

Tratamiento del osteosarcoma no metastásico

Treatment of non-metastasic osteosarcoma

Carlos Alberto Leal-Cavazos

▷ RESUMEN

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más común en pediatría. La biología de este tumor nos obliga a pensar que desde el diagnóstico, las metástasis pulmonares están presentes en la mayoría de los pacientes, a pesar que no haya evidencia de las mismas en estudios de imagen.

Inicialmente, el único tratamiento que se ofrecía era la cirugía radical. Posteriormente y después de mucho esfuerzo se acepta que la quimioterapia mejora la supervivencia de estos pacientes. El uso de quimioterapia neoadyuvante también abrió camino a la cirugía de salvamento de extremidades.

Desde el inicio de la era de la quimioterapia hasta hoy se ha alcanzado una meseta en supervivencia de 70%. Esto ha obligado a buscar nuevas terapias que puedan mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Palabras clave: Tumor óseo, cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, supervivencia, México.

▷ ABSTRACT

Osteosarcoma (OS) is the most common malignant bone tumor in childhood. Its tumor biology makes us think that pulmonary metastases are present in most of the patients despite of negative imaging studies.

Surgery was the only treatment option at the beginning. Later on and with a lot of effort the role of chemotherapy is accepted as it improves patients' survival. The use of preoperative chemotherapy also opened the way to limb salvage surgery.

From the beginning of chemotherapy era until today, overall survival of 70% has reached a plateau. This has forced to seek new therapies that can improve the survival of these patients.

Keywords: Bone tumor, surgery, chemotherapy, immune therapy, survival, Mexico.

Servicio de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, N.L., México.

Correspondencia: Av. Madero y Gonzalitos, Colonia Mitras Centro, C.P. 64460. Monterrey, N.L., México. Teléfonos: (52) (81) 8333 1111. Fax: (52) (81) 8333 0382. Celular: (044) 818 0117248. *Correo electrónico:* drcarlosleal@hotmail.com

► INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más común en la edad pediátrica, corresponde aproximadamente al 5% de los cánceres en pediatría. El sitio de presentación más común es en la metáfisis de los huesos largos, principalmente fémur distal, tibia proximal y húmero proximal.¹

El comportamiento biológico del OS es consistente con la premisa de que al momento del diagnóstico hay micrometástasis pulmonares en el 80% a 90% de los pacientes. Éstas no son detectadas por métodos de radiología simple ni por tomografía computarizada (TAC) de alta resolución. Este concepto se basa en estudios realizados en pacientes tratados exclusivamente mediante amputación en quienes no se demostró la presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico, y que en el 80% a 90% de los casos desarrollaron metástasis pulmonares dentro de los primeros seis a 12 meses después de la cirugía radical.² Estos estudios llevaron a que la enfermedad se considerara sistémica desde el diagnóstico y a la búsqueda de tratamiento efectivo para la erradicación de la enfermedad metastásica para lograr curación.

El uso de quimioterapia con el intento de mejorar la supervivencia en los pacientes con OS y dirigida a la enfermedad metastásica (visible o no), inició en la década de 1960 y el primer agente utilizado fue la L-fenilalanina por Sutow,³ posteriormente inició el uso de las altas dosis de metotrexate (ADMTX) con rescate con ácido folínico (antes conocido como factor citrovoro).

La aceptación del uso de quimioterapia como tratamiento en pacientes con OS no fue sencilla, y se dio de manera gradual gracias a los múltiples esfuerzos realizados. Los primeros estudios en los cuales se demostró beneficio de la quimioterapia fueron refutados por un estudio posterior realizado en la Clínica Mayo, en donde no se observó diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años en pacientes tratados con amputación *vs* pacientes con ADMTX y vincristina adyuvantes, ambos con una SLE a cinco años de 40%.⁴ No fue hasta 1986 cuando se publicaron los resultados del estudio MIOS (*Multi-Institutional Osteosarcoma Study*), un estudio prospectivo y controlado que demostró una mejor SLE para pacientes tratados con quimioterapia adyuvante (65 % *vs* 20%).⁵ Casi dos décadas y múltiples estudios fueron necesarios para que el concepto de quimioterapia efectiva en OS fuera internacionalmente aceptado. Así surgió la era de la quimioterapia en esta neoplasia.

A lo largo de estas décadas diversos fármacos se han utilizado, ya sea solos o combinados en el tratamiento del OS. Los primeros en demostrar su efectividad

fueron las ADMTX, adriamicina (ADR/DOX) y cisplatino (CDDP).⁶ Posteriormente ifosfamida (IFOS) y etopósido (VP-16).⁷

La era de la quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria se originó con el objetivo de aumentar las posibilidades de realizar cirugía de salvamento de extremidad, esto daba tiempo para la construcción de la prótesis y además de la supuesta ventaja de no retrasar el tratamiento para la enfermedad metastásica no visible. Fue Rosen en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* quien introdujo este concepto en OS.⁸ Esto no sólo facilitó la preservación de extremidades, sino que también dio la oportunidad de valorar *in vivo* la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante a través de la evaluación de grados de respuesta histológica. Posteriormente, se demostró la utilidad de esta evaluación por grados de respuesta histológica como un factor pronóstico determinante en OS, donde el porcentaje de necrosis demostró ser un factor con relación directamente proporcional a la supervivencia del paciente.⁹

Se ha visto que con la intensificación de la quimioterapia preoperatoria aumentan las posibilidades de producir una respuesta histológica favorable, pero ésta pierde su valor como factor pronóstico.¹⁰ De igual manera, en pacientes con mala respuesta histológica no se ha podido demostrar que el cambio de esquema de tratamiento produzca un beneficio reflejado en la supervivencia del paciente.¹¹

Gracias al trabajo de Rosen,⁸ la mayoría de los protocolos están basados en el uso de quimioterapia neoadyuvante, seguida de la cirugía del tumor primario y quimioterapia adyuvante. Un estudio del *Pediatric Oncology Group* demostró que no hay diferencia en el pronóstico, ya sea dando quimioterapia neoadyuvante o no.¹²

La mayoría de los grupos han demostrado una relación entre la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante y el riesgo de recaída a distancia,¹³ y algunos también encontraron relación con riesgo de recaída local.¹⁴ El Instituto Rizzoli en Bologna, Italia, demostró que agregar ifosfamida al esquema de tres drogas (MAP: MTX, ADR, CDDP) mejoró la respuesta histológica, pero no hubo cambios en la supervivencia.¹⁵ El Intergrupo Europeo de Osteosarcoma (EIO) en su estudio 80 931 dio de manera aleatorizada dos a tres cursos de quimioterapia neoadyuvante, y observó un aumento en el número de buenos respondedores en el grupo que recibió tres cursos (50% *vs* 36%), pero tampoco hubo diferencia en la supervivencia.¹⁶

Esto nos dice que la respuesta histológica buena o mala no debe de ser conceptualizada como un fenómeno

de “todo o nada”, sino entenderse como un efecto gradual que no debe de verse de forma independiente de los fármacos utilizados, ni de la duración de la quimioterapia preoperatoria. Se ha utilizado el cisplatino intraarterial con la intención de mejorar la respuesta local, pero la evidencia de los estudios señala que no hay diferencia en la respuesta cuando se compara al cisplatino intraarterial *vs* intravenoso.¹⁷

El grupo cooperativo que incorpora los países de habla alemana (COSS) ha realizado estudios desde 1977. En el estudio COSS-82 con el intento de evitar la toxicidad por cisplatino, se decidió administrarlo sólo en pacientes con mala respuesta histológica, y el resultado fue una disminución de la supervivencia, concluyendo que no es posible omitir el uso inicial del cisplatino junto con adriamicina.¹¹

El EIO basados en estudios que no mostraron diferencia entre el uso de dos o tres drogas (MAP), utilizaron un esquema basado en cisplatino y adriamicina por seis ciclos como tratamiento estándar.¹⁸ La intensificación del tratamiento administrando los ciclos cada dos semanas no mejoró la supervivencia.¹⁶ Por esto, el incrementar dosis o intensidad de dosis de los agentes utilizados puede no ofrecer ventaja sobre las dosis convencionales. En este mismo contexto, es importante mencionar que el uso de altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos en pacientes con OS en recáida no ha aportado beneficio significativo.¹⁹

Todavía quedan dudas importantes por resolver acerca del tratamiento en OS y para ello hubo una colaboración de los principales grupos cooperativos dedicados al OS (COG, EIO, SSG y COSS), con el objetivo de realizar un estudio multinacional prospectivo, controlado y aleatorizado que llamaron EURAMOS-1, el cual intentará resolver la siguiente pregunta ¿Es posible mejorar la supervivencia de los pacientes con OS alterando la quimioterapia adyuvante dependiendo de la respuesta histológica?

Aunque la principal intención de la presente revisión es reforzar los conceptos básicos para la racionalización que fundamenta y justifica el uso de la quimioterapia en OS, y no es la intención mencionar con detalle los protocolos de tratamiento hasta ahora usados en esta neoplasia, bien vale la pena enfatizar sobre la investigación que actualmente se realiza en EURAMOS-1 y cuyos resultados se esperan con ansias a nivel mundial. En este estudio clínico todos los pacientes recibirán la misma quimioterapia neoadyuvante (MAP), y en base a la respuesta histológica se dividirán en: buenos y malos respondedores. En los buenos respondedores un subgrupo continuará

recibiendo MAP y otro recibirá MAP e interferón alfa pegilado como mantenimiento. Los malos respondedores también se dividirán en dos subgrupos, uno seguirá con el esquema MAP, y el otro recibirá MAP con ifosfamida y etopósido.²⁰

Aunque la quimioterapia ha mejorado dramáticamente la supervivencia para pacientes con OS, la mayoría de los estudios contemporáneos reportan resultados similares, sugiriendo que se ha alcanzado una meseta en la supervivencia de estos pacientes de aproximadamente 70%. Esta meseta se ha alcanzado con el uso de la quimioterapia convencional. Por ello se han buscado otras estrategias de tratamiento. La que más recientemente ha demostrado su beneficio ha sido el uso del derivado del bacilo de Calmette-Guerin (BCG) llamado muramíl tri-peptido (MTP-PE), basado en inmunorregulación, que administrado en forma adyuvante junto con quimioterapia ha demostrado un aumento significativo en las cifras de supervivencia global (SG).²¹

Hay otros estudios que demuestran un papel importante del uso de agentes biológicos en el tratamiento del OS, como el del Instituto Karolinska, en el cual se dio interferón-alfa de manera adyuvante sin quimioterapia a pacientes con OS con resultados favorables.²² Pero hasta ahora los resultados con MTP-PE han sido los únicos que han demostrado a través de inmunorregulación su beneficio en el contexto de un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado.²¹

Otros agentes biológicos se encuentran todavía bajo investigación, como el uso de inhibidores de HER-2 (trastuzumab), ya que en algunos estudios se ha observado que la sobreexpresión de la proteína HER2/erbB2 en OS está asociada a la presencia y desarrollo de metástasis pulmonares y disminución de la sobrevida, así como a una pobre respuesta histológica a la quimioterapia quirúrgica o neoadyuvante en esta neoplasia,^{23,24} sin embargo, hasta el momento no hay datos concluyentes sobre el verdadero peso pronóstico de esta asociación.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos de manera inhalada,²⁵ el uso de inhibidores de la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico, así como el uso de inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, bevacizumab) son líneas de investigación todavía abiertas en el tratamiento del OS. En este último (VEFG) su uso se fundamenta en que la expresión de que este pudiera tener una implicación pronóstica adversa en OS, relacionado con el potencial angiogénico de este tumor en el desarrollo de metástasis y en la progresión de la enfermedad.²⁶

REFERENCIAS

1. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. En: Jaffe N, Bruland O, Bielack S, (editors). Pediatric and adolescent osteosarcoma. New York. Springer. 2009. 3-11.
2. Friedman M, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;45:482-510.
3. Sullivan MP, Sutow WW, Taylor G. L-phenylalanine mustard as treatment for metastatic osteogenic sarcoma in children. *J Pediatr* 1963;63:227-237.
4. Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, et al. Trends and variability in survival among patients with osteosarcoma: a 7-year update. *Mayo Clin Proc* 1985;60(2):91-104.
5. Link MP, Goorin AM, Miser A, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *New Eng J Med* 1986;4:353-362.
6. Jaffe N, Frei E III, Traggis D, et al. Adjuvant methotrexate treatment and citrovorum factor in osteogenic sarcoma. *New Eng J Med* 1974;291:994-997.
7. Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:87-92.
8. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;37:1-11.
9. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of non-metastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76-84.
10. Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensifications of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998;16:2452-2458.
11. Winkler K, Beron, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6:329-337.
12. Goorin AM, Schwartzenbacher DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574-2580.
13. Bielack S, Kemp-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-790.
14. Bielack S, Kemp-Bielack B, Winkler K. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996;14:683-684.
15. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer* 2001;37:2030-2039.
16. Lewis IK, Nooj MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:112-128.
17. Bacci G, Ferrari S, Forni C, et al. The effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in the neoadjuvant treatment of osteosarcoma of the limbs: the experience of the Rizzoli Institute. *Chir Organi Mov* 1996;81:369-382.
18. 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. *Lancet* 1997;350:91-917.
19. Sauerbrei A, Bielack S, Kemp-Bielack B, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as a salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:933-937.
20. Marina N, Bielack S, Whelan J, et al. International collaboration is feasible in trials for rare conditions: The EURAMOS experience. En: Jaffe N, Bruland O, Bielack S, (editors). Pediatric and adolescent osteosarcoma. New York. Springer. 2009. 339-349.
21. Meyers PA, Schwartz CL, Kralio MD, et al. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival- a report from Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
22. Muller CR, Smeland S, Bauer HC, et al. Interferon-alpha as the only adjuvant treatment in high-grade osteosarcoma: long term results of the Karolinska Hospital series. *Acta Oncol* 2005;44:475-480.
23. Gorlick R, Huvos AG, Heller G, et al. Expression of the HER-2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2781-2788.
24. Onda M, Matsuda S, Higaki S, et al. ErbB-2 expression is correlated with poor prognosis for patients with osteosarcoma. *Cancer* 1996;77:71-78.
25. Rao RD, Anderson PM, Arndt CA, et al. Aerosolized granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) therapy in metastatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:493-498.
26. Bajpai J, Sharma M, Sreenivas V, et al. VEGF Expression as a Prognostic Marker in Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1035-1039.