

# Osteosarcoma, experiencia en un hospital de tercer nivel

## *Osteosarcoma, third level hospital experience*

Liliana Esther Bernal-Casseres,<sup>1</sup> Sandra Flor Páez-Aguirre.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más frecuente en edad pediátrica, se caracteriza por la producción de matriz osteoide por las células tumorales. Las principales manifestaciones clínicas son dolor, aumento de volumen y limitación funcional. Es raro antes de los cinco años y los niños se ven más afectados que las niñas. Característicamente se describe la imagen en explosión solar en las radiografías simples.

**Objetivo:** Identificar las características clínicas, de imagen y la evolución de pacientes pediátricos.

**Método:** Se revisaron los expedientes clínicos de 20 pacientes con diagnóstico de OS en el Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del I.S.S.S.T.E, en un periodo de cinco años, registrándose los datos clínicos, hallazgos de imagen y tiempo de sobrevida.

**Resultados:** Se encontró una relación hombre:mujer de 1.2:1, edad promedio 10.2 años (rango 5 a 14 años), tiempo de evolución de los síntomas de 3.3 meses, el dolor y aumento de volumen fueron los datos clínicos predominantes, el sitio de presentación fue fémur en 80% de los casos, siendo la variedad osteoblástica la

### ▷ ABSTRACT

**Background:** Osteosarcoma (OS) is the bone malignancy more frequently seen in children, the tumoral cells produced osteoid material; pain, tumor and functional limitation are the main clinical features; more frequently in boys than girls and rare under five years. X-ray show sun explosion image.

**Objective:** Identified clinical, X-ray features and survival of a children group with OS.

**Method:** We studied 20 records of patients with OS in the pediatric oncology service of Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” in five years period, the purpose was assessing clinical, image and outcome features.

**Results:** The ratio man:woman was 1.2:1, median age 10.2 (range 5 to 14), 3.3 months time symptoms, pain and tumor were the more frequently sign and symptoms, the most involved bone was femur, osteoblastic was the first histological type. Clinical stage was 40% Enneking IIB and 60% IIIB. Principal metastatic site were lung, bone and pleura. X-ray features were mixed lesions lytic and sclerotic, periosteal reaction and bone neoformation. The survival was three to 70 months to Enneking IIB (average 29 months), and one to 42 months for Enneking IIIB (average 17 months). Conclusions: The features are the same that in the world literature, except in young age and advance disease.

1 Ex-residente de Pediatría. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, I.S.S.S.T.E. México D.F., México.

2 Servicio de Oncología Pediátrica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, I.S.S.S.T.E. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Sandra Flor Páez Aguirre. Av. Félix Cuevas 540, Colonia Del Valle, C.P. 03000. México D.F., México. Teléfono: 5200 5003, ext. 14338. Celular: (044) 555409 9882. Correo electrónico: sandra\_fpa@hotmail.com

más frecuentemente encontrada, 60% de los pacientes en estadio IIB de Enneking y 40% en estadio IIIB. En pacientes metastásicos el sitio de mayor afectación fue el pulmón, seguido de hueso y pleura. Los hallazgos en las radiografías simples del sitio afectado fueron las lesiones mixtas líticas y escleróticas, reacción perióstica y neoformación ósea. La sobrevida varió de tres a 70 meses (promedio 29 meses) para los pacientes estadio IIB, y uno a 42 meses (promedio 17 meses) para los estadios IIIB.

**Conclusiones:** Los datos clínicos y de imagen no difieren de lo reportado en la literatura médica, excepto en el estadio avanzado en el que llegan a la Unidad el 40% de los pacientes, lo cual ensombrece el pronóstico, parecer existir una tendencia de presentación a edad más temprana.

**Palabras clave:** Osteosarcoma, metástasis, sobrevida, México.

**Keywords:** Osteosarcoma, metastasis, survival, Mexico.

## ► INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OS) es el tumor primario maligno de hueso más frecuente,<sup>1</sup> caracterizado por la producción de matriz osteoide por las células malignas, ocurre típicamente en huesos y rara vez en tejidos blandos. Representa el 4% de todas las neoplasias en menores de 14 años.<sup>2</sup> Tiene una distribución por edad bimodal, con un primer pico en la segunda década de la vida, es raro antes de los cinco años,<sup>3</sup> el segundo pico es por arriba de los 60 años y frecuentemente se relaciona a enfermedad de Paget o radiación previa. Algunos estudios sugieren que la disregulación del p53 y el gen Rb son esenciales para el desarrollo de OS en humanos.<sup>4</sup> Los hombres se ven afectados con mayor frecuencia, con una relación hombre:mujer de 1.6:1.<sup>5</sup> Usualmente surge en las metáfisis de los huesos largos de las extremidades, siendo más común alrededor de la rodilla, la afección del esqueleto axial y huesos cráneo-faciales es más común en adultos.<sup>1</sup>

Los datos clínicos son dolor y aumento de volumen, se refiere clásicamente que el dolor aumenta por la noche. La duración de los síntomas se reporta de tres a seis meses. La rareza de esta patología hace que frecuentemente el diagnóstico sea tardío, y una historia de muchos meses de evolución es típica. La limitación funcional ocurre más tardíamente.<sup>1</sup> Otros datos pueden ser el aumento de la temperatura y eritema local, red venosa colateral, síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, astenia

y adinamia. Las fracturas sobre terreno patológico ocurren en 5% a 10% de los pacientes al diagnóstico.

Mucho se ha debatido acerca de la participación de los traumatismos en la génesis de los tumores óseos, puesto que en numerosos casos se ha referido dicho antecedente, sin embargo, este proceso se limita a iniciar o agravar los síntomas atribuibles a una lesión neoplásica.

Aunque la mayoría de los pacientes se presenta con síntomas locales del tumor primario, algunos pueden presentarse con síntomas asociados a enfermedad metastásica. Puede haber anemia leve, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG).<sup>5</sup>

Histológicamente se clasifica como clásico con las variantes osteoblástica (50%), fibroblástica (25%), condroblástica (20%) y telangiectásica (5%).<sup>3</sup>

Las radiografías simples de la región afectada son la prueba diagnóstica para el OS, clásicamente hay destrucción ósea, reacción perióstica, producción de matriz osteoide y afección de tejidos blandos. La radiografía simple de tórax es útil para la detección de metástasis pulmonares, pero la tomografía computada (TAC) de tórax es más sensible y parte esencial de los estudios de extensión. La resonancia magnética (RM) de todo el hueso afectado da una mejor resolución de la anatomía, y es usada para evaluar la extensión local y la afección de tejidos blandos. El gammagrama óseo con tecnecio es

necesario para investigar metástasis óseas. La PET puede ser útil durante la quimioterapia para determinar la necrosis tumoral y para detectar recurrencias.<sup>5</sup>

Aunque muchos pacientes no tienen metástasis detectables por estudios de imagen al diagnóstico, se sabe que pueden tener enfermedad micrometastásica oculta.<sup>5</sup> Una característica que distingue al OS es el alto rango de metástasis por vía hematógena.<sup>4</sup>

El diagnóstico definitivo requiere de examen histológico del tumor, que habitualmente se obtiene mediante biopsia abierta. Pacientes con sospecha de OS deben ser enviados a centros de referencia antes de la biopsia, ya que técnicas inapropiadas pueden comprometer la posibilidad de salvamento de extremidad o incluso la curación.<sup>1</sup>

El tratamiento del OS debe ser coordinado por un equipo multidisciplinario.<sup>1</sup> Los factores pronósticos identificados son respuesta a la quimioterapia, tamaño y sitio del tumor, edad mayor, enfermedad metastásica, niveles de DHL y expresión de glicoproteína.<sup>5</sup>

El tratamiento curativo del OS consiste de cirugía y quimioterapia, con una sobrevida libre de enfermedad (SLE) de más del 60% en enfermedad no metastásica.<sup>1,6-9</sup>

Actualmente la doxorubicina, cisplatino, altas dosis de metotrexate con rescate con ácido folínico e ifosfámidas son considerados los agentes más efectivos contra OS, muchos protocolos incluyen un periodo de quimioterapia preoperatoria.<sup>1,10-12</sup>

A pesar del uso del tratamiento multimodal y multiagente antes y después del tratamiento del tumor primario, muchas de las muertes vistas en OS son debidas a metástasis. Esto sugiere que en los pacientes con OS la diseminación metastásica microscópica ha ocurrido ya desde el diagnóstico.<sup>4</sup>

El tratamiento multidisciplinario incluye ortopedista, oncólogo médico y radioterapeuta, especialistas en terapia física, cirugía plástica y reconstructiva, patología, radiología, etc.<sup>8,13</sup>

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 20 pacientes diagnosticados con OS en un periodo de cinco años, comprendido del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009, en el Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E., con el objetivo de analizar las características clínicas y radiológicas encontradas al diagnóstico, determinar el estadio de la enfermedad y su evolución.

## ▷ RESULTADOS

En cinco años se diagnosticaron 20 OS, la edad varió de cinco a 14 años con un promedio de 10.2 años, ocho

**Figura 1.**

Aumento de volumen en tercio proximal de tibia derecha en un niño con osteosarcoma, red venosa colateral incipiente.



pacientes (40%) en el grupo de edad de cero a nueve años y 12 (60%) en el grupo de 10 a 19 años. Hubo 11 pacientes de género masculino y nueve del femenino con una relación 1.2:1, el lugar de procedencia de los pacientes fue México D.F. nueve pacientes (45%), dos pacientes de los estados de Hidalgo, Chihuahua y Oaxaca, respectivamente (10% cada uno), y un paciente de los estados de Nayarit, Aguascalientes, Guanajuato, Veracruz y Yucatán (5% cada uno). El peso y talla de los pacientes se encontró dentro de las percentiles normales para la edad.

Los síntomas y signos presentes al diagnóstico fueron dolor y aumento de volumen en 100% (n=20) (**Figura 1**), aumento de la temperatura local 75% (n=15), red venosa colateral 75% (n=15), fiebre en 35% (n=7), pérdida de peso 15% (n=3), adinamia 10% (n=2), fractura en terreno patológico 10% (n=2) y astenia 5% (n=1). La duración promedio de los síntomas desde su inicio al diagnóstico fue de 3.3 meses, con una variación de uno hasta 12 meses. La localización fue fémur 80% (n=16), tibia, radio, peroné y pelvis 5% cada uno (n=1 en cada

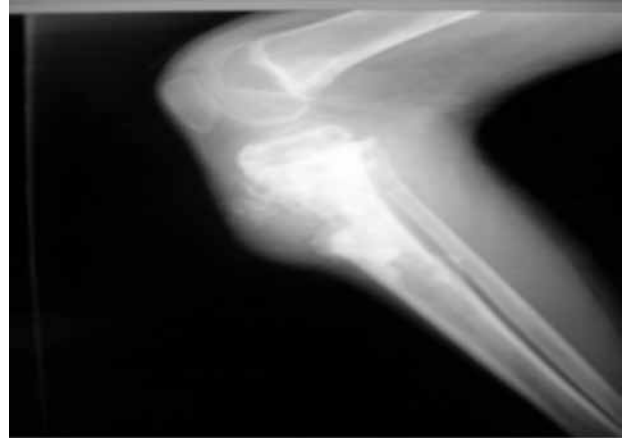
**Figura 2.**

Radiografía simple de tibia en un paciente con osteosarcoma proyección AP, muestra una lesión mixta lítica y esclerótica, destrucción ósea y tejido de neoformación ósea en tejidos blandos.



**Figura 3.**

Radiografía simple del mismo paciente en proyección lateral, se aprecia zona de toma de biopsia.



localización). Predominó el tipo osteoblástico 65% (n=13), seguido por el telangiectásico 20% (n=4), condroblástico 10 % (n=2) y fibroblástico 5% (n=1). El 60% se encontraron en estadio IIB de Enneking (n=12) y 40% en estadio IIIB (n=8). Los sitios de metástasis fueron pulmonar única 12.5% (n=1), pulmonar múltiple bilateral 62.5% (n=5), ósea 37.5% (n=3), pleura 12.5% (n=1). La DHL se encontró elevada en 30% (n=6), valor promedio de 637 UI/L con rango de 287 a 1 720. En dos pacientes hubo trombocitosis. Los hallazgos descritos en la radiografía simple (**Figuras 2 y 3**) fueron: lesión mixta lítica y esclerótica 55% (n=11), triángulo de Codman 45% (n=9), neoformación ósea en tejidos blandos 40% (n=8), lesión lítica 15% (n=3), aumento de volumen en tejidos blandos sin neoformación ósea 5% (n=1), imagen en sol radiante 30% (n=6), expedientes sin descripción 5% (n=1). El gammagrama óseo con Tc99 fue positivo en el sitio del tumor primario en el 100% de los casos, y positivo para metástasis óseas en 15% (n=3). El diagnóstico se confirmó histológicamente mediante biopsia en el 100% de los casos. Los procedimientos quirúrgicos definitivos realizados a los pacientes fueron: desarticulación 50% (n=10), hemipelvectomía 10% (n=2), resección en bloque con colocación de endoprótesis 5% (n=1). El 30% (n=6) de los pacientes no tuvieron un procedimiento quirúrgico definitivo (dos abandonaron su tratamiento, tres fallecieron por enfermedad avanzada antes de cualquier procedimiento y uno por considerarse irresecable por localización pélvica), vale la pena comentar que antes de su llegada al Servicio, un paciente fue sometido a curetaje e

injerto óseo por una sospecha diagnóstica diferente a OS. La quimioterapia usada en todos los pacientes consistió en agentes tales como cisplatino, doxorubicina, metotrexate e ifosfamida. La sobrevida para los pacientes con enfermedad localizada varió de tres a 70 meses, con un promedio de 29 meses; y la sobrevida para los pacientes con enfermedad metastásica varió de uno a 42 meses, con promedio de 17 meses.

## ► DISCUSIÓN

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo, registrando las características clínicas y de radiografía simple de 20 pacientes con OS, no se encontraron diferencias en relación a lo reportado en la literatura médica en cuanto al tiempo de evolución de los síntomas desde su inicio hasta el diagnóstico (3.3 meses promedio), ni en los síntomas y signos iniciales, sitio del primario, variedad histológica, sitios principales de metástasis, historia de fractura en terreno patológico y hallazgos en la radiografía simple del sitio primario. Llama la atención una tendencia a la edad temprana de presentación que coincide con los datos reportados en el Hospital Infantil de México,<sup>14</sup> hay leve predominio en el género masculino y no se encontró una talla mayor a lo esperado de acuerdo a edad. México D.F. es la entidad federativa con el mayor número de pacientes lo que traduce la zona de influencia de nuestra unidad, y por otro lado, la atención que actualmente se está otorgando en el interior del país por los oncólogos pediatras de los diversos estados de la República.

Hay un número importante de pacientes metastásicos al diagnóstico (40%), lo que puede estar en relación a un diagnóstico tardío en algunos casos y/o a una mayor agresividad de esta patología en nuestro medio, factor que empobrece la sobrevida y que hace imperante la necesidad de difundir a los médicos de primer nivel de atención y a la población general, los datos clínicos de alarma para sospechar esta patología.

## ► CONCLUSIONES

- Parece haber una tendencia a edad de presentación más temprana del OS en México.
- El OS tiene un leve predominio por el género masculino.
- Las características de los síntomas y del padecimiento son muy semejantes a lo descrito en la literatura médica nacional y mundial.
- Las características de imagen son altamente sugestivas del diagnóstico.
- La presencia de fractura patológica no es mayor que en otros reportes.
- Hay un número importante de pacientes metastásicos al diagnóstico en nuestro medio.

## REFERENCIAS

1. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(4):137-139.
2. Ta HT, Das CR, Choong PFM, et al. Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer metastasis Rev* 2009;28:247-263.
3. Klein M, Michel J. Osteosarcoma anatomy and histology variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555-581.
4. Gorlick R, Khanna C. Osteosarcoma. *J Bone Mineral Res* 2010;25(4):683-691.
5. Bekingsale T, Gerrand C. Osteosarcoma. *Orthopaedics and trauma* 2010;24(5):321-331.
6. Janeway K, Grier H. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol* 2010;11:670-678.
7. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improve overall survival: a report from The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
8. Lietman SA, Joyce MJ. Bone sarcomas: Overview of management, with a focus on surgical treatment considerations. *Cleveland Clin J Med* 2010;77(S1):S8-S12.
9. Hosalkar H, Dormans J. Surgical management of pelvic sarcomas in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:305-317.
10. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma. Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21:2011-2018.
11. Petrilli AS, Kechichian R, Broniscer A, et al. Activity of intraarterial carboplatin as a single agent in the treatment of newly diagnosed extremity osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:71-75.
12. Leung S, Marshall G, Al Mahr M, et al. Prognostic significance of chemotherapy characteristics in children with osteogenic sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:179-182.
13. Hegyi M, Semsei A, Jakab S, et al. Good prognosis of localized osteosarcoma in young patients treated with Limb-Salvage surgery and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:415-422.
14. Cortés RR, Castañeda PG, Tercero QG. Guía de diagnóstico y tratamiento para pacientes pediátricos con osteosarcoma. *Arch Inv Hosp Inf Mex* 2010;II(2):60-66.