

Artículo original

Tratamiento adyuvante con fenol en tumores óseos benignos agresivos y malignos de bajo grado en pacientes con esqueleto inmaduro

Vaquerizo V,* Abril JC,** Ramírez A,** Montes E*

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, España

RESUMEN. Introducción: El tratamiento quirúrgico de los tumores óseos benignos agresivos se basa en la resección intralesional asociada al uso de un tratamiento adyuvante local que evite la recidiva local. El objetivo de nuestro estudio es valorar la efectividad del tratamiento adyuvante con fenol en tumores óseos benignos, agresivos y malignos de bajo grado en pacientes inmaduros. **Material y métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo de 37 pacientes, 13 niñas y 24 niños, con tumores óseos que fueron tratados mediante curetaje y la aplicación de fenol intralesional entre Enero de 1989 y Enero de 2006. El presente estudio incluía 35 tumores benignos grado III según la clasificación de Campanacci y 2 malignos de bajo grado, grado IA según Enneking. **Resultados:** El seguimiento mínimo fue de 5 años. La tasa local de recidiva fue de 13.5%. La edad media en el momento de la cirugía fue de 10.7 años (DS $\pm$ 4.4). El seguimiento medio de los pacientes fue de 104.9 meses (DS $\pm$ 41.9). El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva fue de 18.8 meses (DS $\pm$ 11.81). El 18.9% de los pacientes desarrollaron complicaciones durante el seguimiento. La calificación de la MSTS fue de 28.7 puntos (DS $\pm$ 1.7). **Discusión:** El tratamiento de los tumores óseos mediante la aplicación de fenol presenta una tasa de recidivas baja y un pequeño porcentaje de complicaciones, por lo que está indicado en el manejo de los tumores óseos agresivos localmente.

Palabras clave: fenol, neoplasias óseas, niños.

ABSTRACT. Introduction: The surgical treatment of aggressive benign bone tumors is based on intralesional resection associated with local adjuvant treatment to avoid local relapses. The purpose of this study is to assess the effectiveness of adjuvant treatment with phenol in aggressive, low grade, malignant and benign bone tumors in young patients. **Material and methods:** We conducted a descriptive retrospective study of 37 patients, 13 girls and 24 boys, with bone tumors. They were treated with curettage and intralesional phenol between January 1989 and January 2006. The study included 35 Campanacci grade III benign tumors and 2 low grade malignant tumors, Enneking IA. **Results:** Minimum follow-up was 5 years. The local relapse rate was 13.5%. Mean age at the time of surgery was 10.7 years (SD $\pm$ 4.4). Mean patient follow-up was 104.9 months (SD $\pm$ 41.9). Mean time between surgery and relapse was 18.8 months (SD $\pm$ 11.81). Complications during the follow-up period occurred in 18.9% of the patients. The MSTS score was 28.7 points (SD $\pm$ 1.7). **Discussion:** The treatment of bone tumors with phenol shows low relapse and complication rates, so it is indicated for the management of locally aggressive bone tumors.

Key words: phenol, bone neoplasm, child.

Nivel de evidencia: IV (Act Ortop Mex, 2012)

* Hospital Universitario Príncipe de Asturias, España.

** Hospital Universitario Niño Jesús, España.

Dirección para correspondencia:

Víctor Vaquerizo García

C/ Robledal Núm. 10. Los Santos de la Humosa. Madrid CP 28817, España

Tel. 0034918848452, 0034673329332

E-mail: vaquerizovictor@yahoo.es

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

Introducción

El tratamiento quirúrgico de los tumores óseos benignos agresivos se basa en la resección intralesional asociada al uso de un tratamiento adyuvante local que evite la recidiva local. La localización próxima de los tumores a la fisis o subcondral impide una buena resección por el riesgo de lesión articular iatrogénica.

El curetaje intralesional presenta una alta tasa de recidiva local, entre 29 y 75%.¹⁻⁴ Con el fin de reducir la enfermedad residual microscópica marginal se han introducido las terapias adyuvantes tales como el nitrógeno, fenol, líquidos o cemento acrílico.

La eficacia del fenol como terapia adyuvante ha reducido la tasa de recidiva local entre 9-28%.⁵⁻⁷ Existen múltiples estudios en la literatura que analizan el uso de cemento acrílico o el nitrógeno líquido. Las tasas de recurrencia local descritas en ambas terapias son entre 7 y 37.5%.⁸⁻¹¹

Los estudios publicados muestran una reducción significativa en las tasas de recidiva después de la introducción de la terapia adyuvante local, como cementación, criocirugía o fenol, pero las complicaciones asociadas descritas han limitado su aplicación. Entre las ventajas del cemento acrílico están la estabilidad inmediata y por otro lado, la detección precoz de la recurrencia por la aparición de osteólisis periférica. El riesgo de fracturas en terreno patológico descrito está en torno a 3% de los casos. Esta complicación se incrementa cuando la terapia adyuvante es el nitrógeno líquido con tasas de hasta 9.8%.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia del fenol como tratamiento adyuvante después de la resección intralesional de tumores óseos benignos y agresivos de bajo grado malignos en pacientes con esqueletos inmaduros. Las complicaciones postoperatorias debido a la utilización de fenol también fueron estudiadas.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo de pacientes pediátricos con tumores óseos que fueron tratados mediante curetaje y la aplicación de fenol intralesional entre Enero de 1989 y Enero de 2006. El presente estudio incluía a pacientes con tumores benignos grado III, según la clasificación de Campanacci¹² y malignos de bajo grado, grado IA según Enneking.¹³ En el momento de la cirugía, 67% de los pacientes tenían las fisis abiertas.

La cirugía fue realizada por el mismo equipo de cirujanos que realizó la biopsia diagnóstica. La técnica quirúrgica consistió en la resección intralesional con curetaje y escarificación meticulosa del tumor, cambiando varias veces de cirujano, como recomienda Trieb⁷ y fresado de alta velocidad en la mayoría de los casos. Posteriormente, se procedió a la aplicación de fenol a 5% en glicerina aplicándolo directamente sobre el lecho tumoral. Se mantuvo durante 5 minutos, posteriormente se retiró mediante lavados con alcohol a 70% durante 1 minuto. Por últi-

mo, se lavó con suero salino fisiológico. En la mayoría de los casos el defecto óseo fue rellenado mediante injerto de hueso esponjoso. Después de la cirugía, los pacientes con tumores en los miembros pélvicos mantuvieron descarga completa durante varias semanas, permitiéndoles la carga completa después de la integración del injerto radiográficamente.

Tras un seguimiento mínimo de 5 años después de la cirugía se analizaron los resultados, determinando las complicaciones acontecidas durante la cirugía y derivadas del uso de fenol, así como la tasa de recidivas y las complicaciones derivadas de la evolución del injerto. Los resultados funcionales fueron evaluados (en el último seguimiento), utilizando la escala MSTs (Musculoskeletal Tumor Society).¹⁴

Para el análisis de los datos obtenidos durante el estudio se utilizó, como soporte informático, el programa SPSS (Versión 11.5) (SPSS, Inc. Chicago, IL). En el caso de las variables no paramétricas se utilizaron las pruebas de chi cuadrada y exacta de Fisher. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas los valores de $p < 0.05$.

Fuente de financiamiento

No hay ninguna fuente de financiamiento.

Resultados

Se tuvieron en total 37 pacientes; 13 niñas y 24 niños, la edad media de los pacientes en el momento de la cirugía fue de 10.7 años [desviación estándar (DE) ± 4.4]; 64.8% de los tumores se localizaron en los miembros pélvicos, mientras que 29.7% se localizaron en los miembros torácicos y el restante 5.7% se encontraba en el eje. La mayoría de los tumores fueron: quistes óseos, quiste óseo aneurismático 43.2% (QOA) (Figura 1) y 21.6% del quiste óseo unicameral (QOU) (Tabla 1).

Todos los casos de quiste óseo simple fueron tratados previamente con infiltración de esteroides. El defecto óseo se llenó con injerto óseo autólogo en 40.4% de los casos, con aloinjerto esponjoso en 51.1 y 8.5% con injerto estructural; se estabiliza a través de clavos de Kirschner en el caso de los injertos estructurales.

El seguimiento mínimo fue de 5 años. El seguimiento medio de los pacientes fue de 104.9 meses (DE ± 41.9). La tasa de recidiva local fue de 13.5%. Dos casos fueron QOA y 3 casos condroblastoma. El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva fue de 18.8 meses (DE ± 11.81). Todos ellos fueron tratados mediante un nuevo curetaje intralesional y nueva aplicación de fenol según el protocolo (Figura 2). Al finalizar el seguimiento, ninguno de los pacientes presentó una segunda recidiva.

Analizados los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron recidiva en cuanto a la edad y sexo de los pacientes, presencia de fisis abiertas ($p = .09$), localización ($p = .09$) y estirpe tumoral o grado.

Dieciocho punto nueve por ciento de los pacientes desarrollaron complicaciones durante el seguimiento. No hubo complicaciones intraoperatorias. Presentamos un caso de parálisis del nervio peroneo y bacteriuria durante el postoperatorio. Dos pacientes tenían una fractura en terreno patológico; tratadas conservadoramente, un paciente presentó discrepancia de longitud de los miembros pélvicos, pero que no requirió tratamiento (menos de 1 cm). Un caso de osteocondritis del astrágalo y dos casos (5.4 %) presentaron cierre fisario precoz (Tabla 2). La calificación de la MSTS fue de 28.7 puntos (DE $\pm$ 1.7).



Figura 1. Quiste óseo aneurismático.

Tabla 1. Descripción de las diferentes estirpes tumorales.

Estirpe tumoral	Frecuencia
Quiste óseo aneurismático	16
Quiste óseo simple	8
Condroblastoma	9
Tumor de células gigante	2
Condrosarcoma de bajo grado	2
Total	37

Tabla 2. Complicaciones acontecidas durante el seguimiento.

Complicaciones postoperatorias	Porcentaje
Parálisis peroneo y bacteriuria	2.7
Fracturas	5.4
Discrepancia de longitud	2.7
Cierre fisario	5.4
Osteocondritis astrágalo	2.7
Total	18.9

Discusión

Está ampliamente aceptado que la resección quirúrgica de tumores benignos puede ser intralesional, si bien se aconseja un curetaje cuidadoso. También en algunos casos de tumores malignos bajo grado intracompartimentales, se puede realizar la resección intralesional cuidadosa asociando un fresado de alta velocidad y el uso de terapias adyuvantes locales. El problema aparece en tumores próximos a la fisis o al cartílago articular en donde los bordes de seguridad pueden no ser respetados, incluso la resección marginal también puede ser difícil con el riesgo de lesión iatrogénica tras el curetaje.^{15,16}

La resección intralesional aislada presenta una alta tasa de recidivas en ambos supuestos, que varía entre 29 y 75% de los casos tratados, independientemente de la estirpe tumoral según las series publicadas.^{1,3,4,17} Para disminuir este problema, se comenzaron a introducir terapias adyuvantes con el objetivo de tratar la enfermedad microscópica residual marginal, como son el fenol, el nitrógeno líquido o el cemento acrílico.

La efectividad general del fenol como terapia adyuvante ha hecho disminuir la tasa de recidiva local, según autores de 9 a 28%.^{5,7,18,19} En nuestro estudio la tasa ha sido de 13.5%, la mayoría de las recidivas ocurrieron en los primeros 2 años de seguimiento tras la intervención, aunque hubo un caso de recidiva a los 38 meses. Por ello, creemos necesario un largo seguimiento, de al menos 2 años, que detecte la recidiva tardía. Incluso algunos autores recomiendan un seguimiento mínimo de 5 años.²⁰

Lack¹⁹ observó que los tumores más susceptibles fueron el tumor de células gigantes y algunas lesiones pseudotumores.



Figura 2. Aplicación intralesional de fenol.

rales como el quiste óseo aneurismático. En contraposición describió que los tumores de estirpe cartilaginosa mostraron un menor grado de necrosis y por tanto, mayor riesgo de recidiva tras su aplicación. Esto difiere de los resultados obtenidos por otros autores^{2,18} que observaron una disminución significativa de la tasa de recidiva en condroblastomas y condrosarcomas de bajo grado respectivamente, tratados mediante curetaje y aplicación de fenol. Dentro de nuestro estudio incluimos 11 casos de tumores de estirpe condral, de los cuales 2 eran condrosarcomas de bajo grado, recidivaron tan sólo 3 casos, no siendo estadísticamente significativos.

Como se mencionó anteriormente, la proximidad a la fisis y el cartílago hace difícil la resección completa. Esto modificó la técnica quirúrgica obligando a realizar ventanas óseas de muy pequeño tamaño para evitar lesionar la fisis y la articulación. Este hecho dificulta enormemente la visión directa y la resección macroscópica tumoral. A pesar del uso de fresado de alta velocidad, tal como se aconseja en la literatura²¹⁻²³ existe el riesgo de un curetaje incompleto con tumor residual adherido a las capas fisarias, de imposible resección quirúrgica. En estos casos, el tratamiento adyuvante se hace más imprescindible por la alta probabilidad de recidiva.

El tratamiento en caso de recidiva consistió en un segundo curetaje y nueva aplicación de fenol intralesional. Ninguno de los 5 casos presentó una nueva recidiva.

Dentro de los riesgos asociados tras la aplicación de fenol está la infección de la cavidad, la interferencia en la consolidación del injerto o su potencial toxicidad a distancia sobre otros órganos.^{15,19,24} En nuestra serie tampoco observamos alteración de los parámetros sanguíneos hepáticos ni toxicidad cardíaca o renal. Tampoco hubo casos de infección y los injertos de relleno se incorporaron en los tiempos normales de consolidación. El manejo por parte del equipo quirúrgico también debe ser cuidadoso. Así, Oh²⁵ menciona el riesgo que presenta el fenol al ser inhalado y el daño en la piel y mucosas de las personas que lo manejan, por lo que aconseja uso de protección. Todo ello obliga a ajustar una concentración de fenol al mínimo efectivo. En esta serie, la concentración de fenol administrada fue constante a 5% en glicerina líquida, como se recomienda en la literatura.^{3,5,6,18}

Zhitnikov AI²⁶ describió la respuesta del condrocito a la presencia de fenol. Su estudio en condrocitos de ratas mostró una ligera disminución en la biosíntesis de la sustancia intercelular durante la administración durante 6 meses consecutivos de fenol pero no hubo en ningún caso destrucción celular. En las series publicadas de QOA^{21,24,27} encontraron lesiones fisarias debidas al uso de fenol.

Las alteraciones del crecimiento observadas en nuestros casos (tasa de 8.1%) ya estuvieron presentes antes del uso de fenol (*Figura 3*) y fueron consecuencia de la lesión fisaria tumoral.

Comparando los resultados funcionales obtenidos con los obtenidos por otros autores^{4,23,28} podemos considerarlos buenos resultados, aunque implican que alguna secuela se produce tras el tratamiento quirúrgico. Si bien, se puede de-

cir que existen determinados factores que determinan peores resultados como la presencia de fracturas en terreno patológico o en grandes abordajes.²⁴

Está descrito en la literatura el uso de fenol tras curetaje en el manejo de condrosarcomas intracompartimentales de bajo grado, en casos de difícil reseccabilidad como los periarticulares.^{11,21,29-31} Sin embargo, otros autores^{10,30} muestran una mayor tasa de recidiva local, aunque incluyeron todos los grados de condrosarcoma y también los axiales. En nuestra serie, aunque no es muestra significativa, presentamos 2 casos de condrosarcomas intracompartimentales de bajo grado, al final del seguimiento ningún paciente presentó recidiva local o enfermedad metastásica.

En contraposición a las escasas complicaciones del fenol están las que presentan otro tipo de terapias adyuvantes como el cemento acrílico o la crioterapia. En la literatura aparecen múltiples estudios que analizan el uso de cemento acrílico o el nitrógeno líquido. Las tasas de recidivas descritas varían en ambos casos entre 7 y 37.5%.^{8,9,19} Entre las ventajas del cemento acrílico están la estabilización inmediata de la lesión y por otro lado, la detección precoz de recidiva ante la aparición de osteólisis periférica. Sin embargo, están descritos efectos adversos como degeneración articular producida por el calor liberado y consecuente osteoartritis, que llega a ser hasta de 10%.¹⁰ También está descrito el riesgo de fracturas en terreno patológico en torno a 3% de los casos.^{3,8,10} Esta frecuencia aumenta cuando la terapia adyuvante es el nitrógeno líquido, con tasas de 9.8%.^{26,32} Además la crioterapia, dado su poder de penetración mayor, desarrolla necrosis de los tejidos adyacentes sanos, que producen retraso en la consolidación de los injertos, lesiones en tejido nervioso adyacente o lesiones fisarias en pacientes inmaduros. La lesión fisaria por crioterapia ha producido epifisiodesis precoces con aparición de acortamientos significativos en 30% de los casos.^{9,11} Por todo ello, el tratamiento adyuvante mediante crioterapia no es recomendado en niños.

En conclusión, creemos que el tratamiento de lesiones tumorales benignas agresivas y malignas de bajo grado me-

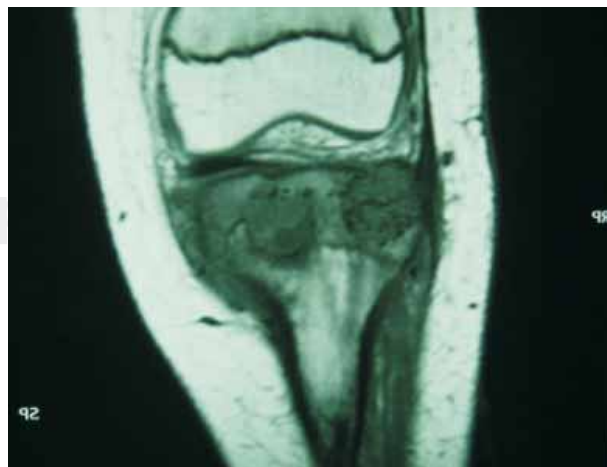


Figura 3. Lesión fisaria de tumor de células gigante.

diente curetaje y tratamiento adyuvante con fenol aporta unos buenos resultados, con una tasa de recurrencia baja y escasa morbilidad asociada. Esta terapia adyuvante puede ser considerada de elección en casos de tumores próximos a la fisis de crecimiento en donde el curetaje hace difícil resear totalmente la enfermedad microscópica residual.

Bibliografía

- Atalar H, Basarir K, Yildiz Y, Ereku S, Saglik Y: Management of chondroblastoma: retrospective review of 28 patients. *J Orthop Sci* 2007; 12(4): 334-40.
- Calvo E, Abril JC, Galovich L, Ferrer A, Ferrer M: Consideraciones sobre el tratamiento de los condrosarcomas diferenciados. *Rev Ortop Traum* 1993; 37(Supl 2): 23-7.
- Rock M: Adjuvant management of benign tumors; basic concepts of phenol and cement use. *Chir Organi Mov* 1990; 75(Suppl 1): 195-7.
- Saiz P, Virkus W, Piasecki P, Templeton A, Shott S, Gitelis S: Results of giant cell tumor of bone treated with intralesional excision. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (424): 221-6.
- Durr HR, Maier M, Jansson V, Baur A, Refior HJ: Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumor of the bone. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25(6): 610-8.
- Quint U, Müller RT, Müller G: Characteristics of phenol. Instillation in intralesional tumor excision of chondroblastoma, osteoclastoma and enchondroma. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117: 43-6.
- Trieb K, Bitzan P, Lang S, Dominkus M, Kotz R: Recurrence of curetted and bone-grafted giant-cell tumors with and without adjuvant phenol therapy. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(2): 200-2.
- Bini SA, Gill K, Johnston JO: Giant cell tumor of bone. Curettage and cement reconstruction. *Clin Orthop* 1995; 321: 245-50.
- Marcove RC: A 17-year review of cryosurgery in the treatment of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1982; (163): 231-4.
- O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, Ready JE, Gebhardt MC, Mankin HJ: Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76(12): 1827-33.
- Schreuder HW, Pruszczynski M, Veth RP, Lemmens JA: Treatment of benign and low-grade malignant intramedullary chondroid tumors with curettage and cryosurgery. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 120-6.
- Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A: Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg (Am)* 1987; 69: 106-14.
- Enneking WF: A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; (204): 9-24.
- Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al: A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop* 1993; 286: 241-6.
- Capanna R, Fabbri N, Bettelli G: Curettage of giant cell tumor of bone. The effect of surgical technique and adjuvant on local recurrence rate. *Chir Organi Mov* 1990; 75(Suppl 1): 206.
- Gitelis S, Mallin B, Piasecki P, Turner F: Intralesional excision compared with en bloc resection for giant cell tumors of bone. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A: 1648-55.
- Blackley HR, Wunder JS, Davis AM, et al: Treatment of giant cell tumors of long bones with curettage and bone grafting. *J Bone Joint Surg* 1999; 81A: 811-20.
- Capanna R, Sudanese A, Baldini N, Campanacci M: Phenol as an adjuvant in the control of local recurrence of benign neoplasms of bone treated by curettage. *Ital J Orthop Traumatol* 1985; 11: 381-8.
- Lack W, Lang S, Brand G: Necrotizing effect of phenol on normal tissues and on tumors. *Acta Orthop Scand* 1994; 65: 351-4.
- Lin PP, Thenappan A, Deavers MT, Lewis VO, Yasko AW: Treatment and prognosis of chondroblastoma. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 438: 103-9.
- Gibbs CP Jr, Hefele MC, Peabody TD, Montag AG, Aithal V, Simon MA: Aneurysmal bone cyst of the extremities. Factors related to local recurrence after curettage with a high-speed burr. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(12): 1671-8.
- Jones KB, De Young BR, Morcuende JA, Buckwalter JA: Ethanol as a local adjuvant for giant cell tumor of bone. *Iowa Orthop J* 2006; 26: 69-76.
- Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al: Giant cell tumor of long bone: a Canadian sarcoma group study. *Clin Orthop* 2002; 397: 248-58.
- Lampasi M, Magnani M, Donzelli O: Aneurysmal bone cysts of the distal fibula in children: long-term results of curettage and resection in nine patients. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(10): 1356-62.
- Oh JH, Yoon PW, Lee SH, Cho HS, Kim WS, Kim HS: Surgical treatment of giant cell tumor of long bone with anhydrous alcohol adjuvant. *Int Orthop* 2006; 30(6): 490-4.
- Zhitnikov A, Mazhuga PM: Changes in the metabolism of chondrocytes after chronic intake of phenol and lead. *Arkh Anat Gistol Embriol* 1986; 90(1): 72-6.
- Ramírez AR, Stanton RP: Aneurysmal bone cyst in 29 children. *J Pediatr Orthop* 2002; 22(4): 533-9.
- Suneja R, Grimer RJ, Belthar M, Jeys L, Carter SR, Tillman RM, Davies AM: Chondroblastoma of bone: long-term results and functional outcome after intralesional curettage. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(7): 974-8.
- Bauer HC, Brosjo O, Kreicbergs A, Lindholm J: Low risk of recurrence of enchondroma and low-grade chondrosarcoma in extremities: 80 patients followed for 2-25 years. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 283-8.
- Ozaki T, Lindner N, Hillmann A, Rodl R, Blasius S, Winkelmann W: Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma. *Cancer* 1996; 77: 1292-7.
- Tsuchiya H, Ueda Y, Morishita H, Nonomura A, Kawashima A, Fellingner EJ, Tomita K: Borderline chondrosarcoma of long and flat bones. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 363-8.
- Lackman RD, Hosalkar HS, Ogilvie CM, Torbert JT, Fox EJ: Intralesional curettage for grades II and III giant cell tumors of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 438: 123-7.