

# Utilidad de la resonancia magnética en osteosarcoma

## *Magnetic resonance imaging utility in osteosarcoma*

Miguel Ángel Palomo-Colli,<sup>1</sup> Araceli Castellanos-Toledo,<sup>2</sup> Humberto Peña-del Castillo,<sup>3</sup> Luis Enrique Juárez-Villegas,<sup>1</sup> Marta Zapata-Tarrés.<sup>1</sup>

### ▷ RESUMEN

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo más frecuente en pediatría. A pesar del desarrollo de la tecnología no existen factores pronósticos en la actualidad como en otras neoplasias, que permitan tomar decisiones y estratificar a los pacientes al diagnóstico. La necrosis del tumor con la quimioterapia es uno de los factores con mayor importancia, por lo que se ha intentado buscar una herramienta que permita predecir esta necrosis antes de la cirugía. La resonancia magnética es un método valioso para la estimación del porcentaje de necrosis como respuesta al tratamiento y el pronóstico en los pacientes con sarcomas óseos, a los cuales se les administra quimioterapia neoadyuvante. La realización de estudios que tomen en cuenta esta herramienta diagnóstica nos permitirá tener datos válidos y extrapolables, que nos ayuden a tratar a estos pacientes que continúan teniendo un pronóstico no tan favorable.

**Palabras clave:** Osteosarcoma, resonancia magnética, México.

### ▷ ABSTRACT

*Osteosarcoma (OS) is the most frequent malignant bone tumor in children. Although technologic development, there are no prognostic factors, as in other neoplasms, that help to take decisions and classify patients at diagnosis. Actually, tumor necrosis after chemotherapy is the most important prognostic factor. This is why studies focus on a diagnostic instrument that allows predicting this necrosis before surgery. Magnetic resonance imaging is a valuable method for necrosis assesment as a chemotherapy response before surgery. We need research which consider this diagnostic instrument in order to have valid and extrapolable information to treat these patients who have a non favorable prognosis.*

**Keywords:** Osteosarcoma, magnetic resonance imaging, Mexico.

1 Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México D.F., México.

2 Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría. México D.F., México.

3 Médico de Servicio Social, Universidad de Sonora. Sonora, México.

*Correspondencia:* Dra. Marta Zapata Tarrés, Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720. México D.F., México. Teléfono: 5228 9917, ext. 2123. Celular: (044) 555418 4099. *Correo electrónico:* magazapata@yahoo.com

## ▷ ANTECEDENTES

El osteosarcoma (OS) es la neoplasia maligna primaria de hueso más frecuente en la niñez y adolescencia, caracterizada por la formación de osteoide inmaduro.<sup>1</sup> Los avances en el tratamiento de este tumor han mejorado la supervivencia, así como la calidad de vida de los pacientes. Con la introducción de la quimioterapia en el tratamiento, la supervivencia que era de menos del 20%, actualmente se ha elevado alcanzando una supervivencia global (SG) a cinco años del 60% o más.<sup>2</sup> Es incluso posible el salvamento de la extremidad afectada aún con la presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico.<sup>1</sup> La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se ha identificado como un fuerte predictor de supervivencia en OS. Existen varias clasificaciones para describir el efecto de la quimioterapia a nivel histológico en el tumor. Una de ellas es la descrita por Rosen y Huvos en 1979, donde establecen criterios de respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante (**Tabla 1**). En 1991, Huvos modifica estos criterios.

Se ha asociado la necrosis tumoral posquimioterapia mayor del 90% con tasas de supervivencia mayores. Esto demuestra la necesidad de valorar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, previo a la cirugía para realizar una apreciación objetiva del grado de la necrosis. Con esto se puede ofrecer a los pacientes el mejor esquema de quimioterapia y la mejor opción quirúrgica, sea salvamento de la extremidad o amputación.<sup>3</sup>

La investigación que se ha realizado a lo largo de 30 años ha concluido que lo ideal es administrar quimioterapia neoadyuvante para disminuir el volumen tumoral, con el fin de facilitar la resección del tumor en bloque y valorar la quimiosensibilidad del tumor *in vivo*.

La respuesta del tumor a la quimioterapia preoperatoria 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 que permiten valorar la respuesta a la quimioterapia (rayos X y tomografía computarizada), midiendo el tamaño del tumor y estimando de manera subjetiva el grado de necrosis.

Asimismo, se describe la angiografía intraarterial que se ha usado en pacientes con OS y sarcoma de Ewing. Este es un procedimiento invasivo que requiere de un cateterismo, por lo que puede tener complicaciones como hematomas o disecciones arteriales.<sup>3</sup> También se ha usado la biopsia ósea prequirúrgica, que además de ser un procedimiento invasivo no tiene una sensibilidad alta, debido a que la necrosis del tumor no es homogénea lo que conlleva el riesgo de resultados falsos negativos.<sup>4</sup>

Todos estos métodos muestran pobre correlación con la respuesta histológica, continuando como estándar

**Tabla 1.**

Grados histológicos del efecto de la quimioterapia preoperatoria en osteosarcoma.<sup>1</sup>

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

de oro el estudio histopatológico. Por todo esto, resulta importante tener un método de imagen no invasivo que correlacione con el estudio histopatológico para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante antes de ser sometidos a resección quirúrgica. 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 su distribución. Esto permite de manera no invasiva evaluar la efectividad de la quimioterapia y hacer una valoración quirúrgica con más elementos.

## ▷ LA RESONANCIA MAGNÉTICA COMO INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El primer estudio de resonancia magnética en pacientes con OS se realizó en Holanda entre 1987 y 1989, analizando 10 pacientes con OS de extremidad entre 10 y 28 años, sin metástasis a distancia. Todos tenían el tumor en un sitio anatómico donde la resección y/o reconstrucción era posible. Todos recibieron quimioterapia neoadyuvante con cuatro ciclos de metotrexate a 12 g/m<sup>2</sup>. En dos casos por retraso en la fabricación de la prótesis se administró bleomicina (15 g/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>SC) y actinomicina-D (600 mg/m<sup>2</sup>). Se les realizó una tomografía computada así como 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. Posteriormente a la quimioterapia, se realizó resección tumoral con colocación de endoprótesis o amputación de la extremidad. De los 10 casos, siete tuvieron una reacción limitada a la quimioterapia. La resonancia magnética mostró cambios desde el tamaño tumoral hasta necrosis parcial del tumor. En los siete casos en que hubo respuesta a la quimioterapia, ésta se pudo apreciar en 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 sólo presenta casos con respuesta parcial a la quimioterapia, por lo que queda pendiente más investigación en casos de respuesta moderada a buena.<sup>5</sup>

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. 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>6</sup> En 1992, Barry realiza un estudio que incluyó a los sarcomas músculo esqueléticos. Se describen en este estudio 20 pacientes (12 con OS, cuatro con sarcoma de Ewing, tres con rhabdomyosarcoma y uno con sarcoma sinovial). Refiriéndonos a los OS, éstos recibieron dos ciclos con ifosfamida posterior a los cuales se realizaba una evaluación; después de tres dosis semanales con altas dosis de metotrexate, seguía una segunda evaluación en la semana 13. Cuatro pacientes fueron 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. Las definiciones operacionales de respuesta fueron las siguientes:

- Enfermedad progresiva: aumento en la masa de tejidos blandos.
- No respuesta: reducción del 0% a 50% del componente de tejidos blandos.
- Respuesta parcial: más del 50% de respuesta.
- Respuesta completa: desaparición del componente de tejidos blandos.

Once OS tuvieron criterios histológicos para valorar respuesta; cinco no tuvieron respuesta. De los otros seis, existió correlación entre la resonancia magnética y la valoración histológica. Se establece que 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 valorar cambios en los esquemas de quimioterapia.<sup>7</sup> En 1993,

Hanna y colaboradores proponen una técnica de mapeo con resonancia magnética dinámica de pixel por pixel. Se probó en nueve pacientes con OS. El resultado mostró una alta correlación entre el mapeo histológico y la imagen por resonancia magnética.

En 1995, Reddick realiza un estudio en el cual evalúan la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante con resonancia magnética dinámica usando medio de contraste. Se estudiaron 19 casos de pacientes con OS 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.

En 1996, Lang propone a la angiorresonancia como un método para monitorizar la neovasculatura como indicador de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en OS y sarcoma de Ewing. Se incluyeron a siete pacientes con OS a los cuales se les realizó una resonancia magnética, y una angiorresonancia 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 del área central del tumor y reducción del tamaño del tumor. La angiorresonancia 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 siete OS, seis tuvieron más de 90% de necrosis histológica. La angiorresonancia mostró disminución franca de la vasculatura. No se mencionan los resultados de la resonancia magnética convencional.<sup>8</sup>

Reddick propone que la imagen por resonancia magnética dinámica es un factor pronóstico adicional en OS, y un factor predictivo positivo de supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se evaluaron 31 pacientes con OS no metastásico, los cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante. Se evaluaron 31 pacientes con OS 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>9</sup>

En el 2001, Torricelli realiza un estudio en el cual se incluyeron 24 pacientes adultos con OS tratados con quimioterapia neoadyuvante. Se les realizó una

resonancia magnética con una proyección denominada “sustracción angiográfica”. Esta técnica permitió detectar tejido maligno pero también áreas de flogosis, tejido de granulación. Esta técnica tuvo una precisión del 79% con una especificidad del 37%, sensibilidad del 100%, valor predictivo positivo del 76% y valor predictivo negativo del 100%. Esta técnica parece útil para valorar la respuesta del OS a la quimioterapia y detectar tejido maligno viable.<sup>10</sup>

En el año 2003, Dyke realizó un estudio con 29 pacientes entre seis y 35 años con diagnóstico de OS (n=19) y sarcoma de Ewing (n=10). En el caso de OS, fueron sometidos a ocho semanas con altas dosis de metotrexate, cisplatino y doxorrobucina como neoadyuvancia; posteriormente obtuvo imágenes de resonancia magnética dinámica contrastada con gadopentetate-dimeglumine (DC-RMI), analizando a base de dos modelos ya descritos anteriormente; uno de curva de tiempo e intensidad y otro modelo farmacocinético (difusión del medio de contraste entre el plasma y la lesión, así como el tiempo de su eliminación). El valor predictivo positivo representa la fracción de determinados pacientes respondedores con la DC-RMI, que están confirmados con examen patológico. A la inversa, el valor predictivo negativo representa la fracción de pacientes determinados como no respondedores con la DC-RMI que están confirmados, como tal, con examen patológico. De los 29 pacientes en el presente estudio, 14 (48%) tenían grado III o IV de la respuesta, tomados como buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. El valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fue de 0.71 y 0.83. Encontrando que los valores predictivos positivo y negativo fueron de 0.80 y 0.86, respectivamente, en el caso de la relación transferencia de medio de contraste entre el plasma y la lesión para valorar la buena respuesta a la neoadyuvancia. Describiendo a la DC-RMI como un estudio no invasivo que puede ser muy útil para la evaluación de la respuesta del tumor a la quimioterapia y patrones clínicamente relevantes, por lo cual debe seguir siendo un método atractivo para futuras investigaciones.<sup>11</sup>

En el 2006, Uhl describe los resultados preliminares de la evaluación de la necrosis de OS en adultos a través de la resonancia magnética. Utiliza un coeficiente de difusión para tratar de correlacionarlo con el tejido encontrado anatómicamente. En este estudio se concluye que existe una correlación entre el coeficiente y el grado de necrosis.<sup>12,13</sup>

Hayashida en el 2006 encuentra resultados similares al estudio anterior. En este estudio se incluyen 18 tumores óseos, incluyendo OS y sarcomas de Ewing. El objetivo era evaluar si la resonancia magnética permitía

diferenciar si el tejido con necrosis superior e inferior al 90%, lo cual se confirmó.<sup>14</sup>

En el 2009 se publica un consenso del *National Cancer Institute*, en el cual se acepta que la difusión por resonancia magnética es un elemento útil como biomarcador en cáncer, sin embargo, existen pocos estudios bien diseñados metodológicamente.<sup>15</sup>

En 2009, Cheon realizó un estudio con 70 pacientes diagnosticados con OS primario buscando un modelo de predicción entre la respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria y tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética, sin reportar las mediciones. Todos los pacientes fueron sometidos a dos ciclos de quimioterapia preoperatoria, a base de altas dosis de metotrexate, adriamicina y cisplatina.<sup>16</sup>

En 2011, Jyoti Bajpai estudia el papel de la resonancia magnética en OS para predecir la respuesta a la quimioterapia. Se incluyeron 31 pacientes con OS con edad promedio de 17 años (cinco a 66 años). El 90% fue OS osteoblástico. A todos se les realizó una DC-RMI con gadopentetate-dimeglumine previo al inicio de la quimioterapia neoadyuvante; esta consistió en tres ciclos de cisplatino y doxorrobucina. Todos los pacientes fueron enviados a seguimiento con DC-RMI a las tres o cuatro semanas posteriores al tercer ciclo de quimioterapia. El estudio reportó que sólo el 32% (10 pacientes) fueron buenos respondedores, basados en la clasificación de Rosen. En este estudio, la imagen de resonancia magnética se consideró útil para predecir la necrosis histológica; el cambio en el volumen tumoral después de la quimioterapia no mostró una correlación. Es importante remarcar que una importante limitante del estudio fue el bajo porcentaje de pacientes con buena respuesta a la neoadyuvancia (32%) asegurado por histopatología, por lo cual es importante continuar realizando investigaciones con mayor población y con todo el espectro de la enfermedad.<sup>17</sup>

Guo en 2011 publica un estudio donde estudia el valor de la DC-RMI como factor pronóstico para sobrevida en pacientes pediátricos con OS. Para esto, se evaluó la imagen del tumor por DC-MRI a las semanas cero (antes del inicio del tratamiento), semana nueve y semana 12 (resección quirúrgica tumoral) en 69 pacientes con OS primario no metastásico. Se encontraron tres de los ocho parámetros incluidos en el estudio de la DC-MRI referentes a la cinética del medio de contraste (K<sub>trans</sub>, K<sub>ep</sub>, V<sub>p</sub>), con asociaciones estadísticamente significativas con la respuesta histológica (necrosis tumoral mayor del 90%), dentro de las DC-MRI realizadas en la semana nueve. Éstas a su vez no van relacionadas con la tasa de SG, ni supervivencia.<sup>18</sup>

## ▷ CONCLUSIÓN

Se espera que los avances adicionales en la tecnología de la resonancia magnética y otros indicadores, proporcionarán una oportunidad para mejorar el valor pronóstico de este estudio para mejorar la calidad en la atención al paciente.

La resonancia magnética será un método valioso para la estimación del porcentaje de necrosis como respuesta al tratamiento y el pronóstico en los pacientes con sarcomas óseos, a los cuales se les administrará quimioterapia neoadyuvante. La captación y difusión del contraste puede ser utilizada como parámetros que puede proporcionar información para el cirujano, indicando los márgenes quirúrgicos tumorales específicos.

La evaluación patológica de la necrosis definitiva se puede realizar sólo una vez después de la cirugía, y normalmente se lleva a cabo sólo después de la administración de quimioterapia preoperatoria. La resonancia magnética como prueba no invasiva y no destructiva se puede usar en la neoadyuvancia, y como seguimiento durante todo el tratamiento para evaluar la viabilidad del tumor. Esto puede permitir la identificación temprana de aquellos pacientes con porcentajes de necrosis tumoral no favorables o no respondedores a la quimioterapia, dando la oportunidad de realizar cambios en el tipo de tratamiento o la intensidad. La resonancia magnética se considera un estudio no invasivo con gran capacidad de demostrar patrones clínicos importantes, lo que hace de este un método atractivo para futuras investigaciones.

## REFERENCIAS

- Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106:55-67.
- Kim HJ, Chalmers PN, Morris CD. Pediatric Osteogenic Sarcoma. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:61-66.
- Winkler K, Beron G, Delling G. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS 82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6:329-337.
- Carrasco CH, Charnsangavej C, Raymond K, et al. Osteosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1989;170:839-842.
- Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyart E, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) in evaluation in vivo response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncology* 1989;15:424-430.
- 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.
- Barry D, Fletcher MD, Soheil L, et al. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy. *Radiology* 1992;184:243-248.
- 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. *Medical and pediatric oncology* 1996;26:329-333.
- Reddick W, Wang S, Xiong X. Dynamic magnetic resonance imaging of regional contrast Access as an additional prognostic factor in pediatric Osteosarcoma. *Cancer* 2001;91:2230-2237.
- Torricelli P, Montanari N. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging subtraction in evaluating osteosarcoma response to chemotherapy. *Radio Med* 2001;101(3):145-151.
- Dyke JP. Osteogenic and Ewing Sarcomas. Estimation of Necrotic Fraction during Induction Chemotherapy with Dynamic Contrast- enhanced MR Imaging. *Radiology* 2003;228:271-278.
- Uhl M, Saueressig U, Koehler G. Evaluation of tumour necrosis Turing chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas. *Pediatr Radiol* 2006;36(12):1306-1311.
- Uhl M, Saueressig U, van Buijen M. Osteosarcoma: preliminary results of in vivo assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2006;41(8):618-623.
- Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K. Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. *Eur Radiol* 2006;16:2637-2643.
- Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11(2):102-125.
- Cheon GJ, Kim MS. Prediction Model of Chemotherapy Response in Osteosarcoma by 18F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009;50:1435-1440.
- Bajpai J, Gannagatti S. Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis. *Pediatric Radiology* 2011;41:441-450.
- Guo J, Reddick WE. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Factor in Predicting Event-Free and Overall Survival in Pediatric Patients With Osteosarcoma. *Cancer* 2012;118(15):3776-3785.