo se realizó al diagnóstico y antes de la cirugía. La pieza histopatológica fue analizada de acuerdo a los criterios internacionales definidos ampliamente por Raymond y colegas.(26)

Se consideró como respuesta favorable aquellos pacientes que presentaron más del 90% de necrosis de acuerdo a las clasificaciones de Ayala (grado IIIB) y Rosen (grados III y IV)

Se excluyeron 4 pacientes que habían recibido tratamiento previo fuera de la institución. Seis pacientes recibieron tratamiento por vía intravenosa y 9 por vía intraarterial. El esquema consistió en una combinación de cisplatino intraarterial o intravenoso a 150 mg/m² dosis para 1 hora cada 2 semanas previa hidratación con soluciones a 3000 ml/m²día y manitol al 20%; más adriamicina intravenosa 75 mg/m² dosis cada 4 semanas.

RESULTADOS: Hubo 7 pacientes del sexo femenino y 8 del masculino, la edad media de presentación fue 11 años 2 meses (con un rango de 8 a 14 años). La frecuencia por sitio de localización fue la siguiente: tercio distal de fémur 9 (60%), tercio proximal de peroné 3 (20%), tercio proximal de tibia 2 (13.3%) y tercio proximal de húmero 1 (6.6%). Cinco pacientes (33%) presentaron metástasis pulmonares visibles por tomografía al momento del diagnóstico y uno presentó extensión al hueso poplíteo al mes de iniciar el tratamiento. Una paciente tenía el antecedente de retinoblastoma bilateral congénito.(27)

Los subtipos histológicos encontrados fueron: osteoblástico 6 (40%), condroblástico 2 (13%), fibroblástico 3 (20%), células pequeñas 1 (6.6%),

Se consideró como respuesta favorable aquellos pacientes que presentaron más del 90% de necrosis de acuerdo a las clasificaciones de Ayala (grado IIIB) y Rosen (grados III y IV)

Se excluyeron 4 pacientes que habían recibido tratamiento previo fuera de la institución. Seis pacientes recibieron tratamiento por vía intravenosa y 9 por vía intraarterial. El esquema consistió en una combinación de cisplatino intraarterial o intravenoso a 150 mg/m² dosis para 1 hora cada 2 semanas previa hidratación con soluciones a 3000 ml/m²día y manitol al 20%; más adriamicina intravenosa 75 mg/m² dosis cada 4 semanas.

RESULTADOS: Hubo 7 pacientes del sexo femenino y 8 del masculino, la edad media de presentación fue 11 años 2 meses (con un rango de 8 a 14 años). La frecuencia por sitio de localización fue la siguiente: tercio distal de fémur 9 (60%), tercio proximal de peroné 3 (20%), tercio proximal de tibia 2 (13.3%) y tercio proximal de húmero 1 (6.6%). Cinco pacientes (33%) presentaron metástasis pulmonares visibles por tomografía al momento del diagnóstico y uno presentó extensión al hueso popliteo al mes de iniciar el tratamiento. Una paciente tenía el antecedente de retinoblastoma bilateral congénito.(27)

Los subtipos histológicos encontrados fueron: osteoblástico 6 (40%), condroblástico 2 (13%), fibroblástico 3 (20%), células pequeñas 1 (6.6%).

mixto fibroblástico-osteoblástico 2 (13%), osteoblástico-condroblástico 2 (13%).

Los pacientes que recibieron el cisplatino por vía intravenosa recibieron 7 ciclos preoperatorios, con un intervalo de 2 semanas entre cada administración, 4 de los ciclos se administraron junto con adriamicina, el promedio de tiempo de cirugía posterior al diagnóstico fue de 16 semanas, con un rango de 14 a 22 semanas.

De los pacientes que recibieron cisplatino por vía intraarterial, cuatro recibieron 4 ciclos, tres recibieron 5, uno 6 y uno 7. El intervalo de administración entre cada ciclo fue de 2 semanas y el tiempo promedio del diagnóstico a la cirugía fue de 10 semanas, con un rango de 8 a 14 semanas.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Pac.	Sexo	Edad	Sitio	Mets.	T. Histol.	Ciclos	Vía
1	Fem	12 años	1/3 prox. tibia	Pulmón	Osteobl./ condrobl.	7	IV
2	Fem	13 años	1/3 prox. húmero	no	Céls. pequeñas	7	IV
3	Masc	14 años	1/3 distal fémur	no	Osteoblásti co	7	IV
4	Masc.	12 años	1/3 distal fémur	no	Osteoblásti co	7	IV
5	Masc.	12 años	1/3 prox peroné	no	Fibroblás tico	7	IV
6	Masc	12 años	1/3 prox. tibia	no	Condro- blástico	7	IV
7	Masc	11 años	1/3 distal fémur	no	Fibrobl.- osteobl.	7	IA
8	Masc.	8 años	1/3 prox. fémur	no	Fibroblás- tico	6	IA
9	Fem	8 años	1/3 distal fémur	no	Fibrobl.- Osteobl.	4	IA
10	Masc	13 años	1/3 prox. peroné	no	Osteoblásti co	5	IA
11	Fem	11 años	fémur	pulmón	Fibroblás tico	3	IA
12	Masc	11 años	1/3 distal fémur	no	Osteobl.- Condrobl.	4	IA
13	Fem	15 años	1/3 distal fémur	pulmón	Condro- blástico	4	IA
14	Fem	10 años	1/3 distal fémur	pulmón	Osteoblásti co	5	IA
15	Fem	12 años	1/3 prox peroné	pulmón	Osteoblásti co	5	IA

RESPUESTA CLÍNICA

El dolor desapareció al primer ciclo en 4 (66%) de los 6 pacientes con terapia intravenosa, en los dos restantes desapareció después del segundo ciclo. En los pacientes que recibieron el cisplatino intraarterial el dolor desapareció después de un curso de quimioterapia en 8 (88%) de los 9 pacientes, y en un paciente que mostró progresión de la enfermedad, nunca desapareció el dolor.

RESPUESTA ANGIOGRÁFICA

La vascularidad de neoformación, así como la tinción tumoral disminuyó en 75% posterior al primer ciclo de quimioterapia intraarterial en 2 pacientes, posterior al segundo ciclo en 3 pacientes; al tercero en 1 y sin respuesta en 3 pacientes.

RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA

De los pacientes que recibieron terapia intravenosa, 1(16%) presentó respuesta favorable con más del 90% de necrosis y en 5 (84%) se observaron pobres respuestas: 80%, 70%, 40%, 30% y 10% de necrosis. De los pacientes que recibieron cisplatino intraarterial 5 (55%) presentaron más del

90% de necrosis y en 4 (45%) se obtuvieron pobres respuestas: 85% 70%, 50% y 25% de necrosis.

EFFECTO SOBRE LAS METÁSTASIS

De los cinco pacientes con metástasis presentes al momento del diagnóstico, en dos de ellos (40%) desaparecieron, en uno hubo disminución del tamaño y en los otros dos permanecieron sin cambios. Ver figuras 1 y 2.

Fig. 1 Paciente con metástasis al diagnóstico previo a la quimioterapia

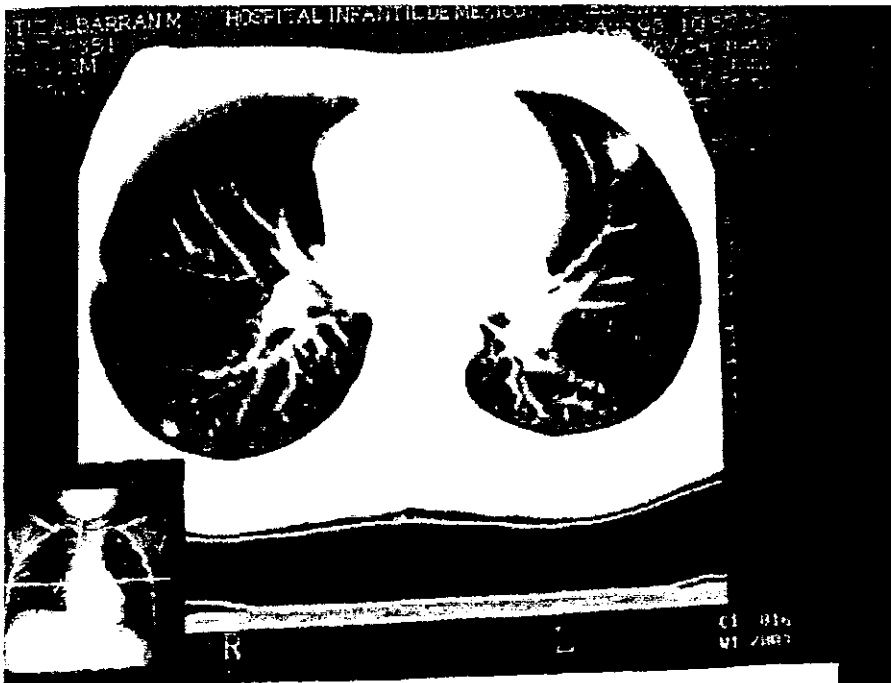
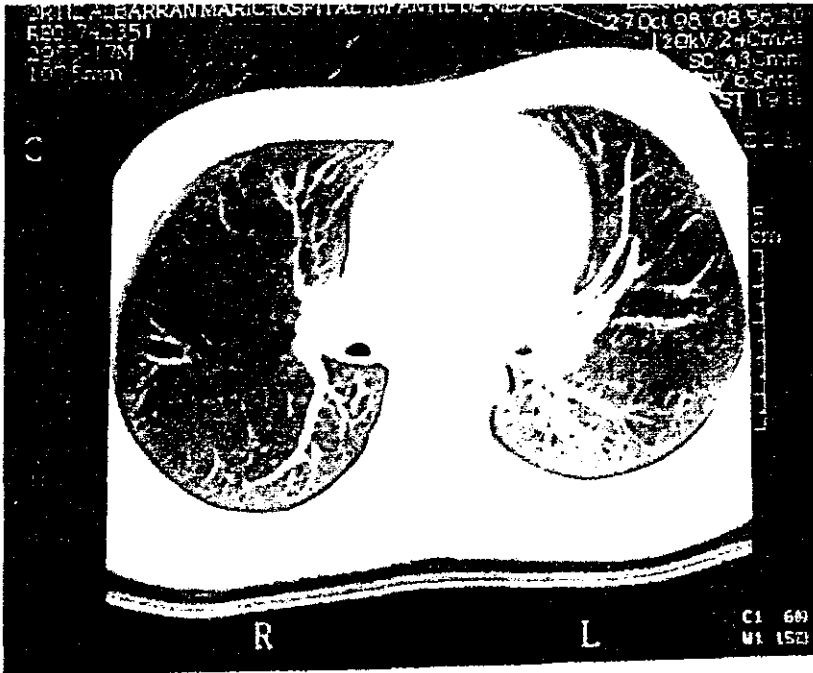


Fig 2. Paciente con desaparición de las metástasis posterior a la quimioterapia



TOXICIDAD: la gravedad se graduó de acuerdo a las tablas de la OMS para toxicidad por quimioterapia (28)

Renal: en el grupo intravenoso, ningún paciente presentó toxicidad renal, en tanto que en el grupo intraarterial, 1 (11%) paciente se encuentra recibiendo diálisis peritoneal continua ambulatoria, al momento de escribir este reporte. orina.

Audiológica: 3 (50%) pacientes del grupo intravenoso y 4 (44.4%) del grupo intraarterial presentan toxicidad grado I.

Cardiotoxicidad: un paciente (16.6%) del grupo intravenoso presentó toxicidad grado II y tres pacientes (33%) del grupo intraarterial presentaron toxicidad grado II por fracción de eyección mediante ecocardiografía.

Vómito: un paciente (11%) del grupo intraarterial presentó toxicidad grado II.

No se presentaron episodios de infección secundarios a la quimioterapia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó prueba exacta de Fisher para valorar la diferencia entre la administración intravenosa y la intra-arterial de cisplatino, con el programa PRIMER de Stanton y Glantz, la $p= 0.287$ no encontrando diferencia estadísticamente significativa. Para el número de ciclos se utilizaron medidas de tendencia central, la mediana para intravenosos fue de 7 y de intra-arteriales 4.

Audiológica: 3 (50%) pacientes del grupo intravenoso y 4 (44.4%) del grupo intraarterial presentan toxicidad grado I.

Cardiotoxicidad: un paciente (16.6%) del grupo intravenoso presentó toxicidad grado II y tres pacientes (33%) del grupo intraarterial presentaron toxicidad grado II por fracción de eyección mediante ecocardiografía.

Vómito: un paciente (11%) del grupo intraarterial presentó toxicidad grado II.

No se presentaron episodios de infección secundarios a la quimioterapia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó prueba exacta de Fisher para valorar la diferencia entre la administración intravenosa y la intra-arterial de cisplatino, con el programa PRIMER de Stanton y Glantz, la $p= 0.287$ no encontrando diferencia estadísticamente significativa. Para el número de ciclos se utilizaron medidas de tendencia central, la mediana para intravenosos fue de 7 y de intra-arteriales 4.

TABLA 2. Prueba Exacta de Fisher

	INTRAVENOSO	INTRA- ARTERIAL	n
>90%	1	5	6
<90%	5	9	9
n	6	9	15

p= 0.287

DISCUSIÓN:

Algunos reportes han definido que no existe diferencia entre la vía de administración del cisplatino en la respuesta histológica del tumor (22, 23). El estudio de Bologna reportó 77.5% de buena respuesta en el grupo intra-arterial contra 46% en el grupo intravenoso ($P= 0.01$). En nuestro estudio, se encontró un 55% de buenas respuestas (más del 90% de necrosis) en el grupo intra-arterial contra 16% en el grupo intravenoso, lo que no demuestra una diferencia significativa estadísticamente en la respuesta histopatológica ($p >0.05$). La diferencia que es apreciable en este trabajo es clínica, ya que los pacientes que recibieron el cisplatino por vía intravenosa alcanzaron una respuesta histológica menor con mayor número de ciclos (16% con 7 ciclos), en tanto que los del grupo intra-arterial presentaron mejor respuesta con menos ciclos (mediana 4, 55% con respuesta favorable). Dos de los pacientes del grupo intra-arterial que presentaron buena respuesta recibieron solamente cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante y dos más recibieron sólo cinco. Todos los pacientes del grupo intravenoso recibieron siete ciclos. Algunos estudios han reportado que no existe diferencia significativa en la respuesta histopatológica entre 4 ó 7 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, mientras que los pacientes que reciben menos de 4 ciclos, presentan una respuesta

menor (29), por lo que se considera que un mínimo de cuatro ciclos es esencial para alcanzar una buena respuesta(30). En nuestro estudio sólo un paciente recibió menos de 4 ciclos y presentó una necrosis del 25%. Todos los pacientes que recibieron 4 ciclos o más por vía intra-arterial presentaron entre 60 y 90% de necrosis, en tanto que dos pacientes del grupo intravenoso presentaron menos del 60% de necrosis a pesar de haber recibido 7 ciclos de quimioterapia. Los pacientes con administración intravenosa de cisplatino tuvieron una menor respuesta en comparación con los pacientes tratados por vía intra-arterial a pesar de haber recibido una dosis acumulada de cisplatino mayor (650 mg/m² vs.1050 mg/m²). Se puede deducir que la vía intra-arterial logra un mejor efecto que la anterior, al alcanzar concentraciones locales mayores en el primario y, por consiguiente, una actividad antitumoral mayor, lo que es diferente a la mayoría de los reportes en la literatura comparando ambas vías de administración.(5, 22, 23) Dicha diferencia puede deberse a la gran carga tumoral presente en nuestros pacientes. Estudios farmacocinéticos han demostrado que la concentración local del cisplatino es superior cuando es administrado por vía intra-arterial que por la vía intravenosa, demostrando que concentraciones mayores a 17 mcg/gr. se relacionan con necrosis mayor del 60% (29). Una de las estrategias para disminuir la resistencia de los tumores sólidos al cisplatino es lograr mayores

concentraciones intratumorales del fármaco, consiguiendo así mayor actividad antitumoral en el sitio del primario (31). La administración de altas dosis de cisplatino (150-200 mgm²dosis) produce una vida media mayor y concentraciones tres veces superiores a las alcanzadas con la administración de dosis menores (32). Estudios comparando la efectividad de la vía intravenosa contra la arterial, concluyeron que la eficacia del tratamiento a base de cisplatino se debía principalmente a la administración de dosis de 150 mg/m²/dosis con intervalo de dos semanas por cuatro cursos, una intensidad de dosis mínima de 600 mg/m²/dosis en seis semanas. (33)

La respuesta histopatológica alcanzada en este estudio por la vía intra-arterial es superior a la reportada por otros autores, aunque se trata de una serie de pocos pacientes. El protocolo T 10 que incluyó metotrexate a altas dosis, bleomicina, ciclofosfamida y actinomicina D alcanzó un 38% de buenos respondedores; en tanto que en el protocolo T 12 que combina metotrexate a altas dosis, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida y actinomicina D, se obtuvo necrosis mayor o igual al 90% en 44% de los pacientes (24). El Intergrupo Europeo para el Estudio del Osteosarcoma (EOI) reporta en un estudio aleatorizado 29.9% de buenas respuestas para pacientes tratados con adriamicina a 25 mgm²día x 3 días y cisplatino 100 mgm²dosis y 28.7% para los tratados con vincristina, metotrexate a altas dosis y adriamicina. (34) Un

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

estudio retrospectivo que incluyó varios esquemas de tratamiento que tenían en común la administración de ifosfamida a dosis total de 18 gr/m², reporta 67% de buenos respondedores, aunque es difícil compararlo con otros estudios, ya que éste incluyó pacientes con diferentes esquemas de tratamiento (35). Un reporte del Children's Cancer Group (CCG) que no incluyó cisplatino en el esquema neoadyuvante tuvo mayor porcentaje de necrosis (28%) a pesar de incluir otros fármacos como metotrexate a altas dosis, vincristina, bleomicina, ciclofosfamida y actinomicina D (36).

Ver tabla 2.

Tabla 2. Quimioterapia Neoadyuvante para Osteosarcoma

Institución/ Grupo	No. Pacientes	Quimioterapia Neoadyuvante	Pacientes con buena respuesta
HIM FG (1996-99)	9	CDDP IA+DOX	5/9-(55%)
EOI (1986-1991) (34)	137	CDDP IV+DOX	41/137-(29.9%)
	129	HDMTX+DOX+ VCR	37/129-(28.7%)
CCG (1983-86) (36)	206	HDMTX+VCR+ BCD	58/206-(28%)
EOI(1983-86) (41)	29	CDDP/DOX	12/29 (41%)
	37	HDMTX+DOX+ CDDP	8/37 (22%)
COOS-82 (42)	57	HDMTX+BCD	15/57 (26%)
	58	CDDP+DOX+ HDMTX	35/58 (60%)
MSKCC (1986-93) (24)	36	HDMTX+BCD	14/36 (38%)
	36	HDMTX+CDDP+ DOX+BCD	16/36 (44%)
CHILE (1983-87) (43)	29	CDDP IA	17/29 (59%)

Abrev: HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez; EOI: Intergrupo Europeo de Osteosarcoma; CCG: Children's Cancer Group.

COSS:Cooperative osteosarcoma study; MSKCC:Memorial Sloan Katering Cancer Center; CDDP: cisplatino; DOX: adriamicina; HDMTX: metotrexate altas dosis; VCR: vincristina; BCD: Bleomicina, actinomicina D, Ciclofosfamida; IA: intra-arterial; IV: intravenoso.

La administración de cisplatino por vía intra-arterial ofrece la ventaja de permitir mejor visualización de la vascularidad y manchado del tumor como marcador de respuesta al tratamiento. Se ha reportado que la rápida desaparición de la vascularidad del tumor está asociada con buena respuesta

histopatológica (37). De los dos pacientes que presentaron desaparición del 75% de la vascularidad después del primer ciclo de quimioterapia, en ambos se obtuvo buena respuesta histopatológica.

El tratamiento intra-arterial se asoció con mayor toxicidad. Un paciente presentó toxicidad renal que requirió de diálisis peritoneal, también se observó una mayor frecuencia de cardiotoxicidad (33% vs. 16%), y aunque la ototoxicidad fue mayor en el grupo intravenoso, no existió diferencia significativa (50% vs. 44%). No se presentó ningún evento de infección durante el tratamiento neoadyuvante. En este estudio todos los pacientes recibieron la quimioterapia en los intervalos programados y ningún paciente falleció por toxicidad aguda, a diferencia del estudio reportado por el grupo germano-austriaco con metotrexate a altas dosis, ciclofosfamida, bleomicina, actinomicina D y cisplatino donde todos los pacientes tuvieron retardo en la administración y hubo cinco muertes secundarias a toxicidad por quimioterapia (37). En un estudio japonés que incluyó la administración de cisplatino, adriamicina y metotrexate a altas dosis, el 36% de los pacientes recibieron menos del 80% de la dosis programada, lo que se relacionó con un menor porcentaje de supervivencia libre de enfermedad (25), por lo que la combinación cisplatino-adriamicina a las dosis aquí referidas, puede ser considerada segura.

La necrosis tumoral se ha considerado el “árbitro final de la capacidad citotóxica de la quimioterapia”, ya que la respuesta histológica a la terapia citotóxica es considerada como un factor pronóstico poderoso para la sobrevida libre de enfermedad (38) debido a que los pacientes con 100% de necrosis tienen una sobrevida libre de enfermedad a 5 años que va de 80 a 91% en pacientes, de 61 a 72% en aquellos con 90% a 99% de necrosis, mientras que aquellos pacientes con menos del 90% de necrosis, tienen una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 47% (39, 40). Todos los pacientes de este estudio que mostraron buena respuesta histológica, se encuentran vivos, en remisión al momento de escribir este reporte.

CONCLUSIONES:

Aunque no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre la administración intravenosa de cisplatino y la intra-arterial ($p > 0.05$), si se encontró diferencia clínica, ya que los pacientes con administración intravenosa obtuvieron un 16% de respuesta con 7 ciclos, por lo que se necesitó de quimioterapia adyuvante más complicada y con un mayor número de fármacos. Por el contrario, los pacientes con cisplatino por vía intra-arterial alcanzaron buena respuesta con una mediana de 4 ciclos, por lo que con menor tiempo de duración de la quimioterapia neoadyuvante se obtuvo mejor respuesta requiriendo menos quimioterapia adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in US children. J Pediatr 1975; 86:254.
2. Dahlin DC, Uni KK. Bone tumors: general aspects and data of 8542 cases. 4a. de. Springfield L: Charles C Thomas 1986.

CONCLUSIONES:

Aunque no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre la administración intravenosa de cisplatino y la intra-arterial ($p > 0.05$), sí se encontró diferencia clínica, ya que los pacientes con administración intravenosa obtuvieron un 16% de respuesta con 7 ciclos, por lo que se necesitó de quimioterapia adyuvante más complicada y con un mayor número de fármacos. Por el contrario, los pacientes con cisplatino por vía intra-arterial alcanzaron buena respuesta con una mediana de 4 ciclos, por lo que con menor tiempo de duración de la quimioterapia neoadyuvante se obtuvo mejor respuesta requiriendo menos quimioterapia adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in US children. J Pediatr 1975; 86;254.
2. Dahlin DC, Uni KK. Bone tumors: general aspects and data of 8542 cases. 4a. de. Springfield L: Charles C Thomas 1986.

3. Carter SK. The dilemma of adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Cancer Clin Trials* 3: 29-36, 1980.
4. Jaffe, N, Watts HG: Multidrug chemotherapy in primary treatment of osteosarcoma. An editorial commentary. *Jour Bon Join Surg*, 58 A;5:634-635, 1976.
5. Bramwell VHC: The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. *Sem in Oncology* 24(5): 561-571, 1997.
6. Jaffe N: Chemotherapy for malignant bone tumors. *Orthop Clin of North Am*. 20(3), 487-503, 1989.
7. Taylor WF, Ivins JC, Dahlin DC: Trends and variability in survival from osteosarcoma. *Mayo Clin Proc* 53: 695-700, 1978.
8. Rosen G, Murphy ML, Huvos A et al: Chemotherapy, en bloc resection and prosthesis bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 7:1-11, 1976.
9. Rosen G: Pre-operativa (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: A ten-year experience. *Orthopaedics* 8: 659-664, 1985.
10. Jaffe N, Frei E III, Traggis D, et al Weekly high-dose methotrexate-citrovorum factor in osteogenic sarcoma: presurgical treatment of primary tumor and of overt pulmonary metastases. *Cancer* 39: 45-50, 1997.
11. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 43: 2163-2177, 1979.
12. Rosen G, Caparros B, , Huvos AG, et al: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma. Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49, 1221-1230, 1982.
13. Bacci G, Picci C, Ruggieri P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 65: 2539-2553, 1990.

14. Jaffe N: Osteosarcoma. *Ped in Review* 12 (11): 333-343, 1991.
15. Shirkoda A, Jaffe N, Wallace S, et al: Computed tomography of osteosarcoma following intra-arterial chemotherapy. *AJR* 144: 95-99, 1985.
16. Chuang VP, Benjamin RS, Jaffe N, et al: Radiographic and angiographic changes of osteosarcoma following intra-arterial chemotherapy. *AJR* 139: 1065- 1069, 1982.
17. Carrasco CH: Angiography of Osteosarcoma. *Hematology Oncology Clinics of North America* 9:3: 627-632, 1995.
18. Kumpan W, Lechner G, Wittich GR, et al: The angiographic response of osteosarcoma following pre-operative chemotherapy. *Skeletal Radiol* 15: 96-102, 1986.
19. Lechner G, Salzer-Kuntschik M, Kumpan W, et al: Angiographic-pathologic comparison in osteosarcoma after presurgical chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 106 (sup) 51- 54, 1983.
20. Jaffe N, Raymond K, Ayala A, et al: Effect of cumulative courses of intraarterial Cis-diamminedichloroplatin-II on the primary tumor in osteosarcoma. *Cancer* 63 (1), 63-67, 1989.
21. Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, et al: Intraarterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group. *Clin Orthop* 270: 15-21, 1991.
22. 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* 3: 273-278, 1993.
23. Winkler K, Bielack S, Delling G, et al: Effect of intrarterial versus intravenous cisplatin in addition to sistemyc doxorubicin, high dose methotrexate and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86). *Cancer* 66: 1703-1710, 1990.
24. Meyers PA, Garlick R, Heller G, et al: Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 16 (7): 2452-2458, 1998.

25. Uchida A, Myoui A, Araki N, et al: Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients. *Cancer* 79: 411-415, 1997.
26. Raymond KA, Simms W, Ayala AG.:Osteosarcoma: specimen management following primary chemotherapy. *Hem/Oncology Clin of Nort Am* 9; 4: 841-868, 1995.
27. Gallegos S, Medina A, Martínez AB, et al: Osteosarcoma como segunda neoplasia de retinoblastoma. *Bol Med Hosp Inf Méx* 56 (8) 440-442, 1999.
28. Perry. *The Chemotherapy Source Book*. 2a. de. Williams/Wilkins 1447-1456, 1996.
29. Jaffe N., Raymond AK, Ayala A, et al. Analysis of the efficacy of intra-arterial cis-diamminedichloroplatinum-II and high-dose methotrexate with citrovorum factor rescue in the treatment of primary osteosarcoma. *Reg Cancer Treatment* 2: 157-163, 1989.
30. Jaffe N. *The clinical efficacy of intra-arterial and systemic chemotherapy in the treatment of osteosarcoma of children*. *J Orthop Sci* 1: 140- 147, 1996.
31. Los G, Muggia FM. Platinum resistance: experimental and clinical status. *Hem/Oncol Clinics of North Am* 8; 2: 411-429. 1994
32. Marshall JL, Andrews PA. Preclinical and clinical experience with cisplatin resistance. *Hem/Oncology Clin of Nort Am* 9; 2:415-429, 1995.
33. Jaffe N, Pearson P, Raymond K, et al: Pediatric osteosarcoma: twenty years experience with a Cis-diamminedichloroplatinum-II based regimen. 17th. Intl Cancer Congress, Brazil, 1435-1439, Ago, 1998.
34. 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* 350; 911-917, 1997.
35. Goldsby RE. Pappin AL. Pysher TJ, et al. Impact of neoadjuvant ifosfamide-based regimens on the clinical and histologic response of childhood osteosarcoma. *Int Jour Ped Hem/Oncol* 4, 143-149, 1990.

36. Provisor AJ, 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* 15: 76-84, 1997.
37. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative german/austrian study. *J Clin Oncol* 2: 617-624, 1984.
38. Carrasco CH, Charnsangavej C, Raymond AK, et al: Osteosarcoma: Angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 170: 839-842, 1989.
39. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al: Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 8: 1988-1997, 1990.
40. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al: 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* 16: 658-663, 1998.
41. Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R, et al: A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the european osteosarcoma intergroup. *J Clin Oncol* 10: 1579-1591, 1992.
42. Winkler K, Beron G, Dellng U, et al: Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *J Clin Oncol* 6: 329-337, 1988.
43. Quintana J, Beresi V, DelPozo H, et al: Intra-arterial cisplatin given prior to surgery in osteosarcoma: grade of necrosis and size of tumor as major prognostic factors. *Am J Ped Hem Oncol* 13: 269-273, 1991.