

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**UTILIDAD CLINICA DE LA RESONANCIA  
MAGNETICA CON GADOLINIO COMO  
INSTRUMENTO PARA EVALUAR LA  
RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE EN OSTEOSARCOMA  
REVISION DE LA LITERATURA**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE :  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:  
DR. SALVADOR TEJEDA TOVAR**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO**



**MÉXICO, D.F.**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UTILIDAD CLINICA DE LA RESONANCIA MAGNETICA CON  
GADOLINIO COMO INSTRUMENTO PARA EVALUAR LA  
RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN  
OSTEOSARCOMA  
REVISION DE LA LITERATURA



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

*[Handwritten signature]*

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE  
PRE Y POSGRADO

*[Handwritten signature]*

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA  
Y ASESOR DE TESIS

*[Handwritten signature]*

SUBDIVISION DE ENSEÑANZA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## AGRADECIMIENTOS

*“Cuando bebas agua,  
Recuerda la fuente”.*  
*Proverbio chino*

### A DIOS

Por todo

### A MIS PADRES

*Salvador Tejeda Vargas y Elvia Tovar Gómez* por darme la vida y guiarme hacia el camino del estudio y superación diaria, reciban este presente como un homenaje a su amor y dedicación.

### A MIS HERMANOS

*José, Verónica y Arturo Tejeda Tovar* por estar siempre conmigo, por su amor y cariño siempre recibido.

### A MI ESPOSA

*Elvira Gómez Jiménez* por su amor, entrega, apoyo incondicional y por llenar de felicidad mi vida.

### A MI HIJO

*Salvador Tejeda Gómez* que sin saberlo se ha convertido en el motivo más grande para seguir adelante

### A MI TUTOR DE TESIS

*Dra. Araceli Castellanos Toledo* por su paciencia y dedicación en la dirección de esta tesis.

## A MI ALMA MATER

El instituto Nacional de Pediatría quien me cobijo y me permitió realizar mi entrenamiento como pediatra.

A mis compañeros de la generación 2000 – 2003 de Pediatría medica quienes en todo momento compartieron conmigo alegrías y tristezas, en especial a la *Dra. Ericka Flores Vicario* y al *Dr. Froylan Eduardo Hernández Lara González*.

## A TODOS MIS AMIGOS

Que han sido participes y cómplices de mi historia siéndome imposible nombrar a todos ellos.

## A TODOS MIS PEQUEÑOS PACIENTES

## “UTILIDAD CLINICA DE LA RESONANCIA MAGNETICA CON GADOLINIO COMO INSTRUMENTO PARA EVALUAR LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN OSTEOSARCOMA”

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente en la niñez.<sup>1, 2, 4</sup> Al momento del diagnóstico el 80% de los pacientes presentan metástasis pulmonares.<sup>1, 2</sup> Con la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de estos tumores la sobrevida que anteriormente era de un 10%, actualmente se ha elevado a un 80%.<sup>2</sup> Los avances en el tratamiento de este tumor ha mejorado la sobrevida así como la calidad de vida de los pacientes. Actualmente es incluso posible el salvamento de la extremidad afectada aún con la presencia de metastasis pulmonares al diagnóstico.<sup>1, 2</sup>

Todos estos avances se han realizado a lo largo de 25 años aproximadamente llegando a la conclusión al momento que lo ideal es la quimioterapia neoadyuvante que tiene como objetivo disminuir el volumen tumoral con el fin de facilitar la resección del tumor en bloque y valorar la quimiosensibilidad del tumor.<sup>3, 5, 6, 7, 10, 15</sup>

Se ha visto la necesidad de valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante previo a la cirugía para realizar una apreciación objetiva del grado de necrosis y así ofrecer a los pacientes el mejor esquema de

quimioterapia y la mejor opción quirúrgica, sea salvamento de extremidad o amputación de la extremidad.<sup>3, 5, 6, 7, 10, 15</sup>

La respuesta del tumor a la quimioterapia se puede valorar clínicamente con datos tan subjetivos como son la disminución del grado de dolor así como la disminución de la masa tumoral. Existen varios estudios de gabinete como son los rayos X y la tomografía computada que permiten valorar la efectividad de la quimioterapia midiendo el tamaño del tumor y estimando de una manera subjetiva el grado de necrosis.<sup>7,11, 12, 13,14</sup> Todos estos métodos han mostrado ser poco sensibles. Se describe que la angiografía intra-arterial se ha usado en pacientes con osteosarcoma y con Sarcoma de Ewing. Sin embargo este es un procedimiento invasivo que requiere de un cateterismo y puede tener complicaciones como hematomas o disecciones arteriales.<sup>10, 12, 13</sup> También se ha utilizado la biopsia ósea prequirúrgica que además de ser un procedimiento invasivo, no tiene una sensibilidad alta ya que la necrosis del tumor no es homogénea lo que conlleva el riesgo de falsos resultados. Por estas razones usualmente la eficacia de la quimioterapia se valora analizando el grado de necrosis en la pieza quirúrgica resecada.<sup>15</sup>

Existen varias clasificaciones para describir el efecto de la quimioterapia a nivel histológico. En 1979, Rosen y Huvos describen unos criterios de respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante (Tabla 1).

Tabla 1, Criterios de Rosen.<sup>1, 15</sup>

1. Efecto mínimo o no aparente.
2. Algunas áreas muestran tumor viable pero existe también material acelular, osteoide, necrótico y/o fibrótico.
3. Predominan las áreas con cambios atribuibles a la quimioterapia con algunos focos de tumor viable.
4. No existen evidencias de tumor viable.

En 1991 Huvos modifica estos criterios en base a la respuesta del tumor (Tabla 2)<sup>15</sup>

Tabla 2. Criterios de Rosen modificados

1. Nula o mínima
2. Necrosis extensa con más del 10% de tumor viable.
3. Necrosis extensa con menos del 10% de tumor viable
4. Necrosis completa

#### **Estudios de gabinete utilizados para evaluación de la respuesta:**

Existen instrumentos que se han utilizados para valorar indirectamente la respuesta a la quimioterapia como son la placa simple, la tomografía computada y la resonancia magnética.<sup>6</sup>

Está descrito que la resonancia magnética es superior a todos los métodos mencionados previamente ya que permite realizar una adecuada valoración del grado de necrosis y por lo tanto a la resecabilidad principalmente en el salvamento de extremidad.<sup>6,9</sup>

### **La Resonancia Magnética como instrumento de evaluación de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante**

El primer estudio se realizó en Holanda entre 1987 y 1989 analizando 10 pacientes con osteosarcoma de extremidad entre 10 y 28 años sin metástasis a distancia.<sup>3</sup> Todos tenían el tumor en un sitio anatómico donde la resección y/o reconstrucción era posible. Todos recibieron quimioterapia neoadyuvante con cuatro cursos de metotrexate a 12 gr/m<sup>2</sup>. En dos casos por retraso en la fabricación de la prótesis de administró bleomicina (15gr/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) y dactinomicina (600mg/m<sup>2</sup>). A todos se les realizó una tomografía computada así como una resonancia magnética obteniendo imágenes en T1 y T2 antes y después de la neoadyuvancia. Se valoró la respuesta de acuerdo a los criterios de Rosen. Posterior a la quimioterapia se realizó o resección tumoral con colocación de endoprótesis o amputación de la

extremidad. De los 10 casos, 7 tuvieron una reacción limitada a la quimioterapia. La resonancia pudo mostrar cambios desde tamaño tumoral hasta necrosis parcial de tumor. En los 7 casos en que hubo respuesta a la quimioterapia, esta se pudo apreciar con la resonancia magnética. En todos los casos la resonancia magnética fue superior a la tomografía computada. La necrosis tumoral se puede valorar con una hiperintensidad en T2. La vasculatura tumoral se puede demostrar sin necesidad de inyectar medio de contraste. El problema de este estudio es que solo presenta casos con respuesta parcial a la quimioterapia por lo que queda pendiente más investigación en casos de respuesta moderada o buena.

En 1990, Erlemann realiza un estudio donde concluye que las imágenes hipointensas en T1 estáticas contrastadas con gadopentetato-dimeglunine muestran las áreas de tejido necrótico o no viable.<sup>5</sup> El defecto de este estudio fue que los tejidos reactivos no malignos podían mostrar la misma imagen. Por esta razón el mismo autor propone posteriormente el uso de curvas-intensidad en las cuales se muestra que las zonas no viables de tumor tienen un aumento en la intensidad de la imagen (mas de 30% por minuto) con el uso de gadopentetato-dimeglunine.<sup>5</sup>

En 1992, Barry y colaboradores realizan un estudio que incluyó a los sarcomas musculoesqueléticos.<sup>7</sup> Se describen en este estudio 20 pacientes (12 con osteosarcoma, 4 con sarcoma de Ewing, 3 con rabdomiosarcoma y uno con sarcoma sinovial). Refiriéndonos a los osteosarcomas, estos

recibieron dos cursos con ifosfamida posterior a los cuales se realizaba una evaluación y después tres dosis semanales con dosis altas de metotrexate seguidas de una segunda evaluación en la semana 13. 4 pacientes fueron sometidos a amputación después de los dos cursos de ifosfamida por progresión tumoral. A todos se les realizó una resonancia magnética estática y otra dinámica con gadopentetato-dimeglunine. Se realizó la observación de las áreas de necrosis en las imágenes por un solo observador. El grado de respuesta se valoró de acuerdo a los cambios en el tamaño del tumor. Se determinó en base a la dimensión máxima del componente de tejidos blandos perpendicular a la corteza del hueso involucrado. Los márgenes del tumor se establecen por un cambio abrupto en el contraste con los sitios de edema. Los criterios de respuesta fueron los siguientes:

Enfermedad progresiva: aumento en la masa de tejidos blandos.

No respuesta: reducción del 0 al 50% del componente de tejidos blandos.

Respuesta parcial: más del 50% de respuesta.

Respuesta completa: desaparición del componente de tejidos blandos.

11 osteosarcomas tuvieron criterios histológicos para valorar respuesta. 5 no tuvieron respuesta. De los otros 6 existió correlación entre la resonancia magnética y la valoración histológica. La imagen con gadopentetato-dimeglunine es mejor que la imagen estática. En este trabajo se propone

que una valoración a la mitad de la neoadyuvancia puede ser útil para establecer diferentes esquemas de quimioterapia.<sup>7</sup>

En 1993, Hanna y colaboradores proponen una técnica de mapeo con resonancia magnética dinámica de píxel por píxel. Se probó en 9 pacientes con osteosarcoma. El resultado mostró una alta correlación entre el mapeo histológico y la imagen por resonancia magnética.

En 1995, Reddick y colaboradores realizan un estudio en el cual evalúan la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante con resonancia magnética dinámica usando medio de contraste.<sup>8</sup> Se estudiaron 19 casos de pacientes con osteosarcoma concluyendo que la distribución del medio de contraste en el tumor es un indicador de la perfusión y podría ser usado para valorar la difusión de la quimioterapia.<sup>8</sup>

En 1996, Lang y colaboradores proponen a la angioresonancia como un método para monitorizar la neovasculatura como indicador de la respuesta a la quimioterapia en osteosarcoma y sarcoma de Ewing.<sup>10</sup> Se incluyeron a 7 pacientes con osteosarcoma a los cuales se les realizó una resonancia magnética y una angioresonancia antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. Los criterios de respuesta por resonancia magnética fueron cambios en la intensidad del tumor, desarrollo o no de necrosis en el área central del tumor y la reducción del tamaño del tumor. La angioresonancia permitió valorar la presencia de neovasculatura observándose como vasos de calibre irregular, con un curso distorsionado y

angulaciones abruptas. Este estudio permite valorar la vasculatura in vivo pudiéndose correlacionar con la agresividad del tumor y la presencia o ausencia de metástasis. De los 7 osteosarcomas 6 tuvieron mas de 90% de necrosis histológica. La angioresonancia mostró disminución franca de la vasculatura. No se mencionan los resultados de la resonancia magnética convencional.<sup>10</sup>

En 1998, Spina y colaboradores describen los hallazgos radiológicos en pacientes con osteosarcomas concluyendo que la resonancia magnética tiene un papel fundamental para monitorizar la respuesta a la quimioterapia y para detectar recidivas tumorales.<sup>12</sup> Concluyen también que el administrar un medio de contraste paramagnético permite realizar un mapeo preciso de cualquier actividad tumoral residual posterior a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>12</sup>

Finalmente en el 2001, Reddick y colaboradores publican un trabajo en el cual proponen que la imagen por resonancia magnética dinámica es un factor pronóstico adicional en osteosarcoma y un factor predictivo positivo de sobrevida libre de enfermedad.<sup>8</sup> Se evaluaron 31 pacientes con osteosarcoma no metastásico los cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante. Se evaluó el contraste establecido entre la imagen dada por el plasma y la imagen dada por el espacio líquido del espacio extracelular y extravascular del tumor. Aunque el grado de necrosis por histología no fue significativo en cuanto al pronóstico, si se pudo determinar que la

resonancia magnética dinámica establece contrastes regionales en el tumor que junto con el tamaño del tumor puede detectar a los pacientes de más alto riesgo de recurrencia.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

Hasta el momento se desconoce en nuestra población la validez de la RM como instrumento para evaluar la respuesta a la quimioterapia.

En algunos pacientes con osteosarcoma, la valoración histológica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se realiza después de la resección quirúrgica. El determinar previo a la cirugía el grado de respuesta a la quimioterapia ayudaría a tomar mejores decisiones en cuanto a la quimioterapia adyuvante y el tratamiento quirúrgico definitivo.

El establecer más factores para medir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante permitirá facilitar definir grupos de alto riesgo y en ellos intensificar la quimioterapia.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Pizzo PA, Poplack DG et al. Principles and practice of pediatric Oncology, Osteosarcoma. 3rd. Ed. Lippincott – Raven, Philadelphia – New York 1997. p. 889 – 920.
2. Andrassy RJ, et al. Pediatric Surgical Oncology, Osteosarcoma and Other Bone Tumors. 1st ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998 p. 419-25.
3. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyart EL, Oosterhuis JW et al. Magnetic resonance imaging (MRI) in evaluating in vivo response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcomas of the extremities. European Journal of Surgical Oncology 1989, 15: 424-430.
4. Dahlin DC. Osteosarcoma of bone and a consideration of prognosis variables. Cancer treatment report Vol 62 No 2 Feb 1978: 189-192.
5. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A et al. Response of osteosarcoma and Ewing Sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR Imaging and Skeletal Scintigraphy. Radiology 1990; 175: 791-796.
6. Lang P, Grampp S, Vanlensieck M et al Primary Bone Tumors: Value of MR angiography for preoperative planning and monitoring response to chemotherapy. AJR 1995; 165:135-142.

7. Fletcher BD, Hanna SL, Fairclough DL et al. Pediatric musculoskeletal tumors: Use of dynamic, contrast enhance MR Imaging to monitor response to chemotherapy. *Radiology* 1992: 243-248.
8. Reddick WE, Wang S, Xiong X et al. Dynamic Magnetic Resonance Imaging of Regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma. *Cancer* Vol 91 No 12: 2230-2237.
9. Lang P, Honda G, Roberts T et al. Muscoloeskeletal neoplasm: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MR Images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. *Radiology* 1995; 197: 831-839.
10. Lang P, Vahlensieck M, Matthay K et al. Monitoring neovascularity as an indicator of response to chemotherapy in osteogenic and Ewing Sarcoma using magnetic resonance angiography. *Med and Pediatric Oncol* 26: 329-333.
11. Lang P, Wendland P, Saeed M et al. Osteogenic Sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1998: 227-235.
12. Jaovisidha S, Subhadranadhu T, Siriwongpairat P et al. An integrated approach to the evaluation of ossoeos tumors. *Orthopedic Clin of North America*. Vol 29, No 1 Jan 1998

13. Hoffer F, Nikanorov A, Reddick W et al. Accuracy of MR imaging for detecting epiphyseal extension of osteosarcoma. *Pediatr Radiol* 2000, 30: 289-298.
14. Carrasco HC, Charnsangavej C, Raymond AK et al. Osteosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1989; 170: 839-842.
15. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106(suppl):55.