

Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Prognostic factors and survival in osteosarcoma. Ten-years experience in "Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI"

Javier Enrique López-Aguilar,¹ Ana Paulina Rioscovian-Soto,² Andrea Ponce de León-Herrera,³ Berenice Aguilar-Román,³ Lourdes Cortés-Mercado,³ Georgina Siordia-Reyes,⁴ Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola.⁵

▷ RESUMEN

Introducción: El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente, con incidencia de 2 a 3.5 casos por millón por año, y mortalidad de 2.57 por millón de defunciones. Se ha logrado una mejoría importante gracias a la quimioterapia neoadyuvante, sin embargo, la enfermedad metastásica pulmonar es el principal problema.

Objetivo: Conocer la experiencia de 10 años en el manejo de estos pacientes, así como la sobrevida y posibilidades reales de preservación de extremidad.

▷ ABSTRACT

Background: Osteosarcoma (OS) is the most frequent primary cancer of the bone, accounts for 60% of bone tumors. Incidence 2-3.5 per million/year, mortality 2.57 per million death/year. A prognosis improvement with adjuvant chemotherapy has been achieved, however pulmonary metastatic disease, is still the principal problem.

Objective: Report a 10 years experience in the management, survival and preservation of patients with OS.

Material and methods: From January 2000 to December 2010, patients with diagnosis of OS were included; a review of

1 Jefe del Servicio Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

2 Médico adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

3 Médico residente Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

4 Médico Patólogo, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

5 Dirección Educación e Investigación, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Javier Enrique López Aguilar, Departamento de Oncología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 01620. México D.F., México. Teléfono: 5627 6900, ext. 22500. *Correo electrónico:* elopezaguilar@hotmail.com

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico OS de enero del 2000 a diciembre de 2010. Se revisaron expedientes clínicos y radiológicos, identificándose factores de riesgo y número de endoprótesis colocadas. Se determinaron curvas de sobrevida y la frecuencia en las cuales pudo colocarse endoprótesis.

Resultados: Ciento treinta y cuatro pacientes, 74 hombres y 60 mujeres, edad media de 11.5 años, 64% se localizaron en fémur, 20% tibia y 8% en húmero. Enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico, el 49% de los pacientes y en total, el 69% de los pacientes durante tratamiento. El 77% fallecieron, 86% por progresión tumoral. La sobrevida global fue 60%, 20%, 20% a uno, cinco y 10 años, respectivamente.

Discusión: La sobrevida se ve afectada principalmente por la enfermedad metastásica pulmonar y progresión tumoral.

Palabras clave: Osteosarcoma, sobrevida, cáncer pediátrico, México.

clinical and radiographic files was done with identification of the risk factors and the possibilities of preservation of the extremity.

Results: One hundred thirty-four with OS diagnosis were included 74 male and 60 female, mean age at diagnosis 11.5%, the 64% were localized in femur, 20% tibia and 8% humerus, 49% presented with metastatic disease at diagnosis, and 69% during the treatment. The 77% of the patients died and 86% after tumor progression. The overall survival and the event free survival was less than 30%. Overall survival was 60%, 20%, 20% at one, five and 10 years, respectively.

Discussion: Pulmonary metastatic disease is the principal adverse factor in Mexican children with OS.

Keywords: Osteosarcoma, survival, pediatric cancer, México.

► INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en la edad pediátrica, el cual ocurre en el 60% de los casos de los tumores óseos.¹

En México, ocupa el octavo lugar en frecuencia con una incidencia de 2 a 3.5 casos por millón por año, y con una mortalidad de 2.57 por millón de defunciones, de acuerdo al último registro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).²

Aunque se ha logrado una mejoría importante en el pronóstico de estos pacientes gracias al empleo de la quimioterapia neoadyuvante, el mayor problema encontrado es el desarrollo de la enfermedad metastásica pulmonar temprana, definida como aquella que se presenta durante los primeros 12 meses posteriores al diagnóstico, correlacionándose con un pobre pronóstico en estos pacientes.³

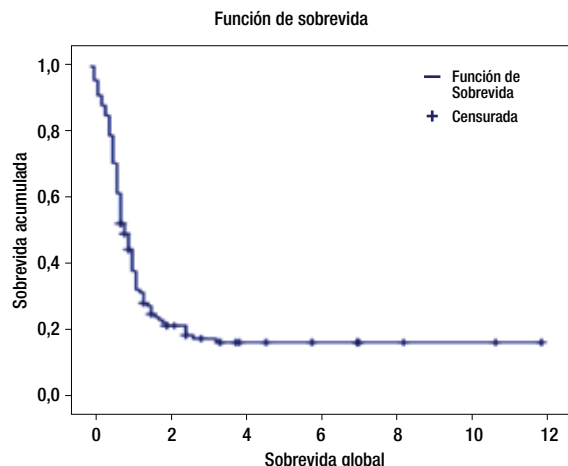
A este respecto, hemos publicado previamente los factores pronósticos de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad metastásica en pacientes pediátricos recién diagnosticados, encontrándose que valores por arriba de 400 UI/L de deshidrogenasa láctica (DHL) correlacionan con un riesgo cuatro veces mayor para el desarrollo de esta enfermedad, con respecto a los niños que no presentaban niveles elevados.⁴

Existen otros indicadores de mal pronóstico ya estudiados en OS, como lo son la edad de presentación en menores de cinco años, el sexo masculino, la localización axial, el tamaño de la tumoración mayor de 5 cm, el subtipo histológico telangiectásico, así como niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina (FA) al diagnóstico.⁵⁻⁸

Los avances en el manejo de estos pacientes, no han sido muchos en cuanto a las drogas de quimioterapia administradas, más bien, en la forma de administrarlas con énfasis a un manejo más intensivo inicial o neoadyuvante con miras a dos objetivos: el control de la enfermedad metastásica pulmonar, y el acondicionamiento del paciente para preservación de la extremidad afectada, siempre y cuando esto sea posible y se cumplan los criterios para tal fin, lo cual ha logrado mejorar la sobrevida de estos pacientes a un 70%.⁹ El advenimiento de nuevas drogas como el muramil tripéptido en la prevención de la enfermedad metastásica pulmonar, en pacientes con control de la enfermedad local y sin enfermedad pulmonar macroscópica, ha sido el último avance reciente para mejorar la sobrevida de estos pacientes.¹⁰

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer la experiencia de 10 años en el manejo de estos pacientes, así como la sobrevida y posibilidades reales de preservación de extremidad.

Figura 1.
Sobrevida global.



▷ MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma osteogénico, establecidos durante el periodo del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010.

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos, y se recabaron los datos descriptivos de edad, sexo, sitio de la tumoración, presencia de enfermedad metastásica pulmonar al momento del diagnóstico si la hubiere, o la fecha en la que éstas se presentaron, estudios de laboratorio, DHL y FA.

Se recolectaron igualmente esquemas de quimioterapia utilizados, fechas y causas de la defunción y, número y casos de endoprótesis colocadas.

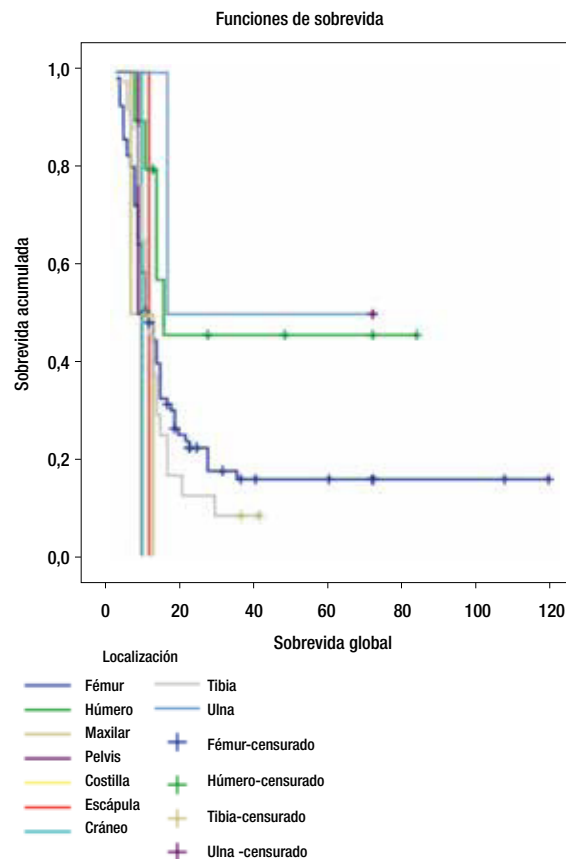
Se determinó igualmente probabilidades y tiempo de supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica pulmonar, sometidos a una toracotomía para resección de metástasis pulmonares.

Se determinaron curvas de supervivencia de acuerdo al método actuarial tanto global como libre de enfermedad, y se determinó la frecuencia en las cuales pudo colocarse una endoprótesis, así como las probabilidades de éxito obtenidas.

▷ RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron un total de 160 pacientes, de los cuales se excluyeron 26 pacientes por no contar con expediente clínico o radiológico completo, quedando un total de 134.

Figura 2.
Sobrevida global de acuerdo a localización.



De los 134 pacientes estudiados, 74 fueron hombres y 60 mujeres, con una relación hombre:mujer de 1.2:1. La edad media al diagnóstico fue de 11.5 años, con un rango de tres años ocho meses a 17 años.

De los pacientes estudiados, presentaron enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico un total de 66 (49%), mientras que los restantes 68 (51%) no las presentaron.

De los 68 pacientes que no presentaron enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico, 21 (30.8%) la desarrollaron en los primeros 12 meses.

El total de pacientes que finalmente presentaron metástasis pulmonares al diagnóstico o durante los primeros 12 meses posteriores a éste, fue de 87 (64%) pacientes.

Las histologías más comunes encontradas fueron osteoblástico en 72 (54%), condroblástico en 32 (23 %), fibroblástico en 16 (12%) y telangiectásico 14 (10.4 %) pacientes.

Figura 3.
Sobrevida global de acuerdo a la presencia de metástasis al diagnóstico.

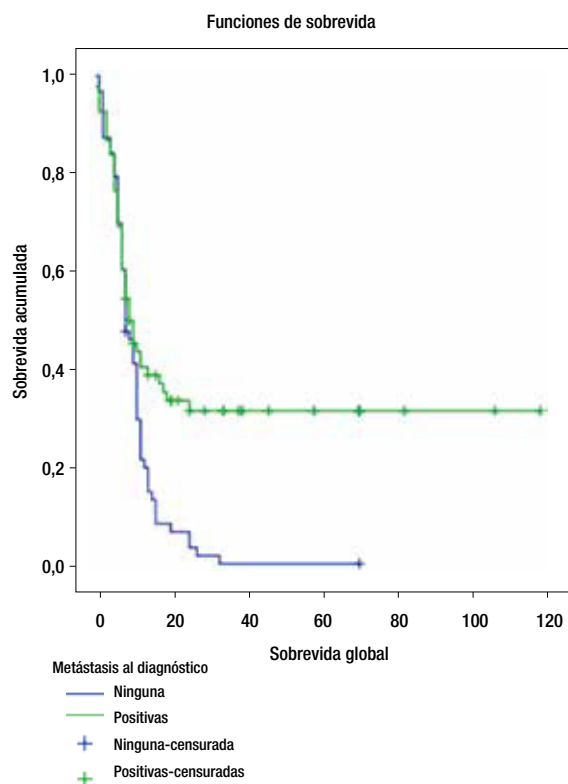
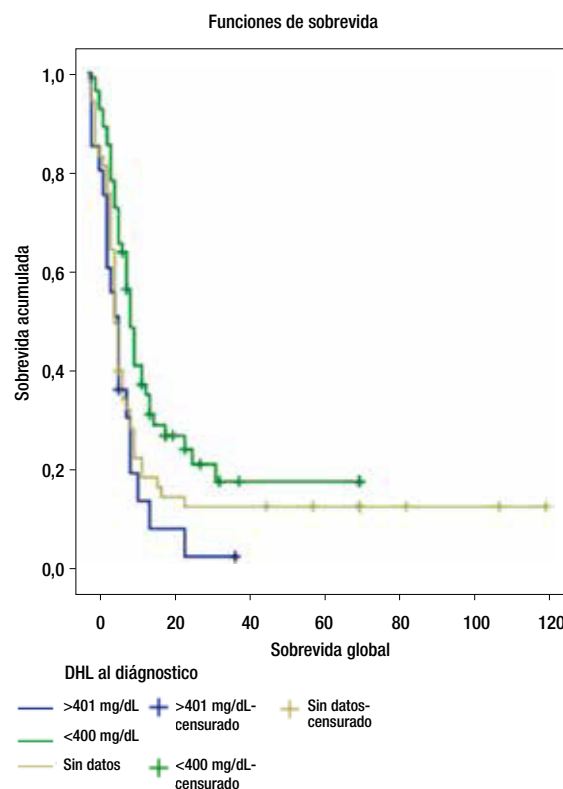


Figura 4.
Sobrevida global de acuerdo a las cifras de deshidrogenasa láctica (DHL) al diagnóstico.



Todos los pacientes recibieron de manera inicial esquema de quimioterapia con dos drogas, a las dosis de cisplatino 150 mg/m²SC/día y repetido cada dos semanas por seis cursos; y epirrubicina a la dosis de 120 mg/m²SC/día dos cada cuatro semanas por tres ocasiones; y posteriormente fueron valorados por el Servicio de Ortopedia para decisión quirúrgica de preservación de la extremidad o cirugía radical (desarticulación o amputación).

De los 134 pacientes estudiados, se preservaron un total de 25 pacientes (18.6%), de los cuales 14 son de fémur, seis de tibia y cinco de húmero. Los restantes 110 pacientes fueron sometidos a cirugía radical.

El éxito de preservación es de 20/25 pacientes (80%) y los restantes cinco fallecieron por progresión en el sitio del primario y posterior enfermedad metastásica pulmonar (cuatro pacientes), y uno por complicaciones inherentes a la cirugía desarrollando gangrena y sepsis.

De los 134 pacientes, 104 (77%) fallecieron: 90 (86%) por progresión tumoral, 12 (11%) por evento de sepsis grave, uno por cardiomiopatía dilatada secundaria

a antraciclinas y uno más por causas perioperatorias. De los 14 pacientes con histología telangiectásica fallecieron el 100%.

La sobrevida global (SG) de este grupo de pacientes con sarcoma osteogénico es de 60%, 20% y 20 % a uno, cinco y 10 años, respectivamente (**Figura 1**).

Por localización, 86 (64%) fueron localizados en el fémur, 27 (20%) en tibia, 10 (7.4%) en húmero y en otras localizaciones fueron 11 casos (8%), con la peor sobrevida observada en aquellos localizados en tibia (**Figura 2**).

De acuerdo a la presencia de metástasis al diagnóstico la sobrevida fue de 60%, 40% y 40% a uno, cinco y 10 años para los OS localizados, y 60%, 10% y 10%, respectivamente, para los metastásicos (**Figura 3**).

Los pacientes con DHL menor de 400 UI/L al diagnóstico, la sobrevida fue de 60%, 40% y 40% a uno, cinco y 10 años; y para los que la tuvieron mayor de 400 UI/L fue de 60%, 10% y 10%, respectivamente, con una $p < 0.05$ (**Figura 4**).

► DISCUSIÓN

Es evidente que la mortalidad en este tipo de neoplasias es elevada, y si bien la literatura internacional reporta una sobrevida esperada cercana al 70% a cinco años, la encontrada en nuestra experiencia dista mucho de lo reportado.

Debe considerarse que en la mayoría de los países desarrollados, lo que se reporta es una sobrevida que ha mejorado del 15% cuando sólo se trataba a estos pacientes con cirugía, al 70% con el advenimiento de la quimioterapia, pero esta sobrevida reportada es sólo en OS localizados. Sin embargo, también se ha considerado que un tercio de los pacientes presentará enfermedad metastásica pulmonar o recurrencia al sitio del primario, y que estos pacientes finalmente mueren como consecuencia de la enfermedad.¹¹⁻¹³

A diferencia de lo reportado en otras series, en la nuestra el 50% de los pacientes se presentaron con enfermedad metastásica pulmonar al momento del diagnóstico, y para los seis meses posteriores al diagnóstico, el 66% ya la había desarrollado, razón por la cual no es de extrañarse que la mayoría de las defunciones sean atribuidas a progresión tumoral, tal como se establece en la mayoría de las publicaciones.^{14,15}

En 1968 Kessel describió un fenómeno de múltiple resistencia a drogas, en la cual una línea celular resistente a un agente de quimioterapia, lo fue también a otras drogas. Una proteína transmembrana conocida como una P-glicoproteína (P-gp) fue identificada como una bomba dependiente de adenosin-trifosfato, que facilitaba la eliminación de sustancias hidrofóbicas del interior de las células tumorales, y debe considerarse que las drogas que se usan en el tratamiento del OS son hidrofóbicas y susceptibles a la acción de esta bomba y a ser eliminadas del interior de la célula, como lo son las antraciclinas, el etopósido y muy probablemente también el cisplatino.¹⁶ Lo anterior dio pie al desarrollo del estudio nacional intergrupo del *Children's Cancer Group* (CCG) y del *Pediatric Oncology Group* (POG) en 1992, para el tratamiento y estudio del niño con OS y la posible participación de esta glicoproteína como factor pronóstico independiente, y aunque los resultados no aportaron la evidencia suficiente para apoyar la modificación de los regímenes de tratamiento para los pacientes en quienes se expresaba esta P-gp, y tampoco se encontró ser un factor pronóstico independiente en la sobrevida de este grupo de pacientes, si es de considerarse intensificar más los tratamientos en el grupo de pacientes que si la expresan, más que cambiar un esquema terapéutico dado que la antraciclina se ha mantenido como una droga de primera línea en el manejo de estos tumores.¹⁷

Lo anteriormente mencionado da pie a la necesidad de determinar esta P-gp en todos nuestros pacientes,

dado que es muy posible que por un fenómeno de idiosincrasia racial, nuestros pacientes tengan sobreexpresada esta proteína, razón por la cual estamos encontrando que a pesar de tratamientos de quimioterapia muy intensivos y de acuerdo a protocolos internacionales, nuestros pacientes desarrollen enfermedad metastásica pulmonar de manera tan temprana.

A lo anteriormente expuesto, debe agregarse lo elevado del porcentaje de pacientes que son diagnosticados desde un inicio con enfermedad metastásica pulmonar, esto es, se está estableciendo el diagnóstico de una manera tardía en nuestros pacientes, para lo cual ya se han iniciado campañas para la detección oportuna de este tipo de cáncer, tanto en el sector salud como en el IMSS.

La segunda causa de mortalidad en nuestro grupo corresponde a eventos de sepsis en el 9% de los pacientes, lo cual es un riesgo inherente al empleo de regímenes de quimioterapia intensivos con cisplatino y antraciclinas, administrados en la fase de neoadyuvancia con intervalos de cada dos semanas en el caso del cisplatino, aunado esto a lo elevado de las dosis de antraciclinas necesarias en este tipo de padecimientos, que supera los 80 mg/m²SC, tal como se ha considerado en la mayoría de los protocolos internacionales.^{18,19}

Por último, debe mencionarse que en nuestra serie todos los pacientes que desarrollaron enfermedad metastásica pulmonar, fallecieron a pesar de haber sido sometidos a toracotomías para resección de metástasis pulmonares hasta en dos o tres ocasiones. Esto concuerda con lo reportado en la literatura médica, donde se establece que menos del 20% de los niños que desarrollen enfermedad metastásica pulmonar tendrán una supervivencia prolongada.²⁰

El advenimiento de nuevas drogas como el mumaril tripéptido, podrá modificar esta sobrevida logrando incrementarla sólo en aquellos pacientes con sarcoma osteogénico localizado, sin enfermedad metastásica pulmonar, con control total de la enfermedad macroscópica,²¹ no obstante, debe brindarse este beneficio a este grupo de pacientes, que en nuestro país en la actualidad aún es reducido.

La sobrevida en esta serie de pacientes con OS es mala, secundaria primordialmente a la presencia de enfermedad metastásica pulmonar en la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico y a lo temprano del desarrollo de la misma de manera temprana, siendo la progresión tumoral la primera causa de defunción y los eventos de sepsis la segunda. Debe estudiarse más a fondo a estos niños, así como estudiar la expresión de la P-gp como rol en el desarrollo de resistencia a drogas, que condiciona una mala respuesta terapéutica.

REFERENCIAS

1. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumours in USA. *J Pediatric* 1975;86:254-258.
2. Fajardo GA, Mejía-Arangure JM, Hernández-Cruz L, et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6:75-88.
3. Bielac S, Carrele D, Cassali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2009;20:139-154.
4. López-Aguilar E, Cerecedo DF, Peniche-Villalpando. La deshidrogenasa láctica como factor pronóstico del desarrollo de enfermedad metastásica pulmonar en pacientes con Osteosarcoma. *Gac Med Mex* 1996;132(4):363-368.
5. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors in childhood and adolescent. *N Eng J Med* 1999;341:342-352.
6. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. WHO Classification of tumors. Pathology and genetic of tumors of soft tissue and bone. Lyon. IARC PRESS. 2002.
7. Meyer JS, Nadel HS, Marina N. Imagine guide lines for children with Ewing Sarcoma and Osteosarcoma: A report from T Children's Oncology Group Bone Tumors Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:163-170.
8. Enneking WF, Spanier SS. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980;153:106-120.
9. Schwartz CL, Gorlick R, Teot L. Multiple roll resistance in osteogenic sarcoma: INT 0133 from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2057-2062.
10. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves over of survival. A report from the Children Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
11. Siller CA, Craft AW. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978. *Eur J Cancer* 2001;37:760-766.
12. Carle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in Osteosarcoma. *Int Orthop* 2006;30:445-451.
13. Bielack SS, Kempf-Bielack B. Prognostic factors in high risk osteosarcoma. An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-790.
14. Ferrari SW, Bricolli A. Post-relapse survival in osteosarcoma of the extremities; prognostic factors for long term survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710-715.
15. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M. Neoadjuvant chemotherapy with high dose ifosfamide, high dose Methotrexate, cisplatin and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: A joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005;23:8845-8852.
16. Kessel D, Hall TC, Roberts D. Uptake and retention of daunomycin by mouse leukemic cells as factors in drug response. *Cancer Res* 1968;28:938-941.
17. Meyers PA, Scheartz CL, Krailo M. Osteosarcoma: A randomized prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high dose Methotrexate. *J Clin Oncol* 2005;23:2004-2011.
18. Packos EE, Ioannidis JP. The association of P-gp with response to chemotherapy in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2003;98:581-589.
19. Scotlandi K, Serra M. Multidrug resistance and malignancy in human osteosarcoma. *Cancer Res* 1996;56:2434-2439.
20. Kempf-Bielack B, Bielack SS. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in COSS. *J Clin Oncol* 2005;23:559-568.
21. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004 data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Cancer* 2009;115(7):1531-1543.