

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 11, NÚM. 5, SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2012

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

Osteosarcoma. Logros de la quimioterapia adyuvante ¿después de 25 años... hay algo nuevo...?

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Osteosarcoma metastásico al diagnóstico: características clínicas y pronóstico

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

Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Osteosarcoma, experiencia en un hospital de tercer nivel

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Utilidad de la resonancia magnética en osteosarcoma

Tratamiento del osteosarcoma no metastásico

Revisión sistematizada de la implicación pronóstica de la sobreexpresión de la proteína HER2/ erBB2 en osteosarcoma pediátrico

## CASOS CLÍNICOS

Osteosarcoma telangiectásico en un quiste óseo aneurismático de fémur

Osteosarcoma maxilar en un paciente pediátrico: presentación de caso y revisión de la literatura





# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

**Dr. Jorge Martínez Cedillo**  
Presidente

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Vicepresidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Secretario

**Dra. Araceli Castellanos Toledo**  
Tesorera

## Vocales

Dr. Samuel Rivera Rivera  
Dr. Fernando Aldaco Sarvide  
Dr. Adrián Cravioto Villanueva  
Dra. María Isabel Enríquez Aceves  
Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

## Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

## Consejeros

Dr. Rogelio Martínez Macías  
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

## Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca  
Guadalupe Palacios Viveros

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,  
D.F., C.P. 06760  
Tel. 55 74 14 54 /  
Fax 55 84 12 73  
smeo@prodigy.net.mx  
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

## Editado por:

**Masson Doyma México, S.A.**  
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,  
Col. Actipan, C.P. 03230,  
Del. Benito Juárez, México D.F.  
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:  
Pedro Turbay Garrido

Septiembre - Octubre 2012, Vol. 11, Núm. 5

## Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

## Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

## Coeditor

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**

## Editores asociados

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

## Comité editorial

**DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO**

Bioética

**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

Biología Molecular

**DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ**

Cabeza y Cuello

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN**

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA**

Casos de Arbitraje Médico

**DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES**

Cirugía reconstructiva y oncológica

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Colon, recto y ano

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**

Colposcopia

**DR. ARMANDO FERNANDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES**

Editor Boletín

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Editor Revista AIO

**DRA. PEDRO RIZO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DR. FELIX QUIJANO CASTRO**

Ginecología

**DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO**

Innovación tecnológica

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR**

Inmunología

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO**

Linfomas

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Marcadores moleculares

**DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO**

Mastografía

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y Estadística

**DR. SAMUEL RIVERA RIVERA**

Oncología Médica

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Oncología Pediátrica

**DR. FERNANDO ALDACO SARDIVE**

Página Web

**DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO**

Patología

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID**

Piel y melanoma

**DR. HÉCTOR PADILLA MÉNDEZ**

Prótesis Maxilofacial

**PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO AGUILAR**

Psico-Oncología

**DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO**

Radiología Intervencionista

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

Rehabilitación

**DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES**

Resonancia Magnética

**DR. MARIO CUELLAR HUBBE**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. OSCAR QUIROZ CASTRO**

Tomografía Computarizada

**DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ**

Tórax y mediastino

**DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA**

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Tumores mamarios

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN**

Tumores neuroendocrinos

**DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA**

Tumores urológicos

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## CONTENTS

### EDITORIAL

Osteosarcoma. Success of adjuvant chemotherapy. After 25 years... Is there something new...? **293**

*Jorge Martínez-Cedillo*

### ORIGINAL ARTICLES

Metastatic osteosarcoma at diagnosis: clinical characteristics and prognosis **296**

*Ricardo Gómez-Martínez, et al.*

Prognostic factors and survival in osteosarcoma. Ten-years experience in "Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI" **300**

*Javier Enrique López-Aguilar, et al.*

Outcome of children with osteosarcoma at Hospital Infantil de México Federico Gómez **306**

*Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.*

Osteosarcoma, third level hospital experience **314**

*Liliana Esther Bernal-Casseres, et al.*

### REVIEW ARTICLES

Magnetic resonance imaging utility in osteosarcoma **319**

*Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.*

Treatment of non-metastatic osteosarcoma **324**

*Carlos Alberto Leal-Cavazos*

## CONTENIDO

### EDITORIAL

Osteosarcoma. Logros de la quimioterapia adyuvante ¿después de 25 años... hay algo nuevo...? **293**

*Jorge Martínez-Cedillo*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Osteosarcoma metastásico al diagnóstico: características clínicas y pronóstico **296**

*Ricardo Gómez-Martínez, et al.*

Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI **300**

*Javier Enrique López-Aguilar, et al.*

Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez **306**

*Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.*

Osteosarcoma, experiencia en un hospital de tercer nivel **314**

*Liliana Esther Bernal-Casseres, et al.*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad de la resonancia magnética en osteosarcoma **319**

*Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.*

Tratamiento del osteosarcoma no metastásico **324**

*Carlos Alberto Leal-Cavazos*

## Contents

Systematic review of the prognostic implications of the overexpression of HER2/erbB2 in pediatric osteosarcoma 328

*Ana Cristina García-Espinosa, et al.*

### CLINICAL CASES

Telangiectatic osteosarcoma in an aneurysmal bone cyst of femur 338

*Lourdes Romero-Rodríguez, et al.*

Maxilar osteosarcoma in a pediatric patient: case presentation and literature review 344

*Luis Enrique Juárez-Villegas, et al.*

## Contenido

Revisión sistematizada de la implicación pronóstica de la sobreexpresión de la proteína HER2/ erbB2 en osteosarcoma pediátrico 328

*Ana Cristina García-Espinosa, et al.*

### CASOS CLÍNICOS

Osteosarcoma telangiectásico en un quiste óseo aneurismático de fémur 338

*Lourdes Romero-Rodríguez, et al.*

Osteosarcoma maxilar en un paciente pediátrico: presentación de caso y revisión de la literatura 344

*Luis Enrique Juárez-Villegas, et al.*

## Osteosarcoma. Logros de la quimioterapia adyuvante ¿después de 25 años... hay algo nuevo...?

*Osteosarcoma. Success of adjuvant chemotherapy. After 25 years... Is there something new...?*

Jorge Martínez-Cedillo

Los tumores óseos representan aproximadamente del 3% a 4% de las neoplasias en la infancia. El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente particularmente entre niños y adolescentes. Tiene un segundo pico de incidencia en individuos de 60-80 años de edad.<sup>1,2</sup>

Uno de los problemas bien conocido que influye en el pronóstico de los pacientes con OS es el retardo en el diagnóstico, por lo que muchos pacientes se diagnostican en etapas avanzadas con pocas probabilidades de curación. Aproximadamente el 20% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica clínicamente demostrable al momento del diagnóstico, con supervivencia a cinco y 10 años de 29% y 24%, respectivamente.<sup>3-5</sup>

Los avances en las técnicas de imagen, particularmente la tomografía axial computarizada (TAC) permitieron identificar pacientes con metástasis pulmonares al momento del diagnóstico.

Aunque el control del tumor primario se puede alcanzar con la amputación de la extremidad afectada, desde los años setentas se conoce que el 80% a 90% de los pacientes recaen con metástasis pulmonares en una mediana de cinco meses posterior a la cirugía sin tratamiento adyuvante, lo que refleja que estos pacientes tienen metástasis subclínicas o micro-metástasis al momento del diagnóstico indetectables por las técnicas habituales.<sup>6-8</sup> El pronóstico de los pacientes con OS a principios de los años setentas era pobre con supervivencia de aproximadamente 20% a cinco años, junto con afectación en la calidad de vida por la amputación de la extremidad.

Dos hechos han permitido mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con OS. La introducción

de la quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad localizada y la mejoría en las técnicas quirúrgicas permitiendo la conservación de la extremidad afectada.

En un principio fue difícil aceptar la quimioterapia adyuvante como tratamiento estándar. Tuvo que pasar varias pruebas para que se reconociera su impacto y que se aprobara su uso en esta modalidad.

Ante el mal pronóstico de los pacientes con OS no metastásico tratados únicamente con cirugía, a finales de los años setentas y principios de los ochentas se iniciaron estudios con quimioterapia adyuvante que demostraron supervivencia libres de recaídas del 45% a 60% a tres y cinco años, respectivamente. Sin embargo, estos ensayos fueron cuestionados por deficiencias metodológicas y por no ser controlados poniéndose en duda el impacto de la quimioterapia.<sup>9-13</sup>

Con este antecedente y con el propósito de estudiar el efecto de la quimioterapia adyuvante, en 1976 la Clínica Mayo condujo un ensayo clínico controlado en 38 pacientes con quimioterapia adyuvante con altas dosis de metotrexate, sin demostrar ningún beneficio de la quimioterapia sobre aquellos pacientes aleatorizados a cirugía sola. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años fue de 42%, y la supervivencia global (SG) de 52% en ambos grupos.<sup>14</sup>

En un intento por resolver la controversia de la quimioterapia adyuvante, el *Pediatric Oncology Group*, condujo un estudio multiinstitucional en 36 pacientes con diagnóstico de OS no metastásico de extremidades, para comparar la quimioterapia adyuvante vs cirugía sola. La supervivencia libre de recaída actuarial a dos años fue de 17% en el grupo de cirugía sola y 66% en el grupo de quimioterapia adyuvante ( $p < 0.001$ ).<sup>15</sup>

En otro estudio realizado en la Universidad del Sur de California, se aleatorizaron 55 pacientes a recibir o no quimioterapia adyuvante. La SLE y la SG fueron significativamente más altas ( $p=0.005$ ) en el grupo de quimioterapia adyuvante.<sup>16</sup>

En años más recientes, un estudio del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, aunque no es un ensayo clínico controlado, reúne la experiencia de 612 pacientes con OS no metastásico tratados con cirugía y quimioterapia de 1975 a 1984, reportando SLE a cinco años del 76%.<sup>17</sup>

Así, el OS es hoy en día, un ejemplo claro del beneficio que tiene la quimioterapia adyuvante en enfermedad no metastásica en combinación con el manejo quirúrgico del tumor primario.

Después de este logro demostrado de la quimioterapia adyuvante, la mejoría de la supervivencia de los pacientes con OS no metastásico tratados con quimioterapia adyuvante ha sido limitada durante los últimos 20 años, a pesar de los intentos realizados con diferentes combinaciones de antineoplásicos con efectividad comprobada, con o sin altas dosis de metotrexate, e incluso la administración de quimioterapia neoadyuvante. Recientemente, la administración de muramyl tripéptido phosphatidyl-ethanolamina (MTP) un análogo sintético lipofílico del muramyl dipéptido, componente de la pared celular del bacilo de Calmette-Guerin, se ha empleado junto con la quimioterapia en pacientes con OS no metastásico con resultados prometedores.

El *Children's Cancer Group* y el *Pediatric Oncology Group* evaluaron en un estudio fase III, la quimioterapia con o sin MTP en pacientes con OS no metastásico. La adición de MTP a la quimioterapia mejoró la supervivencia a seis años del 70% al 78% ( $p=0.03$ ) y riesgo relativo de 0.71.<sup>18</sup>

Parece ser que los años de espera después de demostrar los resultados con quimioterapia adyuvante verán por fin mayor progreso en el pronóstico de los pacientes con OS no metastásico, con la introducción de este nuevo compuesto en combinación con la quimioterapia.

En México, desde hace algunos años hay interés por esta patología entre especialistas encargados de diagnosticarla y tratarla. Esto llevó a que en abril del 2011 se integrará el Grupo Mexicano de Osteosarcoma, formado por un grupo interinstitucional a nivel nacional interesados en el tema. Los objetivos fundamentales son realizar a nivel nacional programas de investigación, así como campañas que permitan el diagnóstico oportuno y la integración de un protocolo nacional de abordaje y tratamiento de los pacientes con OS. Esto permitirá homogeneizar el abordaje y tratamiento, y como consecuencia mejorar el pronóstico de los pacientes con esta

patología en nuestro país. Este volumen de la Gaceta Mexicana de Oncología está dedicado a mostrar algunas de las experiencias que sobre OS tienen algunos integrantes del Grupo Mexicano de Osteosarcoma en diferentes instituciones de nuestro país. Cabe destacar los resultados en supervivencia a cinco años del 40% reportado por Aguilar y colaboradores, que contrastan con lo reportado en la literatura médica; y los reportados por Gómez y colaboradores de 66% a siete años que se aproximan más a lo reportado en la literatura mundial. Esto puede reflejar lo heterogéneo de la enfermedad y probablemente del manejo en las diferentes instituciones.

Aunque son experiencias de instituciones en forma individual, es el inicio del trabajo entusiasta de estos profesionales de la medicina; seguro de que en el futuro cercano se obtendrán experiencias de investigación ya como Grupo.

Vaya pues una felicitación al Grupo Mexicano de Osteosarcoma por su integración y por los logros alcanzados en poco tiempo; con el deseo de que el trabajo en conjunto se vea reflejado en los resultados de protocolos nacionales para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con OS en México.

## REFERENCIAS

1. Mirabello L, Troisi R, Savage S. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004. Data from Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115(7):1531-1543.
2. Mirabello L, Troisi R, Savage S. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer* 2009;125(1):229-234.
3. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993;11:449-453.
4. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:3641-3648.
5. Kager L, Zoubec A, Potechger 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.
6. Dahalin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma: a study of 600 cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1967;49:101-110.
7. Markove R, Mike V, Haych JV, et al. Osteogenic sarcoma under age of twenty-one: a review of 145 operative cases. *J Bone Joint Surg* 1970;52:411-492.
8. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;43:2163-2177.
9. Sutow WW, Sullivan MP, Fernbach DJ, et al. Adjuvant chemotherapy in primary treatment of osteogenic sarcoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1975;36:1598-602.
10. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974;291:998-1000.
11. Jaffe N, Frei E III, Traggis D, et al. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974;291:994-997.
12. Ettinger LJ, Douglas HO Jr, Higby DJ, et al. Adjuvant adriamycin and cisplatin (cis-platinum) in primary osteosarcoma. *Cancer* 1981;47:248-254.
13. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106Suppl:55-67.
14. Edmonson JH, Green SS, Ivins JC, et al. A controlled pilot study of high-dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1984;2:152-156.

15. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-1606.
16. Eilber FR, Eckardt J. Adjuvant therapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985;4:144.
17. Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5-15.
18. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.

Departamento de Oncología Médica, Instituto  
Nacional de Cancerología. México D.F., México.

*Correspondencia:* Departamento de Oncología Médica,  
Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando  
22, Colonia Sección XVI. México D.F., México.  
Teléfono: (55) 5628 0417.

*Correo electrónico:* jorge\_martinezcedillo@yahoo.com.mx

# Osteosarcoma metastásico al diagnóstico: características clínicas y pronóstico

## *Metastatic osteosarcoma at diagnosis: clinical characteristics and prognosis*

Ricardo Gómez-Martínez,<sup>1</sup> Noemí Silva-Padilla,<sup>1</sup> Mateo Gutiérrez-de la O,<sup>2</sup> Gerónimo Tavares-Macías.<sup>3</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno óseo más frecuente en adolescentes, aproximadamente el 20% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico. Reportamos la experiencia del Servicio de Oncología de UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS con estos pacientes.

**Material y método:** Analizamos género, edad al diagnóstico, tiempo de evolución, localización, histología del tumor, sitios de metástasis, niveles de fosfatasa alcalina (FA) y deshidrogenasa láctica (DHL) y sobrevida global (SG). Los pacientes se dividieron de acuerdo a la presencia de metástasis y las variables fueron contrastadas.

**Resultados:** Se estudiaron 63 pacientes, 16 con metástasis. El tiempo de evolución fue más corto (8.3 vs 14.4 semanas;  $p=0.032$ ) y los niveles de DHL (2 571 vs 589 U/Lt;  $p=0.000$ ) y FA (894.6 vs 485.6 U/Lt;  $p=0.001$ ) más elevados en los pacientes con metástasis. La SG para pacientes con enfermedad localizada fue de 66% a 90 meses, y de 38% a 24 meses para pacientes con metástasis.

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Osteosarcoma (OS) is the most common primary malignant bone tumor in teenagers. It has been reported that 20% of patients have pulmonary metastases at diagnosis. The aim of this paper is to describe the clinical characteristics and the overall survival in patients with metastatic osteosarcoma attending in the UMAE hospital de pediatría CMNO, IMSS.

**Material and methods:** We analyzed age at diagnosis, sex, time since onset of presenting features, location of tumor, histologic subtype, location of metastases, levels of serum alkaline phosphatase (SAP) and lacto dehydrogenase (LDH) at diagnosis, and overall survival. The patients were classified according to the presence of metastases at diagnosis and the variables were compared.

**Results:** Sixty-three patients were analyzed, sixteen with metastases. The time since onset of presenting features was shorter (8.3 vs 14.4 weeks;  $p=0.032$ ) and the levels of LDH (2 571 vs 589 U/Lt;  $p=0.000$ ) and SAP (894.6 vs 485.6;  $p=0.001$ ) were highest in patients with metastases. The overall survival was 66% at 90 months in patients with localized osteosarcoma, and 38% at 24 months in patients with metastases.

1 Médico adscrito Servicio de Oncología, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jal., México.

2 Jefe del Servicio de Ortopedia, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jal., México.

3 Jefe del Servicio de Patología, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jal., México.

Correspondencia: Dr. Ricardo Gómez Martínez, Servicio de Oncología Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS. Belisario Domínguez 735, C.P. 44340. Guadalajara, Jal, México. Teléfono: (0133)3668 3000, ext. 3174 y 31742. Celular: (045-33) 1175815. Correo electrónico: rgomezmartinez64@gmail.com

**Discusión:** El corto tiempo de evolución y los niveles elevados de DHL y FA reflejan un comportamiento biológico más agresivo de la enfermedad metastásica, con poca respuesta a la quimioterapia convencional y un pronóstico pobre.

**Conclusiones:** La frecuencia de metástasis y la SG observadas son similares a estudios previos; son necesarios nuevos abordajes terapéuticos para mejorar el pronóstico de los pacientes con OS metastásico al diagnóstico.

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

**Discussion:** The shorter time since onset of presenting features and the elevated levels of LDH and SAP in patients with metastatic disease at presentation are features of the biologically more aggressive disease, with poor response to conventional chemotherapy and poor outcome.

**Conclusions:** The frequency of metastases and the overall survival were similar at literature; new therapeutic approaches are warranted to improve the prognosis in patients with metastatic osteosarcoma.

**Keywords:** Osteosarcoma, metastases, survival, prognosis, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

Con una incidencia aproximada de 0.2-3 casos nuevos al año/100 000 habitantes, el osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en la población pediátrica.<sup>1</sup> Entre el 11% a 20% de los pacientes presentan metástasis detectables al diagnóstico, principalmente a pulmón.<sup>2</sup> Mientras que el porcentaje de sobrevida libre de evento (SLE) a cinco años es de aproximadamente 60% a 70% en los pacientes con enfermedad localizada,<sup>3,4</sup> mientras que para los pacientes con metástasis al diagnóstico, la sobrevida a cinco años apenas alcanza el 20%.

El objetivo del presente trabajo es reportar la frecuencia de OS metastásico al diagnóstico, sus características clínicas y la sobrevida observada en nuestra Institución.

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos clínicos de pacientes con diagnóstico de OS atendidos en el Servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) del IMSS, durante el periodo 2003-2010 fueron obtenidos de los expedientes. Se analizó: género, edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la sintomatología, localización e histología del tumor primario, sitios de metástasis, niveles de fosfatasa alcalina (FA) y deshidrogenasa láctica (DHL) al diagnóstico y sobrevida global (SG). El diagnóstico de metástasis se estableció por imágenes tomográficas en el caso de enfermedad pulmonar, o de gammagrama óseo con Tc99 para enfermedad en otros huesos.

Con fines comparativos, los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia de metástasis al

diagnóstico. La asociación de variables categóricas entre ambos grupos fue examinada con prueba de *ji cuadrada*; la media de edad al diagnóstico, tiempo de evolución previo al diagnóstico y niveles de DHL y FA fueron comparados mediante *t* de *students* para muestras no relacionadas. La SG se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico a la última fecha de seguimiento o muerte por cualquier causa, siendo calculada mediante el método de Kaplan Meier.

Los datos fueron analizados usando el programa estadístico *statistical package for social sciences* (SPSS versión 10.0, Chicago IL), se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## ▷ RESULTADOS

Durante el periodo 2003-2010 un total de 63 pacientes fueron diagnosticados con OS en el Servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN. Dieciséis (25%) presentaban metástasis al diagnóstico: 13 (20%) a pulmón y tres (5%) a otros huesos. Para todo el grupo se observó predominio del género masculino con 35/63 pacientes (relación hombre:mujer 1.2:1), la media de edad al diagnóstico fue de 11.4 años (desviación estándar DE 2.54) y la media de tiempo de evolución del cuadro clínico de 12.8 semanas (DE 16.3).

El hueso más frecuentemente afectado fue fémur en 38 pacientes (60%), seguido de tibia 11 pacientes (17%), húmero 10 pacientes (16%) y peroné dos pacientes (3%), un paciente presentó tumor en vértebra lumbar L2 y otro en calcáneo.

Se realizó en esta Institución biopsia del tumor en 52/63 casos, los 11 restantes fueron sometidos a biopsia en otros hospitales, corroborándose el diagnóstico por el

Departamento de Patología del CMN, IMSS, mediante la revisión de las laminillas y/o bloques de parafina de cada uno de los pacientes.

La variedad histológica más frecuente fue la osteoblástica con 44 casos (70%), seguida de la condroblástica en ocho pacientes (13%) y de la telangiectásica en siete casos (11%). En dos pacientes se reportó OS anaplásico, y en los dos restantes OS fibroblástico.

En cuanto a los marcadores bioquímicos al diagnóstico, los niveles de DHL presentaron una media de 1 105.2 UI/L (DE 2 153), y los de FA de 593.1 (DE 447.1).

En la **Tabla 1** se resumen las características de los pacientes de acuerdo a la etapa de la enfermedad al diagnóstico; como puede observarse no se encontró diferencia entre ambos grupos al comparar la distribución por género, edad al diagnóstico, localización del tumor y variedades histológicas. Únicamente los niveles de DHL y de FA mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos, así como el tiempo de evolución, el cual resultó notablemente más corto en los pacientes con metástasis al diagnóstico.

La SG para los pacientes con enfermedad localizada fue de 66% a 90 meses, y de 38% a 24 meses para los pacientes con metástasis (**Figura 1**).

## ► DISCUSIÓN

El OS metastásico tiene un pronóstico pobre, de acuerdo a series previamente publicadas, con el abordaje terapéutico actual de quimioterapia y resección de las metástasis pulmonares junto con la resección del primario, la SLE alcanza apenas el 50% a tres años.<sup>5</sup> La enfermedad ósea multicéntrica sincrónica es mucho más rara, y suele presentar un pronóstico uniformemente fatal.<sup>6</sup> En la presente serie, los tres pacientes con OS metastásico a otros huesos fallecieron dentro de los primeros 12 meses del diagnóstico.

La frecuencia de 20% de enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico encontrada en nuestro Hospital, es similar a la reportada en otras series.<sup>7</sup>

No encontramos relación entre metástasis al diagnóstico y subtipo histológico de OS, contrario a Mialou<sup>8</sup> y Kaste,<sup>7</sup> quienes reportaron asociación de la variedad osteoblástica con la presencia de metástasis.

Es de llamar la atención el corto tiempo de evolución de la sintomatología observado en los pacientes con enfermedad metastásica de nuestra serie, respecto de aquellos con enfermedad localizada (8.3 vs 14.4 semanas), lo que aunado a los niveles altos de DHL y FA, refleja un comportamiento biológico más agresivo de la enfermedad, desafortunadamente carecemos de información del volumen del tumor primario, y el número y volumen de las metástasis pulmonares en nuestros pacientes, lo que nos impide efectuar una correlación entre carga tumoral, tiempo de evolución y niveles de FA y DHL.

**Tabla 1.**  
Características generales de los pacientes (n=63).

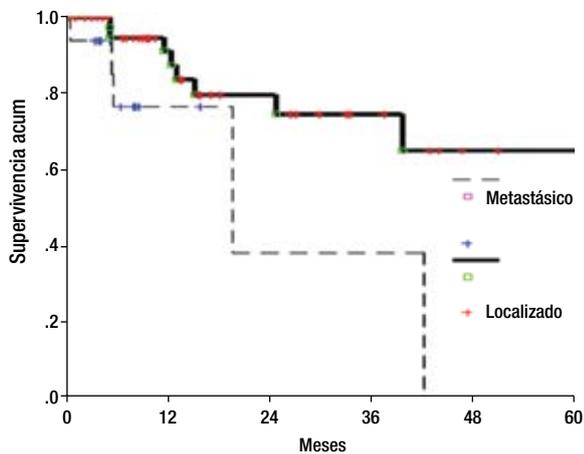
	Localizado (n=47)	Metastásico (n=16)	p
Género			0.57
• Femenino (28)	22	6	
• Masculino (35)	25	10	
Edad (años)			0.41
• Media (DE)	11.4 (2.3)	11.3 (3.1)	
Tiempo de evolución (semanas)			0.032
• Media (DE)	14.4 (18.6)	8.3 (4.3)	
Localización del tumor			0.26
• Fémur (38)	27	11	
• Tibia (11)	11	-	
• Húmero (10)	6	4	
• Peroné (2)	1	1	
• Vértebra (1)	1	-	
• Calcáneo (1)	1	-	
Histología del tumor			0.51
• Osteoblástico (44)	34	10	
• Condroblástico (8)	5	3	
• Telangiectásico (7)	4	3	
• Anaplásico (2)	2	-	
• Fibroblástico (2)	2	-	
Niveles de DHL al diagnóstico (U/Lt)			0.000
• Media (DE)	589.6 (415.5)	2,571 (3,906)	
Niveles de FA al diagnóstico (U/Lt)			0.001
• Media (DE)	485.6 (317.7)	894.6 (634.9)	

DHL: deshidrogenasa láctica; FA: fosfatasa alcalina; DE: desviación estándar.

El comportamiento biológico más agresivo de la enfermedad en pacientes con metástasis al diagnóstico respecto a quienes las desarrollan posteriormente, es un fenómeno reportado en estudios previos.<sup>9,10</sup> Po Kuei y colaboradores del hospital de veteranos de Taiwán, reportaron sobrevividas a cinco años del 0% para estos pacientes, del 7.4% para los que desarrollaron metástasis durante el tratamiento, y del 59.5% para los que las presentaron después de concluir tratamiento.<sup>11</sup> Por su parte, el grupo japonés de oncología músculo-esquelética luego de analizar 280 pacientes con metástasis pulmonares, encontró peor sobrevivida a cinco años en aquellos cuyas metástasis aparecieron durante el tratamiento (0% para los que se encontraban en quimioterapia neoadyuvante, y 6% para los pacientes con quimioterapia adyuvante), seguido de los pacientes con metástasis al diagnóstico (18%);<sup>12</sup> según Kuei, esta diferencia en los resultados entre ambos estudios puede deberse a los distintos

**Figura 1.**

Sobrevivida global en pacientes con osteosarcoma de acuerdo a etapa al diagnóstico.



protocolos de tratamiento, o a los diferentes esquemas aplicados en la detección de metástasis pulmonares.

El comportamiento agresivo de la enfermedad en pacientes con metástasis al diagnóstico, es debido en gran parte a la quimiorresistencia de las metástasis. Tsuchiya y colaboradores encontraron en los pacientes con metástasis pulmonares de su serie, que sólo los que alcanzaron respuesta completa a la neoadyuvancia tuvieron posibilidades de supervivencia.<sup>12</sup>

Tradicionalmente, los pacientes con enfermedad localizada y aquellos con metástasis al diagnóstico han recibido los mismos protocolos de tratamiento,<sup>13</sup> y estudios recientes con quimioterapia convencional no han logrado modificar el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica.<sup>14</sup> En nuestra experiencia los esquemas de tratamiento se han conformado básicamente de cisplatino y una antraciclina (epirrubicina o recientemente, doxorubicina liposomal) en neoadyuvancia, y un alquilante clásico (ciclofosfamida o ifosfamida) y etopósido en adyuvancia.

En años recientes la adición de mifamurtide a la quimioterapia convencional ha mejorado la SG de pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico,<sup>15,16</sup> sin embargo, para los pacientes con metástasis al diagnóstico no han surgido nuevas alternativas terapéuticas. El conocimiento de los mecanismos de quimiorresistencia de las metástasis por pérdida de integridad de las vías de la apoptosis –específicamente el papel de la vía Fas– ha abierto nuevas perspectivas de investigación en el tratamiento de estos pacientes, y podría ofrecer en un futuro nuevas opciones terapéuticas.<sup>17-19</sup>

## ▷ CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, el 20% de los pacientes con OS presentan metástasis pulmonares al diagnóstico y un 5% enfermedad ósea multicéntrica. Estos pacientes tienen un tiempo más corto de evolución y niveles más elevados de DHL y FA, reflejando una enfermedad con un comportamiento biológico más agresivo.

Al igual que en otras series internacionales, la supervivencia con los esquemas convencionales de quimioterapia es pobre, alcanzando apenas el 38% a 24 meses del diagnóstico.

Es indispensable la investigación de nuevos abordajes terapéuticos que incrementen la supervivencia de los pacientes con OS metastásico al diagnóstico.

## REFERENCIAS

- Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J of rare dis* 2007;2:6.
- Jeffrey GM, Price CH, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 1975;32:87-107.
- Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-term outcome for patients with non metastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Instituto ortopedico Rizzoli according to the Instituto Ortopedico Rizzoli/ osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016-4027.
- Fuchs N, Bielack SS, Epler, et al. Long-term results of the cooperative German-Austria-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9:893-899.
- Marina NM, Pratt CB, RAO BN, et al. Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer* 1992;70:2722-2727.
- Longhi A, Fabbri N, Donati D, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with synchronous multifocal osteosarcoma: results in eleven cases. *J Chemother* 2001;13:324-330.
- Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, et al. Primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis imaging features. *Cancer* 1999;86:1602-1608.
- Mialou V, Philip T, Kalifa Ch, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis prognostic factors and long term outcome: the french pediatric experience. *Cancer* 2005;104:1100-1109.
- Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993;11:449-453.
- Bacci G, Briccoli A, Mercuri M, Ferrari S, Bertoni F, Gasbarrini A et al. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastasis: long term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother* 1998;10:69-76.
- Kuei W, Ming ChW, Fong Ch, et al. Primary osteogenic sarcoma with pulmonary metastasis: clinical results and prognostic factors in 91 patients. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:514-522.
- Tsuchiya H, Kanazawa Y, Mohamed E, et al. Effect of Timing of Pulmonary Metastases Identification on Prognosis of Patients with Osteosarcoma: The Japanese Musculoskeletal Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:3470-3477.
- Bielack S, Carrle D, Casali G. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncol* 2009;20(4):137-39.
- Daw NC, Catherine A, Billups CA, et al. Metastatic osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer* 2006;106:403-412.
- Frampton JE. Mifamurtide a review of its use in the treatment of osteosarcoma. *Pediatr Drugs* 2010;12:141-153.
- Kager L, Ulrike Pötschger U, Bielack S. Review of mifamurtide in the treatment of patients with osteosarcoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010;6:279-286.
- Hickman JA. Apoptosis induced by anticancer drugs. *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:121-139.
- Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-1462.
- Mitsiades N, Yu Wh, Poulaki V, et al. Matrix metalloproteinase-7-mediated cleavage of Fas ligand protects tumor cells from chemotherapeutic drug cytotoxicity. *Cancer Research* 2001;61:577-581.

# 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,<sup>1</sup> Ana Paulina Rioscovian-Soto,<sup>2</sup> Andrea Ponce de León-Herrera,<sup>3</sup> Berenice Aguilar-Román,<sup>3</sup> Lourdes Cortés-Mercado,<sup>3</sup> Georgina Siordia-Reyes,<sup>4</sup> Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola.<sup>5</sup>

## ▷ 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.<sup>1</sup>

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).<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

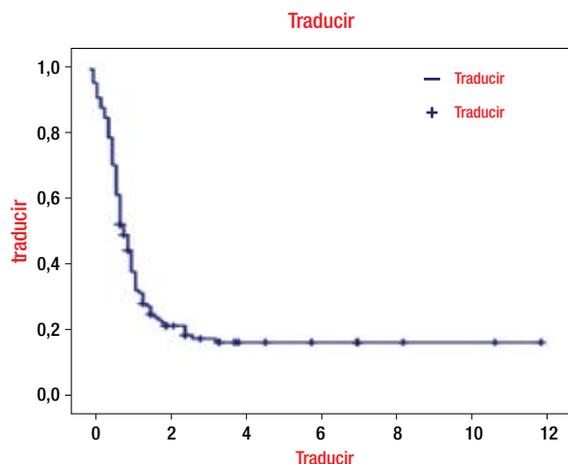
A este respecto, hemos publicado previamente los factores pronósticos de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad metastásica en pacientes pediátricos recién diagnosticados, encontrándose que valores por arriba de 400 UI/L de deshidrogenasa láctica (DHL) correlacionan con un riesgo cuatro veces mayor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

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.<sup>5-8</sup>

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%.<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup>

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.

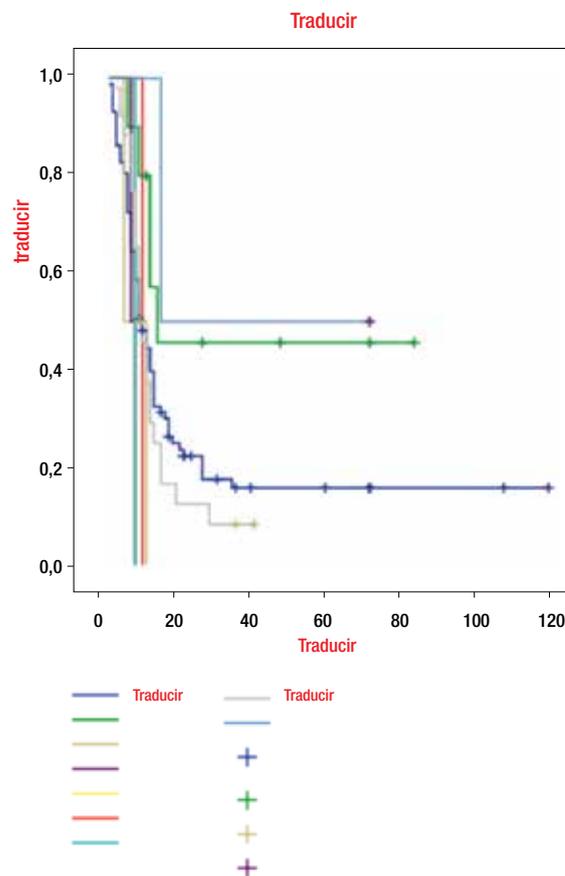
Se determinó igualmente probabilidades y tiempo de sobrevida de pacientes con enfermedad metastásica pulmonar, sometidos a una toracotomía para resección de metástasis pulmonares.

Se determinaron curvas de sobrevida 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.

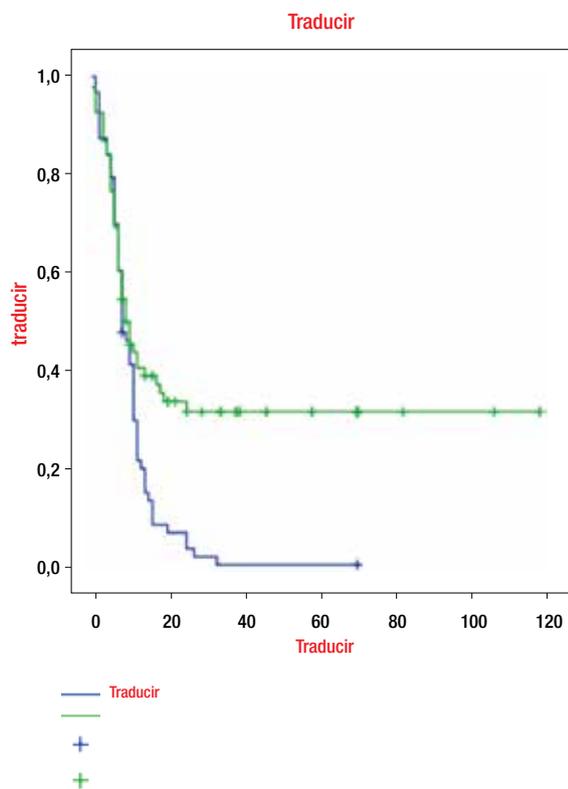
De los pacientes estudiados, presentaron enfermedad metastásica pulmonar al diagnóstico un total de 66 (49%), mientras que los restantes 68 (51%) no las presentaron.

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

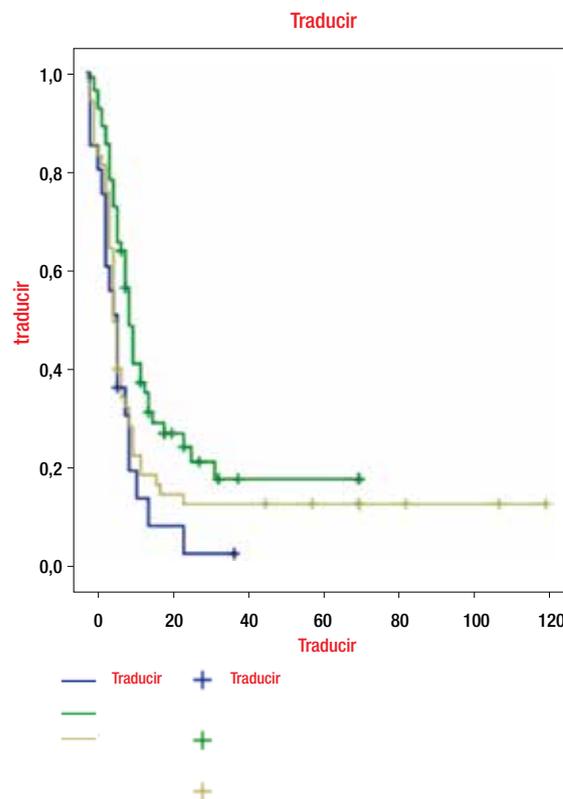
El total de pacientes que finalmente presentaron metástasis pulmonares al diagnóstico o durante los primeros 12 meses posteriores a éste, fue de 87 (64%) pacientes.

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/m<sup>2</sup>SC/día y repetido cada dos semanas por seis cursos; y epirrubicina a la dosis de 120 mg/m<sup>2</sup>SC/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.<sup>11-13</sup>

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.<sup>14,15</sup>

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.<sup>16</sup> 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.<sup>17</sup>

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/m<sup>2</sup>SC, tal como se ha considerado en la mayoría de los protocolos internacionales.<sup>18,19</sup>

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.<sup>20</sup>

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,<sup>21</sup> 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, Carrelle 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 drug 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.

# Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

## *Outcome of children with osteosarcoma at Hospital Infantil de México Federico Gómez*

Miguel Ángel Palomo-Colli,<sup>1</sup> Humberto Peña-del Castillo,<sup>2</sup> Luis Enrique Juárez-Villegas,<sup>1</sup> Pablo Lezama-del Valle,<sup>3</sup> Rogelio Cortés-Rodríguez,<sup>4</sup> Marta Zapata-Tarrés.<sup>1</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más frecuente. Los resultados del tratamiento en pacientes con OS no han mostrado la mejoría que se reporta en otras neoplasias malignas pediátricas. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), los pacientes en general acuden con enfermedad avanzada.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo de 81 pacientes con OS en el HIMFG entre 1996 y 2010.

**Resultados:** Las características clínicas en los pacientes del HIMFG fueron similares a las descritas en la literatura médica. El 37% tuvo metástasis al diagnóstico. Los esquemas de quimioterapia empleados no han mostrado

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Osteosarcoma (OS) is the most common bone tumor in childhood and adolescence. Although treatment improve have been described in other diseases, in OS it has been difficult. At Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez (HIMFG) patients arrive in general with advanced disease.

**Methods:** We performed a retrospective, retrolective and descriptive study of 81 patients diagnosed with OS at HIMFG between 1996 and 2010.

**Results:** Clinical features at diagnosis are similar as one described in literatura. The 37% were metastatic at diagnosis. The 86.4% had a radical surgery. Chemotherapy treatments had no changes along time. The 60.9% relapsed. The 23.5% died because of disease progression and 43.2% abandoned follow up. Two patients are still on treatment.

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

2 Médico de Servicio Social, Facultad de Medicina, Universidad de Sonora. Sonora, México.

3 Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México D.F., México.

4 Servicio de Ortopedia, Hospital para el Niño de Toluca, Instituto Materno Infantil del Estado de México. Toluca, Edo., México.

*Correspondencia:* 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. 2124. Celular: (044) 555418 4099. Correo electrónico: magazapata@yahoo.com

variaciones significativas en los últimos años. El 60.9% tuvieron recaída, 86.4% fueron sometidos a cirugía radical. El 23.5% de los pacientes murió por progresión de la enfermedad y 43.2% abandonaron el seguimiento en el hospital. Dos pacientes continúan en tratamiento.

**Discusión:** La enfermedad metastásica así como la pobre respuesta histológica son suficientes para explicar estos resultados. Sin embargo, es evidente que en OS es necesario buscar más factores pronósticos clínicos, radiológicos y moleculares. Existen problemas de logística locales como son los retrasos en la administración de quimioterapia, que pudieran explicar en parte la pobre respuesta histológica después de la neoadyuvancia en nuestra institución.

**Conclusión:** Los resultados en nuestros pacientes con OS metastásico y pobre respuesta al tratamiento son similares a los descritos en otras series. El abandono en este grupo de niños superó el 40%. Es necesario hacer un análisis más detallado para evaluar el impacto del inicio de la cobertura del Seguro Popular, así como de la toxicidad durante el tratamiento y la calidad de vida.

**Palabras clave:** Niños, osteosarcoma, resultados de tratamiento, abandono, México.

**Discussion:** Metastatic disease as well as bad histological response is enough to explain our results. Although, it is evident that it is a need to find more clinical, radiological and molecular prognosis factors. There are local structural deficiencies as chemotherapy administration delay that could explain the high percentage of bad histological response after neoadjuvance.

**Conclusion:** Results in OS children with metastasis and bad histological response are similar as one described in other series. Abandonment in this group of patients is above 40%. A more detailed analysis must be done to evaluate the impact of the coverage of Seguro Popular as well as toxicity and quality of life.

**Keywords:** Children, osteosarcoma, outcome, abandonment, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo más frecuente en la niñez y adolescencia, se caracteriza por la formación de osteoide maligno inmaduro por las células tumorales, así como por la proliferación de células fusiformes del estroma.<sup>1</sup> Se describen dos picos de presentación, uno en la edad pediátrica y el segundo entre la séptima y octava década de la vida.<sup>2,3</sup> En el caso de la edad pediátrica, según datos del *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* del *National Cancer Institute (NCI)* la incidencia de esta neoplasia por grupos de edad es de: cinco a nueve años, 2.4 casos por millón al año; 10 a 14 años, 7.6 casos por millón por año; 15 a 19 años, 8.2 casos por millón por año; siendo extremadamente raro en edades menores de cinco años con una incidencia de 0.4 casos por millón por año.<sup>4,5</sup> La etiología del OS no está completamente dilucidada. Existen algunas teorías que tratan de explicarla. Una de ellas ha sido, dado que la mayor incidencia de este tumor se ha descrito en adolescentes de alta estatura, que el aumento de los factores de crecimiento

en esa etapa de la vida favorece el desarrollo de estos tumores.<sup>6-8</sup> La exposición a radiación ionizante también se ha relacionado con la aparición del OS, siendo significativa con una exposición entre 10 a 20 años, asociándose aproximadamente con el 2% de OS en la edad adulta.<sup>9,10</sup> Anormalidades citogenéticas como ganancia de un cromosoma 1, pérdidas cromosómicas en los cromosomas 9, 10, 13 y/o 17, así como pérdida completa o parcial del brazo largo del cromosoma 6 (6q-) se han descrito en estudios recientes.<sup>11</sup> Los síndromes de Li Fraumeni, Bloom y síndrome de Rothmund Thomson han sido asociados a algunos casos de OS.<sup>12,13</sup> Sobreexpresión del gen p53 y mutaciones del gen Rb también se han descrito. La sobreexpresión de p53 se ha descrito en un 22% de los casos. El gen Rb, mutado en el retinoblastoma, se ha asociado con OS, ya sea como primera o más comúnmente segunda neoplasia.<sup>11</sup> Además de los anteriores existen diversas asociaciones que tratan de explicar la oncogénesis de este tumor óseo (virus, factores ambientales, factores de crecimiento, enfermedad de Paget, traumatismos,

enfermedad de Ollier, displasia fibrosa, exostosis múltiple hereditaria, entre otros), siendo todos ellos insuficientes para su explicación.<sup>14</sup>

Los pacientes con OS usualmente tienen sintomatología inespecífica; sin embargo, el dolor en el área afectada es la presentación clínica más común,<sup>15</sup> frecuentemente se asocia con el ejercicio o algún trauma dos a cuatro meses previos al diagnóstico.<sup>16</sup> El aumento de volumen hasta la presencia de una masa o tumor firme, visible y palpable, pérdida o disminución de los ángulos de movimiento en la articulación afectada y manifestaciones cutáneas perceptibles (eritema superficial, signos de hipervascularidad) son algunos de los datos que con mayor frecuencia pueden estar presentes al examen médico.<sup>1,17</sup> Síntomas generales como anorexia, pérdida de peso, fiebre y fatiga están raramente asociados con esta neoplasia maligna.<sup>18</sup> El 80% de los OS ocurre en huesos tubulares, entre el 50% y 70% próximo a la rodilla, siendo la región distal del fémur y proximal de la tibia, los sitios primarios más frecuentes, seguido de hombro (región proximal del hombro) y cadera (región proximal de tibia). La presentación en esqueleto axial (pelvis, columna, mandíbula, etc.) es infrecuente, siendo aún menor en tejidos blandos, glándula tiroidea, corazón, riñones, útero o pulmón.<sup>19-21</sup>

El estudio inicial es la evaluación con radiografía simple de la zona afectada debiendo ser comparativa, incluyendo al menos dos planos longitudinales a la zona que se evaluara, lo que permite apreciar la arquitectura ósea y partes blandas (triángulo de Codman, lesiones líticas, blásticas, imagen en rayos de sol, hasta fracturas patológicas).<sup>22-24</sup> Los hallazgos de laboratorio son incremento de fosfatasa alcalina (FA) y en un 30% acompañada con el incremento de deshidrogenasa láctica (DHL) sérica, la presencia de anemia moderada puede estar también presente al diagnóstico.<sup>25</sup> La biopsia es la clave para la confirmación diagnóstica.<sup>26</sup> Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconocen cuatro subtipos histológicos para OS: osteoblástico, fibroblástico, condroblástico y telangiectásico, reflejando el tipo de matriz ósea tumoral. Este último relacionado al peor pronóstico. La sobrevida a cinco años para pacientes con OS era del 10% a 20% antes de 1970, cuando el tratamiento consistía en la amputación de la extremidad afectada.<sup>27</sup> El desarrollo de quimioterapia antes y después del evento quirúrgico así como técnicas quirúrgicas modernas no sólo han elevado la sobrevida global (SG), sino que además aumentaron la calidad de vida de estos pacientes, salvando en muchas ocasiones la extremidad con resección del bloque tumoral.<sup>28,29</sup> Con esta terapéutica se ha reportado SG de hasta el 77% a cinco años.<sup>30</sup>

**Tabla 1.**

Características clínicas de los pacientes con OS en el HIMFG (1996-2010).

Género (masculino:femenino)	1.13:1
Edad en años promedio (intervalo)	11 (2 - 20)
<b>Motivo de consulta</b>	<b>Síntoma/Signo (%)</b>
Dolor	32 (39.5)
Aumento de volumen	38 (46.9)
Fractura patológica	10 (12.3)
Claudicación	1 (1.2)
Relación metastásico:localizado	1:1.45
<b>Subtipo histológico</b>	<b>n (%)</b>
Osteoblástico	61 (75.3)
Condroblástico	5 (6.2)
Fibroblástico	2 (2.4)
Telangiectásico	7 (8.6)
No especificado	6 (7.4)
<b>Metástasis al diagnóstico (n=33)</b>	<b>n pacientes (%)</b>
Pulmón	30 (90.9)
Pulmón + SNC	3 (9.1)

SNC: sistema nervioso central.

En un estudio previo, analizamos las características clínicas y las imágenes radiológicas de una parte de esta cohorte de pacientes que presentaremos.<sup>31</sup>

## ▷ MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo con un número de 109 pacientes con OS, diagnosticados entre agosto de 1996 y agosto de 2010 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Se eliminaron 28 pacientes, ya que los expedientes contenían información incompleta, dando un total de 81 pacientes.

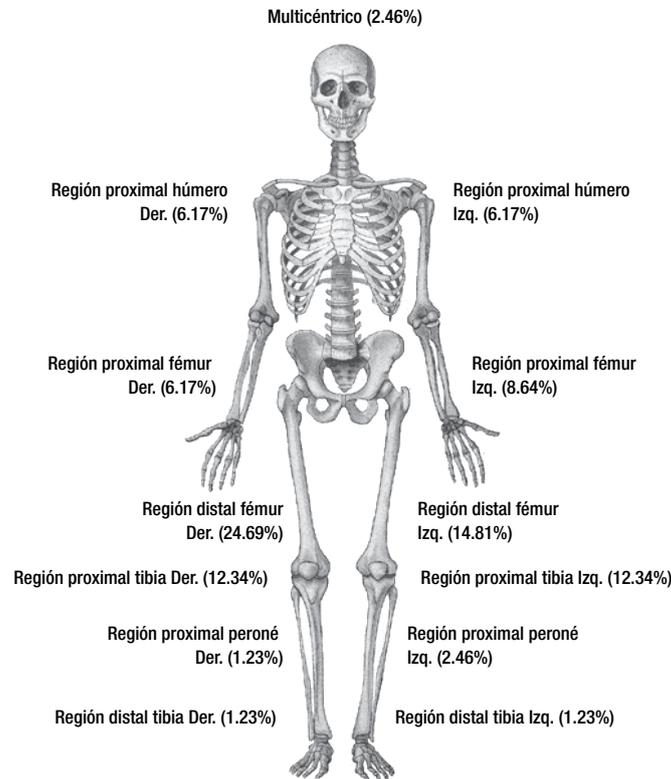
## ▷ RESULTADOS

Del total de pacientes analizados, 43 eran de sexo masculino y 38 femenino representando el 53% y 47%, respectivamente (relación de 1.13:1). La edad promedio al diagnóstico fue 11 años y seis meses (desviación estándar DS 3.24) con una edad mínima y máxima de 2.11 y 20.13 años.

El motivo de consulta o referencia fue la presencia de aumento de volumen en el sitio del tumor en 38 casos (46.91%), seguida por dolor en 32 de los pacientes (39.5%).

**Figura 1.**

Distribución de sitio anatómico del tumor primario en los pacientes con osteosarcoma (HIMFG 1996-2010).



La histología que con mayor frecuencia se registró fue la osteoblástica con 61 casos, representando una importante prevalencia comparada con las otras; cinco de histología condroblástica, dos fibroblástica y siete telangiectásica. En seis de los casos estudiados, el reporte de patología no refiere la histología tumoral. En la **Tabla 1** se resumen las características de los niños.

La localización más frecuente del tumor primario fue en región distal de fémur derecho con un total de 20 casos (25%), seguida por región distal de fémur izquierdo con 12 casos (15%), región proximal de tibia izquierda y derecha con 10 casos cada una (12.5% cada uno), totalizando más del 50% del total de los casos. El resto de las localizaciones del tumor primario se muestran en la **Figura 1**.

Treinta y tres pacientes presentaron metástasis al diagnóstico. Estas metástasis fueron observadas en placas de rayos X o por tomografía axial computada (TAC). Tres pacientes tuvieron metástasis tanto en pulmón como en sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico.

El resto, 30 pacientes presentaron metástasis en ambos pulmones en el 90% de los casos.

Sesenta y cuatro pacientes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante. De este total, 60 (93.7%) recibieron la neoadyuvancia con adriamicina (ADR) y cisplatino (CDDP), con un número promedio de cuatro ciclos (intervalo de uno hasta nueve ciclos). A cuatro pacientes se les aplicó quimioterapia preoperatoria con CDDP y ADR, combinados con ifosmida (IFO) y etopósido (VP16) con un promedio de cinco ciclos (intervalo de cuatro hasta 10). Del total, cuatro pacientes abandonaron el tratamiento posterior al diagnóstico sin iniciar quimioterapia y 13 se sometieron a cirugía sin previa aplicación de quimioterapia. Los pacientes que abandonaron se consideraron censados en las curvas de Kaplan Meier.

Se realizó cirugía a 70 pacientes (86.41%), de los cuales conocemos que a 33 pacientes (47.1%) se les realizó cirugía conservadora, es decir, resección tumoral con colocación de endoprótesis por el Servicio de

**Tabla 2.**

Grados histológicos del efecto de la quimioterapia neoadyuvante. Criterios de Huvos modificados.

	Necrosis (Rango %)	Número de pacientes (%)
1	Nula o mínima (0%-49%)	25 (30.86)
2	Necrosis extensa más 10% de tumor viable (50%-89%)	21 (25.92)
3	Necrosis extensa menos del 10% tumor viable (90%-99%)	13 (16.04)
4	Necrosis completa (100%)	3 (3.70)

En 19 reportes de pacientes no se reportó el porcentaje de necrosis representando el 23.45%.

Traumatología y Ortopedia. El resto, 37 pacientes (42.9%) fueron sometidos a cirugía radical con desarticulación. Un total de 11 pacientes no se les realizó ningún tipo de procedimiento quirúrgico como parte del tratamiento, teniendo como principal causa la negativa a la cirugía. A ocho de los pacientes a los cuales se trató de preservar la extremidad con cirugía conservadora se reintervinieron, realizando amputación por presentar recaída tumoral en sitio primario acompañado o no de metástasis pulmonares y/o al SNC.

Del estudio histopatológico efectuado a los especímenes quirúrgicos, se recabaron los porcentajes de necrosis tumoral como respuesta a la quimioterapia neoadyuvante para ser clasificados dentro de cuatro grupos propuestos por Huvos, en relación al porcentaje de necrosis como efecto al uso de quimioterapia neoadyuvante (**Tabla 2**).

Los esquemas de quimioterapia adyuvante administrados en los pacientes sometidos a cirugía conservadora o no fueron diversos. El total de pacientes que completó el tratamiento incluyendo la quimioterapia adyuvante fueron 59 pacientes, donde el esquema más utilizado fue CDDP/ADR, alternando con VP16/IFO en 15 pacientes (25.42%). Otros esquemas utilizados fueron CDDP/ADR individuales, VP16/IFO individuales, CDDP/ADR más VP16/IFO más altas dosis de metotrexate (ADMTX), irinotecan, entre otros. El promedio de ciclos aplicados fue de seis (mínimo cuatro; máximo 14). Veintidós pacientes no recibieron quimioterapia posoperatoria ya que abandonaron tratamiento. En la **Tabla 3** se resumen los esquemas de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante que se administraron a los pacientes.

**Tabla 3.**

Esquemas de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante utilizados.

Quimioterapia	Esquema	Número de pacientes (%)
Neoadyuvante (n=64)	CDDP/ADR	60 (93.7)
	CDDP/ADR + VP16/IFO	4 (6.3)
Adyuvante (n=59)	CDDP/ADR	9 (16.2)
	VP16/IFO	13 (22)
	CDDP/ADR + VP16/IFO	15 (25.2)
	CDDP/ADR + VP16/IFO + ADMTX	13 (22)
	CDDP/ADR + VP16/IFO/IFN + ADMTX	3 (5)
	VP16/IFO + ADMTX	2 (3.2)
	VP16/IFO/CCDP	1 (1.6)
	CDDP/ADR + VP16/IFO/IFN	1 (1.6)
	VP16/IFO/IFN	1 (1.6)
	CDDP/ADR + VP16/IFO + IRINOTECAN/IFN	1 (1.6)

## RECAÍDAS

Veintitrés pacientes presentaron recaída tumoral posterior al inicio de la vigilancia. Este tipo de recaída se presentó en el pulmón en 19 pacientes (82.6%). De éstos, 14 fueron metástasis pulmonares uni o bilaterales, cuatro en pulmón acompañado de sitio primario y uno en pulmón acompañado de presencia de metástasis óseas en región lumbo-sacra, pubis e isquion. Estos pacientes fueron tratados con cirugía, realizando toracotomías, lobectomías y neumonectomías, así como desarticulación de extremidad posterior a cirugía conservadora en primera intervención. En los 19 pacientes, se complementó el tratamiento quirúrgico con quimioterapia. De estos 23 pacientes, siete sufrieron una segunda recaída tumoral de los cuales seis fueron a pulmón, y solamente uno presentó recaída a pulmón, ciego y colon ascendente. A este último se le realizó hemicolecotomía, así como resección de metástasis pulmonares. El tratamiento consistió al igual que en la anterior recaída en toracotomías, lobectomías y neumonectomías, más quimioterapia. De estos siete pacientes que presentaron segunda recaída, uno presentó tercera recaída siendo ésta a nivel pulmonar, recibiendo dos ciclos de quimioterapia con VP16/IFO/CDDP y una única cirugía de neumonectomía, muriendo durante el tratamiento por progresión de la enfermedad.

Sólo dos pacientes recibieron radioterapia; uno posterior a primera intervención con una dosis total de

**Tabla 4.**  
Número y sitios de recaídas posterior a inicio de vigilancia.

Recaída	Sitio	Número de pacientes
1a Recaída	Pulmón	14
	Primario	4
	Pulmón + sitio primario	4
2a Recaída	Pulmón + óseas	1
	Pulmón	6
3a Recaída	Pulmón + ciego	1
	Pulmón	1

30Gy. El otro caso al cual se decidió dar radioterapia fue en su primera recaída en sitio primario, con una dosis de 45Gy.

De los 81 pacientes incluidos en la revisión, 25 continúan vivos en vigilancia, dos aún están en tratamiento actualmente y 19 fallecieron con actividad tumoral. Treinta y cinco de los pacientes abandonaron el tratamiento en cualquier etapa, ya sea por continuar manejo en otra institución o no aceptar el tratamiento ofrecido. La SG a cinco años fue del 40% (Figuras 2 y 3) (Tabla 4).

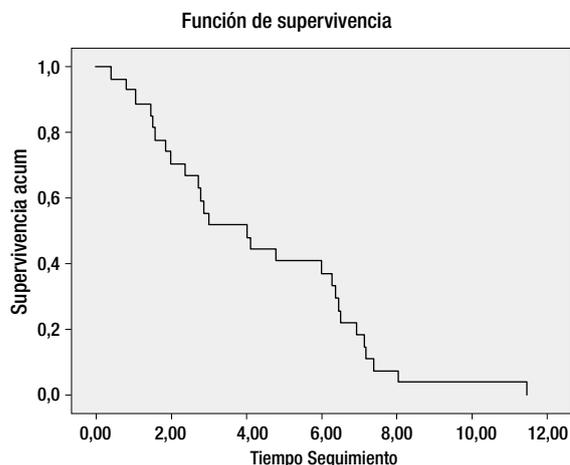
### ► DISCUSIÓN

Con la implementación de la quimioterapia y de mejores técnicas quirúrgicas, el pronóstico del OS ha mejorado. Sin embargo, en la actualidad con todos los adelantos mencionados, la supervivencia de estos pacientes es baja comparada con la de otras neoplasias malignas. Claro ejemplo de ello es la leucemia linfoblástica aguda, tumor de Wilms y ciertos linfomas.

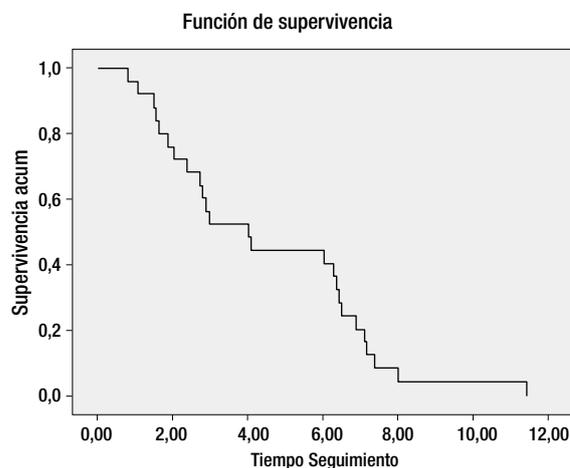
Las características clínicas de los pacientes fueron similares a las descritas en la literatura médica. El OS en nuestra Institución afectó más a los niños que a las niñas. La edad promedio es menor a la descrita en otras series, aunque el promedio está sesgado ya que existe un paciente de dos años que, por cierto, es un caso excepcional.

En relación a los signos y síntomas al diagnóstico, se confirma que el dolor es un síntoma común aunque referido en menor frecuencia que otras series, donde se menciona que hasta el 77.7% de los casos tienen dolor.<sup>31,32</sup> La localización anatómica del tumor primario y la distribución de las variedades histológicas no varía. El porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico es superior al 40% en nuestros pacientes, lo que habla de que llegan en etapas avanzadas. Los

**Figura 2.**  
Supervivencia global.



**Figura 3.**  
Supervivencia libre de evento.



esquemas de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante son los considerados estándar en OS, y la variación en cuanto al número de ciclos se debió a la decisión del cirujano de realizar la cirugía. El 42% de los pacientes finalmente fueron sometidos a cirugía radical con desarticulación, lo que es elevado en comparación con lo referido en la literatura médica, y se debe básicamente al volumen de los tumores que desafortunadamente no tenemos documentado en todos los casos. El 57% de los pacientes en los cuales se realizó de inicio una cirugía conservadora, finalmente

terminaron en cirugía radical, lo que debe hacernos realizar una reevaluación de la indicación quirúrgica de inicio. De igual manera es posible realizar posteriormente un análisis por épocas de tratamiento, ya que con el tiempo el equipo multidisciplinario ha obtenido mayor experiencia en la evaluación de los casos.

El análisis de las recaídas en el HIMFG no da mayor información de la descrita en la literatura, y debemos insistir en la medición del número de las metástasis para poder realizar análisis sistematizados y comparables a los de series internacionales.<sup>29</sup> El 2.5% tuvo metástasis a SNC lo que es inferior a lo descrito, aunque los pacientes de nuestra serie son pacientes que murieron tempranamente por lo que no tuvieron el tiempo de desarrollarlas, considerando que el cerebro es la última barrera para el OS.<sup>33</sup> El uso de radioterapia en dos niños con OS puede ser controversial, ya que por definición este tumor se considera radioresistente.<sup>34</sup>

Finalmente, la supervivencia en nuestra Institución, tomando en cuenta que son pacientes con enfermedad avanzada es similar a la descrita en la literatura.<sup>4</sup>

El niño de dos años de esta serie nos obliga a pensar en el OS como una probabilidad diagnóstica no sólo en pacientes adolescentes sino en etapas más tempranas de la vida, concibiéndolo ya como un diagnóstico diferencial obligado. Ante la presencia de signos y síntomas como claudicación acompañada o no de dolor en la zona, así como el aumento de volumen en la región anatómica afectada hace necesaria la evaluación clínica completa, y mínimamente la realización de un estudio radiográfico simple comparativo con la búsqueda intencionada a lesiones sugestivas de esta neoplasia maligna, así como datos más aparatosos pudiendo llegar hasta la fractura patológica.

La quimioterapia neoadyuvante es una gran herramienta terapéutica, debido al importante papel que juega la necrosis como factor pronóstico. El que exista tan sólo el 16% de nuestros niños con reporte histológico favorable (grado 1 y 2 de los criterios de Huvos), nos explica hasta cierto grado la problemática terapéutica que afrontamos. Es por ello que se han tratado de desarrollar técnicas que nos permitan conocer el grado de respuesta a la quimioterapia prequirúrgica previo al reporte por patología, el cual es obtenido hasta el evento quirúrgico incluso días después, y así graduar al paciente con OS individualmente, disminuyendo la toxicidad por la quimioterapia, mejorando su calidad de vida y aumentando su SG.

## ▷ CONCLUSIÓN

El OS es un reto para el oncólogo pediatra. En el HIMFG los resultados del tratamiento de estos pacientes pueden

mejorarse. Esta mejoría podría lograrse internamente con la protocolización adecuada de la administración de los ciclos de quimioterapia que no se administran de manera regular, debido a la sobreocupación hospitalaria. Asimismo, podemos mejorar el control de los eventos adversos relacionados a la toxicidad de los esquemas de quimioterapia que reciben estos pacientes, a través de la implementación de redes de acceso al hospital en caso de urgencias. Sin embargo, la mejoría principal y más sencilla que debemos lograr entre todos es realizar diagnósticos oportunos. Esto únicamente lo lograremos a través de la sensibilización de los médicos en las carreras de medicina, así como del personal de enfermería. La educación médica en fases tempranas debe ser la prioridad.

Existen limitantes en este trabajo como es la falta de medición del tumor primario. Es importante mencionar que a partir del establecimiento de la clínica de OS, el abordaje de estos niños se ha sistematizado y actualmente a todos se les realiza la medición del volumen tumoral al diagnóstico, una angiorresonancia del tumor primario así como de una TAC de cortes finos para pulmón, para tener la posibilidad de contar las metástasis a ese nivel. Asimismo, se están realizando estudios de investigación para caracterizar las alteraciones moleculares de los tumores de pacientes, con el fin de buscar blancos terapéuticos y nuevos factores pronósticos que obviamente aún son insuficientes.

Los resultados en los niños con OS son similares a los descrito en pacientes con metástasis y con pobre respuesta histológica de otras series. El abandono en este grupo de niños superó el 40%. Es necesario hacer un análisis más detallado para evaluar el impacto del inicio de la cobertura del Seguro Popular, así como de la toxicidad durante el tratamiento y la calidad de vida.

## REFERENCIAS

1. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(4):973-89.
2. Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1996. 143-183.
3. Dorfman HA, Czerniak B. Bone Tumors. St. Louis. Mosby. 1997. 353-440.
4. 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;115:1531-1543.
5. Mascarenhas L, Siegel S, Spector L, et al. Malignant bone tumors: cancer in 15- to 29-year-olds in the United States. In: Bleyer A, Barr R, Ries LAG, (editors). *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. Bethesda, Md. National Cancer Institute. 2006. 98-109.
6. Cotterill SJ, Wright CM, Pearce MS, et al. UKCCSG/MRC Bone Tumour Working Group. Stature of young people with malignant bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(1):59-63.
7. Gelberg KH, Fitzgerald EF, Hwang S, et al. Growth and development and other risk factors for osteosarcoma in children and young adults. *Int J Epidemiol* 1997;26(2):272-278.
8. Longhi A, Pasini A, Cicognani A, et al. Height as a risk factor for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):314-318.

9. Longhi A, Barbieri E, Fabbri N, et al. Radiation-induced osteosarcoma arising 20 years after the treatment of Ewing's sarcoma. *Tumori* 2003;89(5):569-572.
10. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Dis* 2007;23(2):6.
11. Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004;9(4):422-441.
12. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(397):40-52.
13. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinets CA, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(9):669-674.
14. Ta HT, Dass CR, Choong PF, et al. Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28(1-2):247-263.
15. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106:55-57.
16. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125(4):555-581.
17. Arndt CA, Rose PS, Folpe AL, et al. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin Proc* 2012;87(5):475-487.
18. Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc* 2007;82(11):1409-1432.
19. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvic: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clinical Oncology* 2003;21:334-341.
20. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2002;94:1069-1077.
21. Magishi K, Yoshida H, Izumi Y, et al. Primary osteosarcoma of the lung: report of a case. *Surg Today* 2004;34(2):150-152.
22. Gartner L, Pearce CJ, Saifuddin A. The role of the plain radiograph in the characterisation of soft tissue tumours. *Skeletal Radiol* 2009;38(6):549-558.
23. Kim MS, Lee SY, Cho WH, et al. Relationships between plain-film radiographic patterns and clinicopathologic variables in AJCC stage II osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2008;37(11):997-1001.
24. Nemeš SF, Krestan CR, Hojreh A, et al. Radiological diagnostics of malignant tumors of the musculoskeletal system in childhood and adolescence. *Radiologie* 2008;48(10):962-968.
25. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(270):8-14.
26. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):656-663.
27. Longhi A, Errani C, De Paolis M, et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev* 2006;32(6):423-436.
28. Wittig JC, Bickels J, Priebe D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2002;15;65(6):1123-1132.
29. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001;19(3):292-315.
30. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. 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(34):8845-8852.
31. Palomo-Colli MA, Peralta-Canizales MS, Juárez-Villegas LE, et al. Cuadro clínico e imágenes radiológicas en niños mexicanos con osteosarcoma: experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2012;11:68-71.
32. Bezerra-Guerra R, Duarte-Tostes M, da Costa-Miranda L, et al. Comparative analysis between osteosarcoma and Ewing's sarcoma: evaluation of the time from onset of signs and symptoms until diagnosis. *Clinics* 2006;2:99-106.
33. Marina NM, Pratt CB, Shema SJ, et al. Brain metastases in osteosarcoma, report of a long term survival and review of the St Jude Children's research hospital experience. *Cancer* 1993;71:3656-3660.
34. DeBoer J, Wurdinger T, Graat H, et al. WEE1 inhibition sensitizes osteosarcoma to radiotherapy. *BMC Cancer* 2011;156-163.

# 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 (rate 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, periostic 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 hematogena.<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, Potechger 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.

# 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-dimeglumine, 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 (más de 30% por minuto), con el uso de gadopentetato-dimeglumine.<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-dimeglumine. 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-dimeglumine 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 (Ktrans, Kep, Vp), 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, Gammagatti 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.

# Tratamiento del osteosarcoma no metastásico

## *Treatment of non-metastatic 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 rol 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: drcarloleal@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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup> 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,<sup>3</sup> 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%.<sup>4</sup> 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%).<sup>5</sup> 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).<sup>6</sup> Posteriormente ifosfamida (IFOS) y etopósido (VP-16).<sup>7</sup>

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-Ketterin Cancer Center* quien introdujo este concepto en OS.<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup>

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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup>

Gracias al trabajo de Rosen,<sup>8</sup> 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.<sup>12</sup>

La mayoría de los grupos han demostrado una relación entre la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante y el riesgo de recaída a distancia,<sup>13</sup> y algunos también encontraron relación con riesgo de recaída local.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup>

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 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.<sup>17</sup>

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.<sup>11</sup>

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.<sup>18</sup> La intensificación del tratamiento administrando los ciclos cada dos semanas no mejoró la supervivencia.<sup>16</sup> 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 recaída no ha aportado beneficio significativo.<sup>19</sup>

Todavía quedan dudas importantes por resolver acerca del tratamiento en OS y para ello hubo una colación 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 ifosfámid y etopósido.<sup>20</sup>

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 muramil tri péptido (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).<sup>21</sup>

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.<sup>22</sup> 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.<sup>21</sup>

Otros agentes biológicos se encuentran todavía bajo investigación, como el uso de los 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 supervivencia, así como a una pobre respuesta histológica a la quimioterapia prequirúrgica o neoadyuvante en esta neoplasia,<sup>23,24</sup> 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,<sup>25</sup> 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.<sup>26</sup>

## REFERENCIAS

- 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.
- Friedman M, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;45:482-510.
- Sullivan MP, Sutow WW, Taylor G. L-phenylalanine mustard as treatment for metastatic osteogenic sarcoma in children. *J Pediatr* 1963;63:227-237.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;37:1-11.
- 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.
- 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.
- 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.
- Goorin AM, Schwartztruber 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.
- 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.
- 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.
- Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4<sup>th</sup> protocol. *Eur J Cancer* 2001;37:2030-2039.
- Lewis IK, Nooij 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 Nat Cancer Inst* 2007;99:112-128.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival- a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bajpai J, Sharma M, Sreenivas V, et al. VEGF Expression as a Prognostic Marker in Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1035-1039.

# Revisión sistematizada de la implicación pronóstica de la sobreexpresión de la proteína HER2/erbB2 en osteosarcoma pediátrico

## *Systematic review of the prognostic implications of the overexpression of HER2/erbB2 in pediatric osteosarcoma*

Ana Cristina García-Espinosa,<sup>1</sup> Araceli Castellanos-Toledo.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** En la actualidad, los factores de crecimiento y sus receptores juegan un papel importante en el desarrollo de la célula normal y de la tumoral, además de regular el crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis, la migración celular y la invasión. El gen receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), también conocido como *neu* y *c-erb-B2*, ayuda a controlar el crecimiento celular, su división y su reparación y se ha encontrado amplificado en un 10% a 30% de los cánceres de mama, ovario, gástrico, cervicouterino, adenocarcinoma y en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Su sobreexpresión ha demostrado tener implicaciones pronósticas en el cáncer gástrico y en el cáncer de mama, siendo en este último, donde el valor terapéutico de *c-erb-B2* también ha sido ampliamente demostrado. Recientes publicaciones han demostrado que la sobreexpresión de HER2/erbB2 también sucede en algunas otras neoplasias malignas no epiteliales, tales como

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Currently, growth factors and their receptors play an important role in the development of the normal cell and tumor, as well as regulate cell growth, differentiation, apoptosis, cell migration and invasion. The receptor gene of growth factor human epidermal 2 (HER2), also known as *neu* and *c-erb-B2*, helps control cell growth, its division and its repair, and has been amplified by 10% to 30% of cancers of breast, ovarian, gastric, cervical, adenocarcinoma and head and neck squamous cell carcinoma. Their overexpression has been shown to have prognostic implications in gastric cancer and breast cancer, being in the latter, where the therapeutic value of *c-erb-B2* has also been widely demonstrated. Recent publications have shown that overexpression of HER2/erbB2 also happens in some other cancers not epithelial as osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Some studies have shown a high incidence (approximately 40%) of the HER2 expression in osteosarcoma and postulated the use of antibody monoclonal specific anti-HER2 in their treatment, but the true prognostic involvement of HER2 in this malignancy still has not been well

1 Hospital Infantil del Estado de Chihuahua-CECAN. Chihuahua, Chih., México.

2 Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, S.S. México D.F., México.

*Correspondencia:* Dra. Araceli Castellanos Toledo, Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, S.S., Insurgentes Sur 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530. México D.F., México. Teléfono: (55) 1084 0900, ext. 1312. Correo electrónico: aracastol@hotmail.com

el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing. Algunos estudios han demostrado una alta incidencia (aproximadamente 40%) de la expresión de HER2 en OS, y han postulado el uso del anticuerpo monoclonal específico anti-HER2 en su tratamiento, pero la verdadera implicación pronóstica del HER2 en esta neoplasia aún no ha sido bien determinada. Mientras algunos autores han demostrado la correlación de la sobreexpresión del HER2/erbB2 con enfermedad metastásica, pobre respuesta histológica y pobre supervivencia libre de enfermedad (SLE), otros la han asociado a un menor riesgo de metástasis, o simplemente no han documentado su expresión. Debido a estas controversias, decidimos realizar la presente revisión sistematizada.

**Objetivo:** Conocer cuál ha sido la implicación pronóstica asociada a la sobreexpresión del gen HER2/erbB2 en pacientes con OS pediátrico, publicadas en la literatura médica.

**Material y métodos:** Se realizó la búsqueda de literatura sobre HER2/erbB2 y OS pediátrico en las bases de datos LILACS, Pubmed, Artemisa, IMBIOMED, COCHRANE y EMBASE, en los años de 1990 al 2005. Realizándose esta búsqueda desde 1990, debido a que anterior a este año no se conocía sobre el papel de la proteína HER2/erbB2 en OS. En los criterios de selección se incluyeron los estudios que evaluaron a pacientes pediátricos y adultos con OS, sarcoma de Ewing y sarcomas de partes blandas. Se excluyeron los artículos sobre animales.

**Resultados:** Se encontraron 14 estudios publicados. Cinco artículos fueron referentes a sarcomas de partes blandas, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, en tres de estas publicaciones se demostró la sobreexpresión de HER2/erbB2 en 10.6%, 31% y 52.3%, respectivamente. Sólo se identificó la sobreexpresión de HER2 en ciertos tipos de sarcomas como carcinosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, dermatofibrosarcoma y en el sarcoma sinovial. Nueve artículos fueron referentes a OS pediátrico y de adultos, de éstos, siete presentaron sobreexpresión de HER2 en 42%, 45.3%, 63%, 45%, 44%, 53% y 30%, respectivamente. Seis de estos siete artículos coinciden en que los pacientes con sobreexpresión de HER2 tienen una SLE menor que aquellos pacientes sin sobreexpresión de HER2 (40% vs 78% a cinco años,  $p=0.01$ ), y sólo un artículo demostró que la sobreexpresión se asocia a buen pronóstico.

**Conclusiones:** La sobreexpresión de HER2 si parece tener una implicación pronóstica negativa en OS, y se asocia con una supervivencia global (SG) y una SLE muy pobre a pesar de tratamientos agresivos.

*determined. While some authors have shown the correlation of overexpression of HER2/erbB2 with disease metastasis, poor histological response and poor disease-free survival (DFS), others have been associated with a lower risk of metastasis, or simply have not documented its expression. Due to these controversies, we decided to make the present systematized review.*

**Objective:** To know what has been the prognostic implications associated with overexpression of the gene HER2/erbB2 in patients with pediatric osteosarcoma published in literature.

**Material and methods:** We conducted a literature search on pediatric osteosarcoma and HER2/erbB2 in databases of LILACS, Pubmed, Artemisa, IMBIOMED, COCHRANE and EMBASE for the years 1990 to 2005. This quest is performing since 1990 because before that this year is not known about the role of protein HER2/erbB2 in osteosarcoma. Selection criteria: We included studies that evaluated pediatric and adult patients with osteosarcoma, Ewing sarcoma and soft tissue sarcomas. Articles about animals were excluded.

**Results:** We found 14 published studies. Five items were related to soft tissue sarcomas in both pediatric and adult patients in three of these publications showed overexpression of HER2/erbB2 in 10.6%, 31% and 52.3% respectively. Overexpression of HER2 was identified only in certain types of sarcomas such as carcinosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, dermatofibrosarcoma and synovial sarcoma. Nine items were related to pediatric and adult osteosarcoma, of these, seven showed HER2 overexpression in 42%, 45.3%, 63%, 45%, 44%, 53% and 30%, respectively. Six of these seven articles agree that patients with HER2 overexpression are lower than SLE patients without HER2 overexpression (40% vs 78% at five years,  $p=0.01$ ) and only one item showed that overexpression is associated with good prognosis.

**Conclusions:** Overexpression of HER2 does seem to have a negative prognostic implication in osteosarcoma is associated with overall survival (OS) and SLE very poor despite aggressive treatments.

**Keywords:** HER2/neu, c-erb-B2, HER2/erbB2, osteosarcoma, prognostic factors, Mexico.

**Palabras clave:** HER2/neu, c-erb-B2, HER2/erbB2, osteosarcoma, factores pronósticos, México.

## ▷ INTRODUCCIÓN

Desde hace dos décadas se ha venido investigando el papel que juegan los factores de crecimiento en la tumorigénesis del cáncer. Los factores de crecimiento y sus receptores son bien conocidos, ya que juegan un papel importante durante el desarrollo de la célula normal y de la tumoral, además de regular diversos eventos que incluyen el crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis, la migración celular y la invasión.<sup>1</sup>

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) juega un papel importante en los múltiples procesos de la tumorigénesis, contribuyendo a la proliferación de la célula cancerosa, angiogénesis y a las metástasis, así como a la protección de la apoptosis.<sup>2</sup>

El EGFR fue el primer receptor identificado de una familia de receptores conocidos como receptores tipo I de las tirosin-quinasa o receptores erbB,<sup>3</sup> que anormalmente son activados por muchos tumores epiteliales.

La familia de los EGFR incluyen cuatro diferentes receptores: EGFR/erbB-1, HER2/erbB2, HER3/erbB3 y HER4/erbB4.

HER2 es la pareja principal del EGFR, ya que el complejo heterodimérico que contiene HER2 es más estable en la superficie celular, que otros complejos que contienen a otros miembros de la familia de EGFR.<sup>2</sup>

El gen receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 es también conocido como *neu* y *c-erbB2*.<sup>4</sup>

El HER2/neu es un receptor glicoproteico de transmembrana de 185 KD, codificado en el cromosoma 17q21 con actividad tirosin-quinasa,<sup>5</sup> es el producto del protooncogen *c-erbB2* y es estructuralmente igual al EGFR.

HER2/neu es un gen que ayuda a controlar el crecimiento celular, su división y su reparación.<sup>6</sup> Su sobreexpresión ha demostrado jugar un papel importante en la transformación celular, en la tumorigénesis y en el desarrollo de las metástasis.

Hallazgos adicionales soportan la hipótesis de que HER2 no sólo es un marcador, sino que también contribuye directamente en la patogénesis y en la agresividad clínica de los tumores que lo sobreexpresan.<sup>4</sup>

Inicialmente, la sobreexpresión de HER2 fue observada en una variedad de adenocarcinomas, principalmente en pacientes con carcinomas de sitio primario desconocido. Muchos pacientes con este tipo de carcinomas, tienen tumores que son pobremente diferenciados, agresivos y poseen un alto potencial metastásico. En las autopsias de estos pacientes se han documentado tumores primarios en lugares ocultos, que son asociados con la sobreexpresión de HER2.<sup>7,8</sup> Este fenotipo también se ha visto asociado a la sobreexpresión de HER2 en uno de cada cuatro pacientes con cáncer de mama, y se correlaciona con un pobre resultado clínico en mujeres con o sin ganglios positivos.<sup>4</sup> Esta sobreexpresión es considerada como un factor pronóstico negativo, está asociada con un intervalo libre de enfermedad muy corto y con una pobre sobrevida global (SG).<sup>6,7</sup>

El valor pronóstico y el valor terapéutico del *c-erbB2* han sido demostrados principalmente en el cáncer de mama. Pacientes con sobreexpresión del gen *c-erbB2* tienen una SG y supervivencia libre de recaída significativamente más baja, que aquellos pacientes sin la sobreexpresión de *c-erbB2*. Aunque los niveles elevados de la expresión de p185 se correlacionan positivamente con las metástasis en los ganglios linfáticos,<sup>9</sup> la sobreexpresión/amplificación del *c-erbB2* ha sido asociada con las altas incidencias de recaídas y muertes, particularmente en pacientes con enfermedad ganglionar. La amplificación cuantitativa de *c-erbB2* parece ser más relevante clínicamente para identificar a los pacientes que responderán mejor a trastuzumab (anticuerpo monoclonal anti-HER2), doxorubicina y otros agentes.

El gen *c-erbB2* también se ha encontrado amplificado en un 10% a 30% de los cánceres de ovario y gástrico, en la línea celular MKN-7 de cáncer gástrico, en adenocarcinoma de pulmón, carcinoma cervicouterino y en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.<sup>9</sup>

El mecanismo por el cual *c-erbB2* podría contribuir a la progresión maligna aún está por ser aclarado, sin embargo dos estudios<sup>10,11</sup> han proporcionado evidencias que señalan una sobrerregulación de la invasión y metástasis dependiente de p185, en las líneas celulares de cáncer de mama NIH3T3 y MDA-MB-435.

Así la causa principal de la sobreexpresión de HER2/neu parece ser la amplificación del gen,<sup>7,12</sup> la cual ha recibido mucha atención debido a su gran utilidad clínica como marcador pronóstico y como factor predictivo de respuesta al tratamiento.<sup>13,14</sup>

Recientes publicaciones han demostrado que la sobreexpresión de HER2/erbB2 también sucede en algunas otras neoplasias malignas no epiteliales como osteosarcoma (OS), el sarcoma de Ewing y otros sarcomas de partes blandas.<sup>15-18</sup>

Los sarcomas de partes blandas representan el 1% de todas las enfermedades malignas en el adulto y el 15% de las enfermedades malignas en la infancia; su tratamiento es controversial. El papel de la activación de HER2/neu en estas neoplasias de partes blandas es pobremente entendido, y los datos moleculares son insuficientes sobre los estudios de inmunohistoquímica (IHQ) hasta ahora realizados.

Por otro lado, en la actualidad la capacidad para predecir el pronóstico al diagnóstico en los pacientes con OS es limitada. El OS es una neoplasia con un alto porcentaje de metástasis al diagnóstico y un alto riesgo de desarrollo de las mismas y de recaída local, durante y después del tratamiento. La identificación de quimioterapia efectiva para los pacientes con esta neoplasia llevó a un mejoramiento significativo de los resultados del tratamiento en las últimas décadas.<sup>19</sup> Los protocolos de tratamientos actuales usan una combinación de cirugía y quimioterapia alcanzando una sobrevida libre de enfermedad (SLE) aproximada del 70% a cinco años, en los pacientes que no tienen metástasis al diagnóstico.<sup>20</sup> Aunque esto representa una alta proporción, los pacientes que recaen raramente responden a los tratamientos de rescate.<sup>19</sup> Uno de los más importantes predictores de resultados en OS es la respuesta histológica del tumor a la quimioterapia prequirúrgica.<sup>20-22</sup> Intentos de intensificación del tratamiento basado sobre al menos una respuesta histológica óptima, no han mejorado los resultados.<sup>21</sup> El uso de una quimioterapia preoperatoria más intensa en ensayos clínicos subsecuentes ha aumentado el porcentaje de pacientes con buena respuesta histológica, pero no ha cambiado la SLE. Por lo tanto, los resultados en OS no han mejorado significativamente en la última década. Hasta el momento, el más importante predictor de resultados al diagnóstico es la presencia o ausencia de metástasis.<sup>19</sup>

La sobreexpresión de *erb-B2* parece inducir también la transformación maligna de los fibroblastos, se ha propuesto como un marcador potencial de respuesta y pronóstico en OS.<sup>18,23</sup> En los informes de Gorlick<sup>15</sup> y Onda,<sup>18</sup> esta sobreexpresión parece estar asociada con la presencia de metástasis pulmonares, disminución en la sobrevida y a una pobre respuesta histológica a la

quimioterapia prequirúrgica. Sin embargo, algunos otros estudios han reportado que contrariamente a la observación anterior, la sobreexpresión de HER2 no juega un papel importante en las metástasis pulmonares,<sup>17,24</sup> las cuales por sí mismas determinan el pronóstico adverso en OS. En contraste, también otros reportes<sup>5,25</sup> han demostrado la ausencia de expresión del HER2/neu en OS y en sarcoma de Ewing, sugiriendo que los altos porcentajes de casos positivos en las investigaciones de Gorlick y Onda plantean la posibilidad de que estos resultados sean incorrectos, debido a la posibilidad de sobre interpretación por diferencias en los anticuerpos de IHQ usados en ambos estudios.

A diferencia de lo que sucede en cáncer de mama y en otras neoplasias epiteliales, donde es claro el valor pronóstico y terapéutico que la expresión de HER2/neu tiene en OS, las publicaciones existentes sobre el papel que HER2/neu juega en el pronóstico y los resultados del tratamiento en esta neoplasia, muestran claras controversias en varios aspectos. Primero en la frecuencia de la expresión del gen y luego, en el verdadero valor pronóstico del mismo. Hasta el momento, no existen publicaciones con datos concluyentes del verdadero valor pronóstico de la sobreexpresión del HER2/neu en esta neoplasia, motivo principal del presente estudio que tiene como propósito principal, investigar y analizar exhaustivamente en la literatura que se encuentra disponible, la asociación de la expresión de la proteína HER2/erbB2 en OS, para poder confirmar y determinar cuál es la verdadera implicación pronóstica asociada a la sobreexpresión del gen HER2/erbB2 en estos pacientes, y qué factores externos pudieron haber influido en la expresión de HER2 para modificar los resultados de los diferentes reportes.

## ▷ CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE REVISIÓN

Para el desarrollo de esta revisión se seleccionaron los estudios que cumplieran con las siguientes características:

1. Sólo se incluyeron artículos cuyo diseño de estudio fue de cohorte, observacionales y retrospectivos. Sólo se incluyeron este tipo de estudios porque no existen otros diseños de estudio en la literatura, acerca de la sobreexpresión de HER2 en pacientes pediátricos.
2. Se incluyeron todos los estudios que evaluaron a pacientes pediátricos y adultos con OS, sarcoma de Ewing y sarcomas de partes blandas, con expresión de HER2 y su sobreexpresión.
3. Se excluyeron los artículos sobre animales, y los artículos acerca de revisión del tema.

Las medidas del resultado fueron la sobreexpresión de la proteína HER2/neu y su correlación pronóstica clínico-patológica positiva o negativa en OS pediátrico.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizó la búsqueda de literatura sobre HER2/erbB2 y OS pediátrico, se adoptó la estrategia general de búsqueda informática en las bases de datos de LILACS, Pubmed, Artemisa, IMBIOMED, COCHRANE y EMBASE, en los años de 1990 al 2005. Se realiza la búsqueda desde 1990, debido a que anteriormente no se conocía sobre la proteína HER2/erbB2 en OS. La búsqueda bibliográfica proporcionó un total de 645 referencias bibliográficas. Después de la exclusión de los estudios que no cumplían los criterios de selección, se seleccionaron 456 referencias, eliminándose 100 duplicadas. Se eliminaron también los estudios que no cumplían con los requisitos para el estudio, quedando seleccionados 36 artículos. La lectura a texto completo y la evaluación de todos los artículos seleccionados por los autores, concluyó con la inclusión consensada de 18 estudios potencialmente relevantes. Se excluyeron cuatro, dos de ellos eran sobre la relación HER2/neu y EGFR, y los otros dos se realizaron en animales. Quedando finalmente incluidas 14 publicaciones.

Se revisaron las listas de las referencias de todos los artículos identificados en busca de los estudios potencialmente relevantes.

### ▷ MÉTODOS

#### IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los investigadores seleccionaron los estudios potencialmente relevantes de las listas de título y resúmenes generados, a partir de la búsqueda en las bases de datos. Todos los estudios potencialmente relevantes se recuperaron en forma completa y luego fueron revisados de manera independiente por los autores. Se incluyeron 14 artículos: ocho sobre OS,<sup>15,17,18,24,26-29</sup> cinco sobre sarcomas de partes blandas<sup>30-34</sup> y un artículo sobre sarcoma de Ewing.<sup>25</sup>

#### CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de los artículos analizados se llevó a cabo mediante la escala de Jovell, donde encontramos que nuestros artículos están situados en el nivel VI de esta escala (Tabla 1).

#### EXTRACCIÓN DE DATOS

Se obtuvieron todos los datos mediante un formulario estructurado que recogió la siguiente información:

- *Nombre de los autores*, sólo se pusieron los dos principales autores de cada artículo analizado y el resto se nombraron como colaboradores.
- *Fecha de publicación*, los artículos se analizaron y fueron ordenados de acuerdo a su año de publicación en orden ascendente.
- *Fecha de realización*, se analizaron los artículos y se determinó la fecha de realización de acuerdo a cada artículo, en los años en que se realizó la investigación de cada artículo.
- *País*, donde se realizó, sólo encontramos artículos que se realizaron en países desarrollados como EUA, Japón e Italia, sólo se halló un artículo de Israel.
- *Diseño del estudio*, al analizar los artículos observamos que sólo son cohortes únicas, ya que no hay ningún artículo sobre ensayos clínicos.
- *Características de la población*, aquí analizamos que todos los artículos fueran pacientes hospitalizados, ambos sexos, niños y adultos, y que eran muestras de biopsias.
- *Diagnóstico*, se analizaron los artículos encontrando los siguientes diagnósticos que nos interesaban: Osteosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma de partes blandas, además, si al momento del diagnóstico los pacientes tenían enfermedad localizada o enfermedad metastásica y si las muestras de las biopsias analizadas se realizaron al tiempo del diagnóstico o provenían de las metástasis o si se habían realizado al momento de la recurrencia.
- *Tipos de estudios* que se utilizaron para determinar la sobreexpresión de HER2 y/o amplificación del gen *c-erb-B2* (IHQ con el tipo de método y con el tipo de anticuerpo que utilizaron, biología molecular, FISH, CISH, RT-PCR).
- *Tratamiento*, se analizaron para determinar si los pacientes habían recibido tratamiento previo o posterior a la determinación de HER2 y el tipo de tratamiento administrado.
- *Pronóstico*, se determinó cuáles de los artículos señalaron si el pronóstico era positivo o negativo o si no lo determinaron.

Analizamos cada artículo para ver si los autores habían determinado la presencia o ausencia de sobreexpresión de HER2/neu, y si dicha expresión tenía o no implicación pronóstica.

Estas variables fueron definidas de acuerdo al tipo de artículos revisados y a los que se tenía como objetivos del estudio. Se recogió la información sobre la implicación pronóstica relacionada con la sobreexpresión de HER2/neu.

**Tabla 1.**

Clasificación de la evidencia científica (modificada por Jovell).

Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad. Diferentes técnicas de análisis. Meta-regresión. Mega-análisis. Calidad de estudios
II	Ensayo Controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico. Multicéntrico. Calidad de estudios
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico. Calidad de estudio
IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo. Multicéntrico. Calidad de estudio
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos. Calidad de estudio
VI	Estudio de cohorte	Multicéntrico, apareamiento. Calidad del estudio
VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico. Calidad de estudio
VIII	Serie de casos no controladas Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos, comités de expertos	Multicéntrico

Los artículos de la presente revisión están situados en el nivel VI de esta escala.

## ► RESULTADOS

El rango de diferencia entre la fecha de publicación y la fecha de realización fue de uno a siete años (promedio de 3.5 años). Por su año de publicación, encontramos artículos desde 1992 hasta el 2005. Antes de 1992 se encontraron artículos referentes a la sobreexpresión de HER2 en cáncer de mama en su gran mayoría, y fueron tomados únicamente como antecedentes. La mayor información sobre esta asociación pronóstica HER2 con otros tumores epiteliales y no epiteliales, se encontró partir del año 2000. De los 14 artículos incluidos para esta revisión, 10 artículos corresponden al periodo 2001 al 2005 y sólo cuatro artículos de 1992 a 1999, ocho de ellos fueron realizados en EUA, tres en Japón, dos en Italia y uno en Israel.<sup>15,17,18,24-34</sup>

Todos los 14 artículos incluidos, revisados y analizados, fueron cohortes únicas retrospectivas, debido a que no se encontró ningún artículo de ensayos clínicos. El rango de edad promedio fue de 11.6-21.7 años. El tamaño de la muestra varió entre 13 a 273 casos. Para los ocho artículos de OS, el tamaño de la muestra estuvo entre 19 a 81 casos.

En estos 14 estudios finalmente incluidos, cinco artículos fueron referentes a sarcomas de partes blandas, tanto en pacientes pediátricos como en adultos. De estos cinco artículos sólo tres mostraron la sobreexpresión de HER2/erbB2, mostrando 10.6%, 31% y 52.6%, respectivamente.<sup>32-34</sup> Sólo se identificó la sobreexpresión de HER2/erbB2 en ciertos tipos de sarcomas como carcinosarcoma, fibrohistiocitoma maligno,

dermatofibrosarcoma y sarcoma sinovial, y en este último sólo si tenía el gen de fusión SYT/SSX1. Dos de los tres artículos<sup>32,34</sup> mostraron que la sobreexpresión de HER2/erbB2 tenía un impacto negativo en dichos pacientes, sin embargo en el otro se menciona que los pacientes con sobreexpresión de HER2 tienen un bajo riesgo de recurrencia, que aquellos que no lo expresaron ( $p=0.02$ )<sup>33</sup> y ninguno de los que sobreexpresó HER2 desarrolló metástasis.<sup>33</sup> En uno de los artículos<sup>33</sup> se menciona que la sobreexpresión sólo se encontró en pacientes masculinos ( $p=0.02$ ).

Los ocho artículos referentes a OS se realizaron en pacientes pediátricos y en adultos, de éstos, seis reportaron sobreexpresión de HER2/erbB2 en 45.3%, 63%, 42%, 45%, 44% y 53%, respectivamente.<sup>15,17,18,26,28,29</sup> Uno de los artículos se basó en las curvas de supervivencia de Kaplan Meier, encontrando que el grado de supervivencia de los pacientes con sobreexpresión de HER2/erbB2 fue significativamente peor, que para aquellos pacientes sin expresión de HER2/erbB2 ( $p<0.01$ ). Sin embargo, los seis artículos coinciden en que los pacientes con sobreexpresión HER2 tienen una SLE menor, que aquellos pacientes sin sobreexpresión de HER2 (40% vs 78% a cinco años) ( $p=0.01$ ). La sobreexpresión de HER2/erbB2 en la biopsia inicial se asoció con una pobre SG libre de metástasis ( $p=0.04$ ), aún en pacientes con enfermedad localizada ( $p=0.04$ ). Los pacientes con sobreexpresión de HER2 tuvieron más número de metástasis pulmonares y un intervalo corto de recurrencia. La sobreexpresión de HER2 también se relacionó

significativamente con el grado de necrosis (respuesta histológica), a la quimioterapia preoperatoria ( $p=0.02$ ). Pacientes con sobreexpresión de HER2 tenían peor respuesta a la quimioterapia preoperatoria en comparación con aquellos que no (83.3% vs 51.7%) ( $p=0.02$ ). En 58% de estos casos, la sobreexpresión de HER2 también sucedió en las metástasis pulmonares y tuvo una asociación significativa ( $p<0.05$ ). La edad de los pacientes también se correlacionó con la expresión de HER2 ( $p<0.05$ ), así como la pobre respuesta a la quimioterapia preoperatoria ( $p<0.01$ ).

Un solo artículo<sup>17</sup> mostró un alto porcentaje (63%) de sobreexpresión de HER2, esta sobreexpresión de HER2/neu fue más frecuente en las pacientes mujeres que en los hombres ( $p=0.035$ ). No hubo relación entre el nivel de expresión de HER2, encontrado en el 68% de los buenos respondedores y en el 58% de los pobres respondedores ( $p=0.035$ ). Los niveles elevados de HER2 fueron significativamente asociados con una alta probabilidad de que los pacientes no presentaron recaídas después del diagnóstico ( $p=0.01$ ). Los pacientes con sobreexpresión de HER2/neu tuvieron una SLE a cinco años del 72% vs 46% de aquellos que no lo sobreexpresaron, por lo que la sobreexpresión de HER2/neu fue significativamente asociado con una alta SG ( $p=0.028$ ).

La asociación también fue explorada de acuerdo al patrón histológico. La variedad osteoblástica fue la más frecuentemente observada, seguida de la condroblástica, fibroblástica y telangiectásica. El 24% a 36.7% de los casos con variedad osteoblástica, el 16% de los fibroblásticos, el 8.6% al 16% de los condroblásticos y el 1.2% de los telangiectásicos sobreexpresaron HER2, pero no hubo un análisis de pronóstico realizado para estos resultados.

En los 14 artículos revisados, las pruebas que se utilizaron para determinar la sobreexpresión de HER2 fueron: IHQ, RT-PCR, RISH, PCR e hibridación *in situ* cromogénica (CISH). Para la IHQ hubo una gran diversidad de anticuerpos monoclonales usados para tal fin, dentro de los cuales destacan: policlonal de conejo A0485 o kit de herceptest (DAKO), anticuerpo monoclonal mAb-1, anticuerpo monoclonal de ratón anti-erbB2 CB11 (Novacastra laboratorios Ltd.), anticuerpo monoclonal 5B5 herceptest (Becton Dickinson, Franklin Lake, NJ), anticuerpo monoclonal c-neu (Ab3) (Oncogén, Boston MA, EUA) y anticuerpo de conejo oncoproteína antihumana *c-erb-B2* (DAKO, Glostrup Dinamarca). Diez de los 14 artículos mencionan haber usado alguno de estos anticuerpos, el resto menciona sólo haber utilizado la prueba de herceptest de DAKO o un anticuerpo de ratón, sin embargo, en términos generales los anticuerpos más utilizados fueron el anticuerpo

policlonal de conejo A0485 (herceptest de DAKO) y el anticuerpo monoclonal CB11, principalmente en OS y sarcoma de partes blandas (**Tabla 2**). Las investigaciones hasta ahora publicadas de sobreexpresión de HER2/neu en OS utilizaron IHQ para tal fin.<sup>5,15,17,18,24,25</sup>

## ▷ DISCUSIÓN

Uno de los primeros estudios en demostrar la correlación existente entre la expresión de *erb-B2* y el pobre pronóstico para los pacientes con OS, fue realizado por Onda y colaboradores en 1996,<sup>18</sup> quienes concluyeron que la expresión de *erb-B2* estuvo relacionada con un pobre pronóstico y supervivencias bajas. Los pacientes que expresaron *erb-B2* tuvieron un alto riesgo de desarrollar metástasis pulmonares dentro de los primeros seis meses después del diagnóstico, y estuvo relacionada también con una pobre respuesta a la quimioterapia. Estos datos sugieren que el *erb-B2* juega un papel muy importante en la agresividad y en el crecimiento del tumor, así como en la producción potencial de metástasis en OS.

Posteriormente, Gorlick y colaboradores<sup>15</sup> realizaron un estudio retrospectivo realizando IHQ sobre el material obtenido de 53 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, demostrando altos niveles de expresión de HER2/erbB2 en 42.6% de los casos, y una alta frecuencia de expresión en las muestras de los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico y al tiempo de la recaída. La expresión de HER2/erbB2 correlacionó con una significativa pobre respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria con SLE disminuida ( $p=0.03$ ), aún en pacientes con enfermedad localizada. En los pacientes que al diagnóstico se presentaron sin metástasis, la expresión de HER2/erbB2 al tiempo de la biopsia inicial fue asociada con una disminución significativa de SLE a cinco años (47% vs 79%). Considerando que la sobreexpresión de HER2 puede tener un papel directo en la patogénesis y pobre curso clínico de ciertos tumores humanos, sugiriendo fuertemente que HER2 debe ser evaluado prospectivamente como un factor pronóstico. Por lo anterior, a los dos años de haber realizado este estudio, Gorlick y colaboradores realizan un nuevo estudio,<sup>26</sup> donde ellos pudieron confirmar lo que anteriormente Onda y ellos mismos habían concluido, acerca de que la sobreexpresión de HER2 se relacionó con una pobre SLE y muy pobre respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria, reafirmando nuevamente que la sobreexpresión de HER2 juega un papel muy importante en la biología del tumor, la agresividad y el crecimiento tumoral, y que su expresión puede ser un marcador muy útil en la determinación del pronóstico del paciente antes de iniciar el tratamiento.

**Tabla 2.**

Relación de anticuerpos utilizados.

Anticuerpo	Nº Artículos	Diagnóstico
Ac. Policlonal A0485	7	3 osteosarcomas 1 sarcoma de Ewing 3 sarcoma de partes blandas
A. Monoclonal CB11	3	Osteosarcoma
Ac. Monoclonal 5B5	1	Osteosarcoma
Ac. Monoclonal Ab-3	1	Osteosarcoma
Ac. Monoclonal mAb-1	1	Sarcoma de partes blandas
Ac. Monoclonal de ratón	1	Sarcoma de partes blandas
Total	14	

Panel de anticuerpos usados en 10 de los 14 artículos seleccionados para la presente revisión. El resto usó la prueba de herceptest de DAKO o un anticuerpo de ratón. En términos generales, los anticuerpos más utilizados fueron el anticuerpo policlonal de conejo A0485 (herceptest de DAKO) y el anticuerpo monoclonal CB11, principalmente en osteosarcoma y sarcoma de partes blandas.

Contrariamente, Akatsuka y colaboradores<sup>24</sup> demostraron en un primer estudio, que la expresión de *erbB2* disminuye en los individuos con OS tanto como ellos llegan a ser metastásicos, sugiriendo que el HER2 no juega un papel importante en el desarrollo de las metástasis pulmonares. En un estudio posterior realizado por los mismos investigadores,<sup>17</sup> concluyeron que los niveles altos de *erbB2* en las células tumorales se relacionaron significativamente con una SLE y una SG elevada en 81 pacientes con OS, sin enfermedad metastásica al diagnóstico. Encontró que un 61% de los tumores examinados demostraron una alta expresión de *erbB2* y su presencia fue asociada significativamente con una incrementada probabilidad libre de evento y SG.<sup>17</sup> El análisis multivariado demostró que el riesgo de eventos adversos y muerte fue aumentando sustancialmente entre los pacientes con expresión disminuida de la proteína *erbB2* en las células del tumor, comparados con los pacientes que tuvieron alta expresión de *erbB2* en las células del tumor. No se demostró una relación entre la expresión de *erbB2* y la extensión de la necrosis del tumor, después de la quimioterapia prequirúrgica. La conclusión de este estudio fue que una tinción negativa para *erbB2* es un factor de riesgo independiente en OS y que las discordancias encontradas en los estudios previos,<sup>15,18</sup> donde demostraron que la sobreexpresión de *erbB2* puede estar asociada con metástasis pulmonares y con un pobre pronóstico para los pacientes con OS, se explica porque en éstos no excluyeron a los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, que es el más importante predictor de resultados, además de

que los protocolos de la quimioterapia utilizada no fueron descritos. Sin embargo, como el riesgo de factores adversos se incrementaron dos veces más en aquellos pacientes que tuvieron niveles disminuidos de *erbB2*, Akatzuka y colaboradores<sup>17,24</sup> asociaron la sobreexpresión *erbB2* con un resultado favorable, sólo si los pacientes con OS no tuvieron enfermedad metastásica al diagnóstico y además fueron tratados con cirugía y altas dosis de quimioterapia neoadyuvante. Otro hallazgo igual de interesante fue que los pacientes que tuvieron una mayor sobreexpresión de *erbB2* fueron con mayor frecuencia mujeres, una explicación para lo anterior resulta de un estudio que demostró que el estradiol puede unirse y activar al receptor de *erbB2*. Es posible que *erbB2* no juegue un papel importante en el desarrollo de las metástasis pulmonares en los pacientes con OS, porque la ausencia en su sobreexpresión puede ser causada por el empleo de una quimioterapia muy intensa o porque simplemente no exista sobreexpresión de HER2 desde el inicio de la enfermedad. En otros estudios realizados por Maitra y Thomas,<sup>25,27</sup> concluyeron que en contraste con los estudios previos,<sup>15,18</sup> los suyos demostraron la ausencia de la expresión Her2/neu tanto en OS como en sarcoma de Ewing, y que la expresión de la proteína HER2/neu es un raro evento no sólo en el OS primario, sino también en la enfermedad metastásica. Las posibles razones para la discrepancia de este estudio con los estudios de Gorlick<sup>15</sup> y Onda<sup>18</sup> son desconocidas, pero existen varias posibilidades como que los estudios emplearon distintos anticuerpos para la determinación de HER2 (Tabla 2), y presumiblemente con sensibilidad y especificidad variables. Otra posibilidad es que todos los estudios usaron material archivado de parafina y la descalificación se realizó durante la noche, y en algunos casos esto pudiera influir en los resultados; otro es el criterio para determinar su interpretación, y la interpretación que se les dio. Asimismo, ellos concluyeron que HER2/neu no es un factor pronóstico ni un evento molecular importante en la oncogénesis del OS y el sarcoma de Ewing, al igual que Merimski y George,<sup>30,31</sup> quienes sugieren que la expresión de *erbB2* en los sarcomas osteogénicos aún sigue siendo controversial, ya que los resultados indican que la sobreexpresión de HER2/neu es un raro evento o se encuentra ausente en los sarcomas y tumores de células pequeñas redondas y azules en niños, y su detección no parece tener alguna implicación pronóstica, sin embargo, esta conclusión fue hecha sobre una investigación de sobreexpresión de HER2/neu en sarcomas de partes blandas, en una cohorte de adultos la mayor parte, que además no incluyó a pacientes con OS, por lo que su conclusión en sarcomas osteogénicos no tiene fundamento alguno, además de que esta investigación no contó con el rigor metodológico necesario.

En la actualidad, Zhou y Ferrari<sup>28,29</sup> retoman estas investigaciones y concluyen que el hallazgo de la expresión de HER2 tiene una alta tendencia de metástasis, sugiriendo que la expresión de HER2 puede caracterizar a un tipo de tumor más agresivo asociado con metástasis tempranas, los pacientes tienden a tener un intervalo de recurrencia corto con múltiples metástasis pulmonares, este patrón de recurrencia refleja el incremento biológico de agresividad del tumor, confirmando lo que ya antes se había mencionado por Onda y Gorlick.<sup>18,15</sup> Señalando que la presencia de HER2 puede servir como un marcador pronóstico para un alto riesgo de metástasis pulmonares y un pobre pronóstico en pacientes con OS localizado al diagnóstico, y que la expresión de HER2/erbB2 juega un papel importante en el proceso de metástasis en OS. También encontraron que el OS puede mostrar la amplificación del gen como el posible mecanismo de la sobreexpresión de HER2/neu.

La realización e interpretación de la IHQ pudo haber sido el factor más importante y determinante para la discrepancia entre todos estos resultados, ya que los estudios emplearon distintos anticuerpos para la determinación de HER2, con sensibilidad y especificidad variables, así como el tipo de material archivado de parafina usado, procesos de descalificación, la interpretación intraobservador e interobservador y el criterio de dicha interpretación para considerar un resultado positivo o negativo.

Al respecto de esto, Press y colaboradores<sup>35</sup> evaluaron un panel de 28 anticuerpos (siete policlonales y 21 monoclonales) sobre 187 casos de cáncer de mama, que previamente demostraron ser HER2/neu positivos, y mostraron que la habilidad para detectar células positivas a HER2/neu varió de 6% a 82%, sugiriendo que se debe tener precaución en la interpretación de la IHQ por el fenómeno bien estudiado de la inconsistencia interobservador, uniforme con el material de referencia estandarizado. Lo que bien pudo haber sucedido en las discrepancias de los dos estudios anteriormente mencionados.

Una revisión de estudios de IHQ publicados sobre la sobreexpresión de HER2/neu,<sup>7</sup> demostró un amplio rango de índices de sobreexpresión, variando del más bajo de 9% al más alto de 60%, esto pudo deberse a que una amplia variedad de diferentes anticuerpos se usaron en estos estudios. El herceptest de DAKO (Glostrup, Dinamarca) aprobado por la FDA, representa un método confiable para la investigación de la expresión de HER2/neu, ya que es un anticuerpo policlonal de conejo con procedimientos de evaluación estandarizados. Incluso comparado con la amplificación del gen HER2/neu por FISH, demostró una excelente correlación de altos niveles de sobreexpresión de HER2/neu (3+). Aunque

la amplificación del gen HER2/neu por FISH parece ser un predictor más preciso del beneficio clínico del tratamiento con el anticuerpo monoclonal específico, que la sobreexpresión por IHQ.<sup>36</sup> Las investigaciones hasta ahora publicadas de sobreexpresión de HER2/neu en OS han utilizado IHQ para tal fin.<sup>5,15,17,18,24,25</sup>

## ▷ CONCLUSIONES

Fundamentado en esta revisión sistemática, nosotros concluimos que la sobreexpresión de HER2 en OS sí parece tener una implicación pronóstica negativa, con una SG y una SLE muy pobre a pesar de tratamientos agresivos, pero se requiere de los siguientes elementos para poder determinar con certeza si en realidad es un factor pronóstico:

- Realizar un estudio sólo en pacientes pediátricos con OS.
- Estandarizar las pruebas para la determinación de HER2.
- Separar a los pacientes y analizarlos cada uno, es decir, analizar si son metastásico o con sólo enfermedad localizada, y llevar un seguimiento de ellos para poder analizar si la sobreexpresión de HER2 tiene una implicación pronóstica positiva o negativa.
- Determinar si en los pacientes que ya fueron tratados y que presentaban sobreexpresión de HER2, ésta puede ser eliminada con el uso de quimioterapia o si esta sobreexpresión de HER2 persiste a pesar del tratamiento.
- Realizar estudios donde se identifiquen nuevos factores de riesgo para el OS, y así incorporar nuevas estrategias de tratamiento.
- El impacto que tiene la sobreexpresión de HER2 debe ser analizado en un estudio prospectivo en pacientes tratados de manera uniforme para evitar confusión de variables.
- Realizar un estudio multicéntrico que pueda examinar el papel que juega el oncogén HER2/neu en la patogénesis y progresión del OS.
- Realizar estudios sobre la seguridad y eficacia de trastuzumab en pacientes con OS que sobreexpresaron HER2.

El 15% a 20% de los pacientes con OS que presentan metástasis al diagnóstico tienen un pronóstico extremadamente pobre, con aproximadamente un 10% de SLE a largo plazo. Las metástasis como predictores no son útiles en el 80% al 85% de los pacientes que se presentan con enfermedad local únicamente. Sin embargo, la expresión de HER2 asociada a mal pronóstico en OS, indicaría asimismo que la terapia con anticuerpos

monoclonales dirigidos contra este blanco podría considerarse como una alternativa eficaz en el tratamiento de esta neoplasia altamente metastásica.

## REFERENCIAS

1. Bookman MA, Darcy KM. Evaluation of monoclonal Humanized antiher2 antibody, trastuzumab, in patient with recurrent of refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 2003;21:283-290.
2. Capuzzo F, Gregorc V, Rossi E, et al. Gefitinib in pretreated non small cell lung cancer (NSCLC): analysis of efficacy and correlation with HER2 and epidermal growth factor receptor expression in locally advanced or metastatic (NSCLC). *J Clin Oncol* 2003; 21:2658-2663.
3. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonist in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2787-2799.
4. Cobleigh MA, Vogel CL. Multinational study of efficacy and safety of humanized antiher2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
5. Witig JC, Cruz L, Wodajo F, et al. Expression of HER2/neu and EGFR in osteosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 790).
6. Slomovitz BM, Russell RB, Burke TW, et al. HER2/neu overexpression and amplification in uterine apillary serous carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3126-3132.
7. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, et al. HER2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol* 2001;19:354-363.
8. Hainworth JD, Lenington WJ, Greco FA. Overexpression of HER2 in patients with poorly differentiated carcinoma of poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 2000;18:632-635.
9. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, et al. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor associated protease system. *J Clin Oncol* 2000;18:2201-2209.
10. Yu D, Hung MC. Expression of ras neu oncogene is sufficient to induce experimental metastasis in 3T3 cells. *Oncogene* 1991;6:1991-1996.
11. Tan M, Yao J, Yu D. Overexpression of the c-erbB-2 gene enhanced intrinsic metastasis potential in human breast cancer cells without increasing their transformation abilities. *Cancer Res* 1997;57:1199-1205.
12. Thor AD, Lui S, Edgerton, et al. Activation (tyrosine phosphorylation) of erbB-2 (her/neu): A study of incidence and correlation with outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3230-3239.
13. Knoop AS, Bentzen SM, Metta M, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, P53 and steroid receptor in predicting the efficacy of tamoxifen in high risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:3376-3384.
14. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. Evaluation of HER2/neu gene amplification and overexpression: Comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20:3095-3105.
15. Gorlick R, Huvos A.G, Heller G, et al. Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2781-2788.
16. Zhou Z, Jia SJ, Hung MC, et al. EIA sensitizes HER2/neu overexpressing Ewing's Sarcoma cell's to topoisomerase II-Targeting anticancer drugs. *Cancer Res* 2001;61:3394-3398.
17. Akatsuka T, Wuda T, Kokai, et al. ErbB2 expression is correlated with increased survival of patients with osteosarcoma. *Cancer* 2002;94:1397-1404.
18. 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.
19. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:973-990.
20. Provisor AJ, Eitinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76-84.
21. Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: The results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998;16:2452-2458.
22. Wunder SJ, Paulin G, Huvos AG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1026-1033.
23. Baldini N, Scotlandi K, Barbanti-Bronzano G, et al. Expression of p-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N Engl J Med* 1995;333:1380-1385.
24. Akatsuka T, Wada T, Kokaio Y, et al. Loss of ErbB2 expression in pulmonary metastatic lesions in osteosarcoma. *Oncology* 2001;60:361-366.
25. Thomas DG, Giordano TG, Sanders D, et al. Absence of HER2/neu gene expression in Osteosarcoma and Skeletal Ewing's Sarcoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:788-793.
26. Morris CD, Gorlick R, Huvos AG, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic indicator in osteogenic sarcoma. *Clin Orth and Rel Res* 2001;382:59-65.
27. Maitra A, Wanser D, Weinberg, et al. Amplification of the HER-2/neu oncogene is uncommon in pediatric osteosarcoma. *Am Cancer Soc* 2001;92:677-683.
28. Zhou H, Randall RL, Brothman AR, et al. HER-2/neu expression in osteosarcoma increases risk of lung metastasis and can be associated with gene amplification. *J Ped Hem Oncol* 2003;25:27-32.
29. Ferrari S, Bacci G, Bertoni F, et al. Evolution of P-glycoprotein, HER-2/ErbB2, p53, and Bcl-2 in primary tumor and metachronous lung metastases in patient with high grade osteosarcoma. *Am Can Soc* 2004;100:1936-1942.
30. George E, Niehans GA, Swanson PE, et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncogene in sarcomas and small round-cell tumors of childhood. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1033-1035.
31. Merimsky O, Issakov J, Schwartz I, et al. Lack of ErbB-2 oncogene product overexpression in soft tissue sarcomas. *Acta Oncológica* 2002;41:366-368.
32. Froster H, Kox S, Ganti AK, et al. HER-2/neu overexpression detected by immunohistochemistry in soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2003;26(2):188-191.
33. Nuciforo PG, Pellegrini C, Fasani R, et al. Monoclonal and Immunohistochemical analysis of HER2/neu oncogene in sinovial sarcoma. *Human Pathol* 2003;34(7):639-645.
34. Thomas DG, Giordano TJ, Sanders D, et al. Expression of receptor tyrosine kinases epidermal growth factor and her-2/neu in sinovial sarcoma. *Am Can Soc* 2005;103:830-838.
35. Press MF, Hung G, Godolphin W, et al. Sensitivity of HER-2/neu antibodies in archival tissue samples: potential source of error in immunohistochemical studies of oncogene expression. *Cancer Res* 1994;54:2771-2777.
36. Mass R, Sanders C, Kasian C, et al. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization in the Herceptin pivotal trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:75s(abstr 291).

# Osteosarcoma telangiectásico en un quiste óseo aneurismático de fémur

## *Telangiectatic osteosarcoma in an aneurysmal bone cyst of femur*

Lourdes Romero-Rodríguez,<sup>1</sup> Araceli Castellanos-Toledo,<sup>1</sup> Cecilia Ridaura-Sanz,<sup>2</sup> Eduardo López-Corella,<sup>2</sup> Pedro Pasquel García-Velarde,<sup>2</sup> Karina Quintero-Delgado.<sup>1</sup>

### ▷ RESUMEN

El quiste óseo aneurismático (QOA) es un tumor benigno de hueso, que consiste en cavidades llenas de sangre revestidas por septos de tejido conectivo. La conocida asociación del QOA con otras lesiones neoplásicas, así como la dificultad del diagnóstico diferencial, obligan al estudio exhaustivo con el examen histológico de todo el material obtenido por curetaje además de un seguimiento radiológico estrecho. Se reporta por su rareza y dificultad diagnóstica, el caso de un osteosarcoma telangiectásico (OT) localizado en fémur en una paciente con antecedente de QOA. No existe algún otro informe de este tipo en nuestro país.

Se describe el caso de una paciente que desarrolló un OT en el sitio de un QOA previamente tratado tras haberse realizado curetaje completo e injerto óseo del quiste. Se describen las manifestaciones clínicas, radiológicas y de microscopía de luz.

La evolución del presente caso ilustra la gran dificultad para diferenciar un QOA de un OT. En estos casos la

### ▷ ABSTRACT

*Aneurysmal bone cyst (QOA) is a benign bone tumor consisting of blood-filled cavities lined by connective tissue septa. The known association with other neoplastic lesions QOA and the difficulty of differential diagnosis, requiring the comprehensive study on histological examination of the material obtained by curettage and a close radiological monitoring. We report for their rarity and diagnostic difficulty, a case of telangiectatic osteosarcoma (OT) located in the femur in a patient with a history of QOA. There is no report of this kind in our country.*

*We describe a patient who developed an OT at the site of a previously treated QOA after obtaining complete curettage and bone grafting of the cyst. We describe the clinical, radiographic and light microscopy.*

*The development of this case illustrates the great difficulty in differentiating a QOA of OT. In these cases the clinical course can be directed to more appropriate behavior, without being over treated a benign lesion or let a malignancy lesion without treatment. Little is known about the time from the origin of osteosarcoma at the time of clinical manifestation in this case was preceded by a QOA*

1 Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría, S.S. México D.F., México.

2 Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría, S.S. México D.F., México.

*Correspondencia:* Dra. Araceli Castellanos Toledo. Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530. México D.F., México. Teléfono: (55) 1084 0900, ext. 1312. Correo electrónico: lourdesromrdz@gmail.com

evolución clínica puede orientar hacia la conducta más adecuada, sin llegar a sobre tratar una lesión benigna, ni dejar una neoplasia maligna sin tratamiento. Poco se sabe del tiempo que transcurre desde el origen de un osteosarcoma (OS) hasta el momento de su manifestación clínica, que en este caso fue precedida por un QOA, pero no podemos asegurar que la neoplasia no haya estado presente desde el inicio. No se puede excluir la posible alternativa de que el QOA se transformó en una lesión maligna.

**Palabras clave:** Quiste óseo aneurismático, osteosarcoma, fémur, México.

*but we cannot ensure that the tumor was not present from the start. One cannot exclude the possible alternative of aneurysmal bone cyst was transformed into a malignant lesion.*

**Keywords:** Aneurysmal bone cyst, osteosarcoma, femur, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

El quiste óseo aneurismático (QOA) es un tumor benigno de hueso, que consiste en cavidades llenas de sangre revestidas por septos de tejido conectivo. Los QOA ocurren en pacientes menores de 20 años, con afección de huesos largos en un 50% de los casos. Los síntomas más comunes son dolor local y edema. La duración de los mismos es de tres meses con diagnóstico de hasta un año. Radiológicamente, se observan como lesiones centrales y fusiformes o excéntricas y expansibles con bordes bien demarcados. Histológicamente son lesiones vasculares con espacios llenos de sangre, septos compuestos de fibroblastos, células gigantes tipo osteoclastos, histiocitos y trabéculas de hueso osteoide y lamelar. Los hallazgos citogenéticos sugieren que al menos algunos de los QOA son verdaderas neoplasias.<sup>1</sup> Recientemente, se hizo evidente el origen neoplásico de los QOA por la demostración de translocaciones cromosómicas clonales de la banda 17p13, que ponen al oncogén USP6 bajo la influencia reguladora de la gran actividad promotora de CDH11.<sup>2</sup> Estas lesiones se han designado como primarias o secundarias, con el último término utilizado cuando la evaluación histológica indica una lesión coexistente, que pueden ser benigna o maligna.<sup>2</sup>

El osteosarcoma telangiectásico (OT) es considerado una variante histológica del osteosarcoma (OS). Comprende el 12% de todos los OS. El grupo de edad más afectado corresponde a la segunda década de vida, y es más frecuente en los varones. Radiológicamente, aparece como una lesión lítica, con mínima calcificación o formación ósea. Tiene un crecimiento expansivo masivo con márgenes no delimitados y puede simular un quiste

óseo. Microscópicamente su apariencia es quística; a la histología muestra espacios dilatados que contienen sangre y las células tumorales están confinadas a las bandas de tejido que circunscriben estos espacios. Las características clínicas y radiológicas pueden confundirse con la presencia de un QOA, por lo que a menudo es difícil distinguir entre estas dos lesiones, especialmente en su etapa temprana. Por tanto, es necesario un estudio minucioso que abarque las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas e histológicas de estas dos lesiones.<sup>3</sup>

Al igual que en otros tumores benignos, se ha informado que el QOA ha sido objeto de transformación maligna, aunque la mayoría de las transformaciones fueron inducidas por radiación.<sup>3</sup> En una revisión de la literatura médica, sólo se encontraron seis informes bien documentados de la transformación maligna de un QOA, sin antecedentes de radiación.<sup>4-9</sup>

El OS es el tumor óseo primario más frecuente en la población pediátrica. En la actualidad, gracias a un diagnóstico oportuno y al uso de tratamiento multimodal, la posibilidad de curación rebasa el 70%.<sup>10</sup>

El QOA es una lesión benigna intraósea, representa el 1% a 2% de todos los tumores óseos primarios. Es más frecuente en las primeras dos décadas de la vida, con una prevalencia similar para ambos géneros. Sólo un tercio de los casos de QOA se presentan de forma secundaria, y aproximadamente el 70% ocurre de forma primaria. La mayoría de los pacientes tienen menos de 20 años de edad al diagnóstico, con un promedio de 13 a 17.7 años.<sup>11</sup> La localización más frecuente del QOA primario es en pelvis y huesos planos hasta en un 50%, 30% en el esqueleto axial, el resto en los huesos del esqueleto cráneo-facial o apendicular.<sup>12</sup> Habitualmente se

**Figura 1.**

Radiografía antero-posterior de fémur derecho con quiste óseo aneurismático.



**Figura 2.**

Radiografía antero-posterior de fémur derecho que presenta fractura de cuello de fémur, resorción del injerto óseo y destrucción de la cabeza femoral y tercio proximal de la diáfisis.



presentan como una lesión radiotransparente, bien circunscrita con marcada expansión ósea. Está constituido por espacios cavernosos rellenos de sangre, de tamaños variables. Histológicamente, la imagen muestra espacios cavernosos, sin revestimiento epitelial, rodeados por un estroma fibroso que contiene células gigantes multinucleadas y matriz osteoide.<sup>13</sup>

El objetivo del artículo es presentar el caso clínico de una paciente con antecedente de QOA que recibió tratamiento con procedimientos de curetaje, y después de tres años desarrolló un OT. No existe algún otro informe de este tipo en nuestro país.

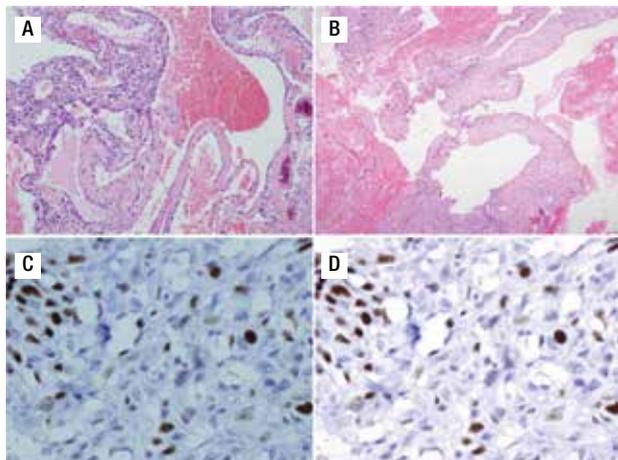
#### ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, quien a los seis años ocho meses de edad, presentó aumento progresivo de volumen, dolor y limitación funcional del tercio proximal del muslo derecho en diciembre de 2007. La radiografía simple de fémur derecho al ingreso mostró una lesión osteolítica, metafisiaria, radiolúcida y con bordes mal definidos, sin afección de la cortical localizada en el tercio proximal del fémur derecho (**Figura 1**). Se realizó tratamiento con legrado óseo y colocación de injerto óseo, con mejoría de sus condiciones clínicas. En la biopsia se realizó diagnóstico de QOA de tercio proximal de fémur derecho. Dos años después la paciente acude nuevamente

por dolor localizado en extremidad pélvica derecha y en la radiografía se observó una fractura de tercio proximal de fémur, resorción del injerto y destrucción de la cabeza femoral y del tercio proximal de la diáfisis (**Figura 2**), colocándose clavo intramedular. Siete meses después presentó aumento de volumen de muslo derecho y dolor. Se realizó exploración quirúrgica con toma de biopsia de la cabeza femoral y de la diáfisis, así como drenaje de hematoma (1 500 mL). En esta segunda biopsia se aprecia en la mayoría de los fragmentos, septos fibrosos rodeados por hemorragia, células gigantes multinucleadas y hueso de neoformación concluyentes de QOA con áreas focales hipercelulares con atipias con un Ki67 del 50% y un p53 de 20%, por lo que se sugirió la posibilidad de malignidad (**Figura 3**). De forma retrospectiva y conociendo la existencia de una lesión radiológica e histológica probablemente maligna, se revisó de forma intencionada el material de la biopsia original del diagnóstico de QOA, encontrándose aisladas células atípicas con un índice de proliferación de 30% y positividad focal a p53. (**Figura 4**). En la imagen por resonancia magnética (RM) se observó lesión de tercio proximal de fémur, dependiente de la cortical, con reacción perióstica e involucro de tejidos blandos, que abarcaba hasta la unión del tercio medio con el tercio proximal (**Figura 5**). Se realizó una tercera biopsia guiada por tomografía axial computarizada (TAC), confirmando la presencia de

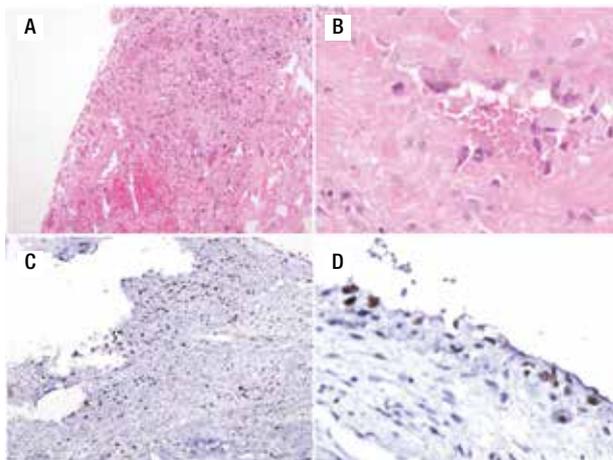
**Figura 3.**

A) Material de biopsia que muestra células gigantes multinucleadas, pleomorfismo, presencia de osteoide maligno y zonas de necrosis con patrón telangiectásico. B) Patrón angiomaatoide celular. C) Ki67 de 50%. D) p53 de 20%.



**Figura 4.**

A) Material de curetaje de la biopsia inicial que muestra septos fibrosos y espacios sinusoidales vasculares. B) Células atípicas aisladas. C) Ki67 de 30%. D) p53 positivo focal.



sarcoma osteogénico. En la evaluación de la búsqueda de metástasis, se observó presencia de nódulo pulmonar basal izquierdo de 7 mm que ha permanecido sin cambios hasta el momento actual. Inició tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con cisplatino ( $120 \text{ mg/m}^2$ ) y doxorubicina ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) por dos cursos, presentando posterior a los mismos, progresión local de la enfermedad por lo que se intensificó tratamiento sistémico con ciclofosfamida a dosis escalas (iniciando con  $300 \text{ mg/m}^2$ /dosis por seis, aumentando  $50 \text{ mg/m}^2$ /dosis en cada curso) y etopósido ( $200 \text{ mg/m}^2$ /día por tres días) durante cuatro cursos, y se realizó amputación de extremidad. El producto de la amputación mostró un tumor con cavidades llenas de sangre limitadas por delgadas láminas de hueso (**Figura 6A**). Histológicamente, se aprecian septos limitados por células pleomórficas de aspecto neoplásico. Hay áreas de formación de osteoide. El diagnóstico histopatológico fue de OT con 10% de necrosis tumoral posquimioterapia con invasión a tejidos blandos (**Figura 6B y 6C**). Posteriormente se administró quimioterapia con altas dosis de metotrexate ( $12 \text{ g/m}^2$ /dosis semanal por tres) más ifosfamida ( $3 \text{ g/m}^2$ /día por cinco) y doxorubicina ( $75 \text{ mg/m}^2$ /dosis) por tres cursos. Se envió a vigilancia en noviembre de 2011 y actualmente se encuentra en remisión completa de la enfermedad.

#### ► DISCUSIÓN

El QOA ha sido considerado una entidad no neoplásica, que se produce ya sea como un fenómeno reactivo

vascular o secundario a una lesión o trauma. La etiología permanece incierta en un gran número de casos, aunque cada vez hay más evidencia de alteraciones citogenética en los QOA primarios, lo que sugiere que sí representan una neoplasia primaria de hueso.<sup>14</sup>

Recientemente, se ha demostrado una base genética de la formación de los QOA, lo que contradice la teoría vascular reactiva. Se describieron reordenamientos de genes relacionados con los oncogenes USP6 y CDH11, que han sido identificados en la presentación primaria pero no así en la presentación secundaria.<sup>15</sup> Se han encontrado aberraciones clonales en los cromosomas 16 y 17 de los tejidos blandos y la superficie de los QOA.<sup>16</sup>

Cuando la evolución clínica de este caso cursó con un crecimiento agresivo después del tratamiento del QOA, buscamos la presencia de otro tumor subyacente, en particular un OT, aunque el patrón histológico característico fue insuficiente en la primera biopsia. Desafortunadamente, incluso la presencia de tejido osteoide dentro de un QOA no es suficiente para el diagnóstico de OS. Sólo un aspecto característico de las estructuras celulares con polimorfismo y un incremento de figuras mitóticas pueden ser aceptados como criterios para el diagnóstico de OT. Sin embargo, estas características no fueron definitivas de forma inicial en el presente caso.

Se han descrito algunos casos con un curso clínico agresivo del QOA. Sin embargo, estos casos fueron reportados como QOA debido a la falta de formación de osteoide, independientemente de su comportamiento

**Figura 5.**

Imagen por RMN corte coronal, observando la lesión en tercio proximal de fémur con reacción perióstica e involucro de tejidos blandos.



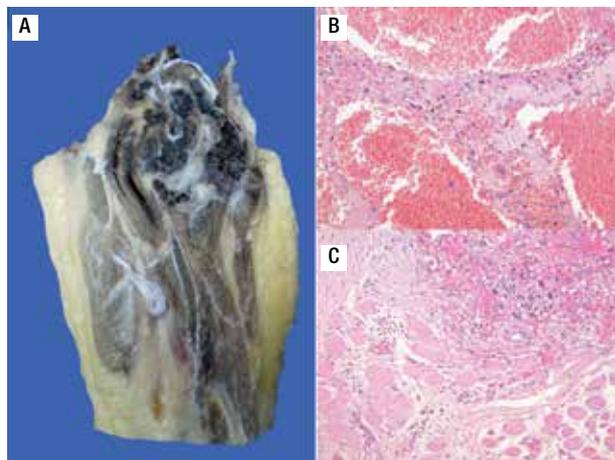
clínico agresivo. Kyriacos y colaboradores informaron un caso de OS pleomórfico en la literatura que surgió de un QOA, fue tratado con curetaje en varias ocasiones, y posteriormente presentó OS tres años después del tratamiento inicial.<sup>4</sup>

Saito y colaboradores reportaron la presencia de un OT del fémur derecho en un paciente de 20 años, quien inicialmente fue diagnosticado como QOA. En este caso se describió la recurrencia de la lesión en dos ocasiones, y al realizar la resección completa de la lesión se diagnosticó un OT. En la revisión retrospectiva de la lesión primaria se observaron características compatibles con QOA, y la presencia de células atípicas sin evidencia de mitosis.<sup>3</sup>

Existen dificultades en obtener el diagnóstico histopatológico. La interpretación de pequeñas muestras de biopsia puede contener poco material sólido. Es difícil localizar tumor viable, que puede estar presente sólo en la periferia de la lesión que rodea los espacios quísticos en una cáscara gruesa o nodular.<sup>17</sup> Incluso si estas áreas son biopsiadas con éxito, pueden presentar sólo atipia escasa. La situación se complica aún más por la rara posibilidad de la transformación maligna del QOA primario, incluso aquellos que no se han tratado con radioterapia.<sup>4</sup> La pregunta a menudo en estos casos es si un pequeño foco de OS se perdió en el momento del diagnóstico

**Figura 6.**

A) Imagen macroscópica del producto de amputación con un tumor con cavidades llenas de sangre, limitadas por delgadas láminas de hueso. B) Áreas de anaplasia. C) Invasión a tejidos blandos (músculo).



inicial. Si éste fuera el caso, la historia natural del OS cursa con rápido crecimiento del tumor primario y presencia de metástasis.<sup>10</sup>

El QOA se percibe generalmente como un tumor benigno. Sin embargo, se han informado casos excepcionales convincentes que se comportan de una manera más agresiva, desde la presencia de implantes en tejidos blandos regionales<sup>18</sup> hasta la transformación maligna.<sup>4</sup> Se ha descrito un caso único con presencia de metástasis, que conservaron las características histopatológicas benignas del QOA primario, cuya evolución clínica condujo a la muerte del paciente.<sup>19</sup> El escenario más común para la transformación maligna de los QOA es el desarrollo de un sarcoma en un sitio previamente radiado.<sup>20</sup> Sólo un pequeño número de casos han sido reportados, en los cuales hay una transformación maligna de un QOA primario sin historia de radiación.<sup>4-9</sup> La falta de evidencia de un componente maligno en la lesión primaria y la evolución clínica larga y prolongada en estos reportes, orienta a favor de una verdadera transformación maligna a través de un diagnóstico de sarcoma primario. En el caso reportado por Van de Luitgaarden y colaboradores,<sup>19</sup> se documentó la presencia de un locus de reordenamiento de USP6, ilustrando una evolución inusual de metástasis de un QOA de aspecto benigno.

En este caso planteamos la posibilidad de la presencia de un OT, que se desarrolló en un QOA primario o secundario en un OT. En apoyo de la primera posibilidad está el tiempo de evolución de casi tres años entre el

diagnóstico de QOA y el desarrollo de la lesión destructiva de características malignas. Desafortunadamente no tenemos documentación radiográfica de la evolución del quiste hasta el momento de la fractura patológica. La segunda posibilidad se basa en la reconocida coexistencia de un QOA con alguna otra lesión ósea, y en la dificultad del diagnóstico diferencial entre QOA y OT. Dado que la biopsia original fue muy pequeña puede no haber sido representativa, además del hecho de que en el examen retrospectivo ya conociendo la existencia de una lesión maligna y en la búsqueda intencionada, se encontraron aisladas células atípicas con un índice de proliferación alto y positividad a p53. Poco se sabe del tiempo que transcurre desde el origen de un OS hasta el momento de su manifestación clínica, que en este caso se expresó por el quiste asociado, pero no podemos asegurar que la neoplasia no haya estado presente desde el inicio.

### ► CONCLUSIONES

Los tumores óseos son entidades de alta complejidad diagnóstica. Se recomienda realizar un adecuado muestreo en las biopsias y especímenes quirúrgicos, que permita poner en evidencia todos los componentes histológicos de los tumores óseos y realizar la búsqueda exhaustiva de características malignas. Hacemos hincapié en las similitudes de la apariencia microscópica del OT y el QOA. Un análisis cuidadoso de las características radiográficas e histológicas contribuye al diagnóstico correcto.

### REFERENCIAS

1. Leithner A, Machacek F, Haas OA, et al. Aneurysmal bone cyst: a hereditary disease? *J Pediatr Orthop B* 2004;13:214-217.
2. Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Inwards CY, et al. USP6 and CDH11 oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurysmal bone cysts and are absent in so-called secondary aneurysmal bone cysts. *Am J Pathol* 2004;165:1773-1780.
3. Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, et al. Five-year evolution of a telangiectatic osteosarcoma initially managed as an aneurysmal bone cyst. *Skeletal Radiol* 2005;34(5):290-294.
4. Kyriakos M, Hardy D. Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with an analysis of the literature. *Cancer* 1991;68:1770-1780.
5. Anract P, de Pimieux G, Jeanrot C, et al. Malignant fibrous histiocytoma at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:106-111.
6. Wuisman P, Roessner A, Blasius S, et al. High malignant surface osteosarcoma arising at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119(7):375-378.
7. Hsu CC, Wang JW, Huang CH, et al. Osteosarcoma at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(2):395-398.
8. Brindley GW, Greene JF Jr, Frankel LS. Case reports: malignant transformation of aneurysmal bone cysts. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:282-287.
9. Mei J, Gao YS, Wang SQ, et al. Malignant transformation of aneurysmal bone cysts: A case report. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(1):110-112.
10. 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.
11. Torres-Mora J, Chou MM, Wenger DE, et al. Aneurysmal Bone Cyst: An Update on Recent Molecular Advances. *Pathology Case Reviews* 2012;17:25-30.
12. Vergel de Dios A, Bond J, Shives T, et al. Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer* 1992;69:2921-2931.
13. Mendenhall W, Zlotecky R, Gibbs P. Aneurysmal Bone Cyst. *Am J Clinical Oncology* 2006;29:311-315.
14. O'Donnell PG. Cystic Lesions of Bone. En: Davies AM, Sundaram M, James S, Eds. *Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions. Techniques and Applications*. Springer Berlin Heidelberg. 2009. 425-446.
15. Oliveira A, Perez-Atayde A, Inwards C, et al. USP6 and CDH11 oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurysmal bone cysts and are absent in so-called secondary aneurysmal bone cysts. *Am J Pathol* 2004;165:1773-1780.
16. Dal Cin P, Kozakewich H, Goumnerova L, et al. Variant translocations involving 16q22 and 17p13 in solid variant and extrasosseous forms of aneurysmal bone cyst. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28:233-234.
17. Murphey M, Jaovisidha S, Temple T, et al. Telangiectatic osteosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 2003;229:545-553.
18. Karkuzhali P, Bhattacharyya M, Sumitha P. Multiple soft tissue aneurysmal cysts: An occurrence after resection of primary aneurysmal bone cyst of fibula. *Indian J Orthop* 2007;41(3):246-249.
19. van de Luitgard AC, Veth RP, Slootweg PJ, et al. Metastatic potential of an aneurysmal bone cyst. *Virchows Arch* 2009;455(5):455-459.
20. Aho HJ, Aho AJ, Einola S. Aneurysmal bone cyst, a study of ultrastructure and malignant transformation. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395(2):169-179.

# Osteosarcoma maxilar en un paciente pediátrico: presentación de caso y revisión de la literatura

## *Maxilar osteosarcoma in a pediatric patient: case presentation and literature review*

Luis Enrique Juárez-Villegas,<sup>1</sup> Analli Cruz-Carrasco,<sup>1</sup> Miguel Ángel Palomo-Colli,<sup>1</sup> Marta Zapata-Tarrés,<sup>1</sup> Humberto Peña-del Castillo,<sup>2</sup> Pilar Dies-Suárez.<sup>3</sup>

### ▷ RESUMEN

El osteosarcoma (OS) primario de cabeza y cuello es poco frecuente en pediatría. Presentamos el caso de una adolescente en la cual hubo retraso en el diagnóstico, y se expone el caso para contribuir a la casuística mundial y así poder aprender más del OS en esta localización.

**Palabras clave:** Osteosarcoma, mandíbula, México.

### ▷ ABSTRACT

*Primary osteosarcoma (OS) of head and neck is uncommon in childhood. We present the case of an adolescent in which there was diagnosis delay and we expose the case in order to contribute to the world casuistic and then learn more about OS in this anatomic localization.*

**Keywords:** Osteosarcoma, jaw, Mexico.

### ▷ INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más común de la infancia, deriva del mesénquima primitivo y se caracteriza por la producción de osteoide maligno. Se presenta con mayor frecuencia a nivel de huesos largos.

La presentación primaria en cabeza y cuello es muy rara, representa el 7% del total de los OS; los maxilares son los huesos más frecuentemente afectados.<sup>1</sup> Se ha documentado que los pacientes con OS de maxilar alcanzan supervivencia libre de enfermedad (SLE) de más del 50%

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

2 Médico de Servicio Social, Facultad de Medicina, Universidad de Sonora. Sonora, México.

3 Departamento de Imagenología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México D.F., México.

*Correspondencia:* Dr. Luis Enrique Juárez Villegas, Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720. México D.F., México. Teléfono: 55 5228 9917, ext 2124. Celular: (044) 55540 60457. *Correo electrónico:* luisjuarez13@hotmail.com

**Figura 1.**

Presentación de caso clínico de osteosarcoma de maxilar superior.



sólo con cirugía, aunque ésta se relaciona con la extensión y la posibilidad de resección del tumor.<sup>2</sup> Se ha tratado de encontrar algún factor que influya determinadamente en la diferencia de SLE entre los pacientes con OS de maxilar y de sitios primarios comunes.

#### ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

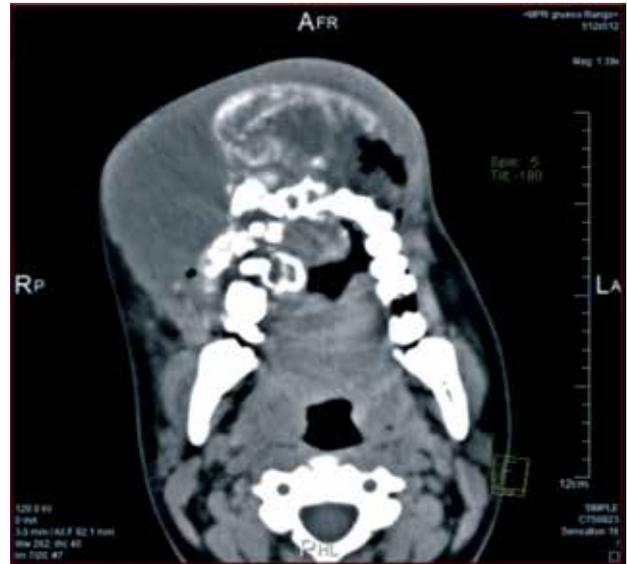
Femenina de 15 años de edad, sin antecedentes en relación al diagnóstico. Cuadro clínico de tres meses de evolución de inicio insidioso, caracterizado por aumento de volumen indoloro de la encía superior del lado derecho, con progresión del crecimiento que se extiende hacia la región maxilar. La lesión además de forma totalmente la encía, ocluye el orificio nasal, limita la apertura palpebral ipsilateral e impide la alimentación. No se refiere ninguna otra sintomatología. Se realiza biopsia previa a su ingreso al Hospital Infantil de México, que reporta fibrosarcoma ameloblástico moderadamente diferenciado.

A la exploración física de ingreso, se encuentra con asimetría facial a expensas de tumor en cara de lado derecho de aproximadamente 12 cm en su diámetro mayor, de consistencia firme, no pétreo, que deforma arcada dental superior, cavidad nasal derecha y compromete globo ocular ipsilateral (**Figuras 1**). El tumor no presentaba ulceración, red venosa colateral superficial o sangrado. El resto de la exploración no mostró alteraciones, incluida la evaluación nutricional.

La revisión de estudio histopatológico en nuestra Institución confirma OS. La resonancia magnética corrobora la presencia de tumor de 9 x 8 cm, con infiltración a partes blandas y destrucción ósea de maxilar con extensión hacia el seno paranasal ipsilateral. La tomografía axial computada (TAC) de cara reporta: proceso ocupante de maxilar derecho, invasivo, que protruye a las paredes

**Figura 2.**

TAC simple corte axial con lesión heterogénea a nivel de región maxilar superior, con destrucción de estructuras óseas adyacentes.



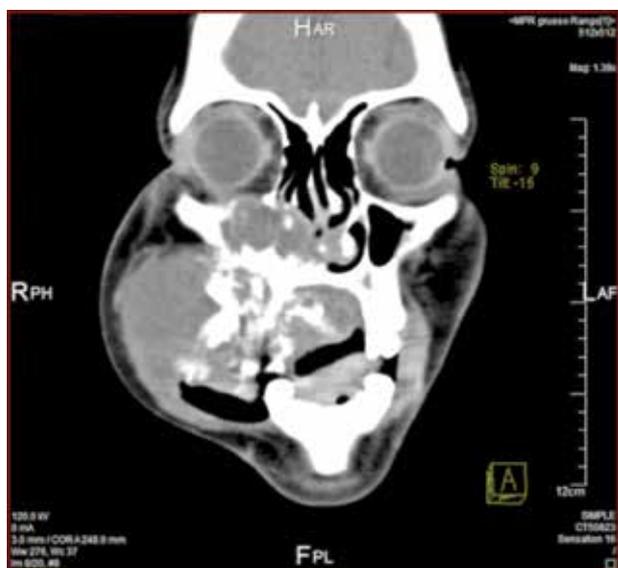
lateral y medial de seno maxilar con infiltración a músculo extraocular recto inferior, surco nasolacrimal derecho, coana derecha, cornete medio e inferior ipsilateral, tercio anterior de coana derecha, tercio anterior del espacio sublingual derecho, fosa pterigopalatina derecha, grasa del espacio masticador derecho entre la apófisis pterigoides y la rama horizontal de la mandíbula y se extendía al espacio bucal, malar y surco nasogeniano de ambos lados (**Figuras 2 a 6**). La TAC de tórax y el gammagrama óseo con Tc99 no demostraron enfermedad metastásica. Recibió dos ciclos de quimioterapia a base de cisplatino y doxorubicina, con respuesta parcial de aproximadamente 20% de disminución del tumor.

#### ▷ DISCUSIÓN

La presentación primaria de OS en maxilar es infrecuente, aunque se compare con otros tumores malignos más frecuentes en la edad pediátrica, lo que provoca retraso en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores. El OS maxilar infantil muestra un conjunto de características clínicas, que lo diferencia del que se presenta en las extremidades e incluso de la presentación maxilar en el adulto. Algunas de sus características no han sido definidas claramente, debido a que las series publicadas incluyen OS de pacientes pediátricos y adultos, así como otros tumores de cabeza y cuello.<sup>2,3</sup>

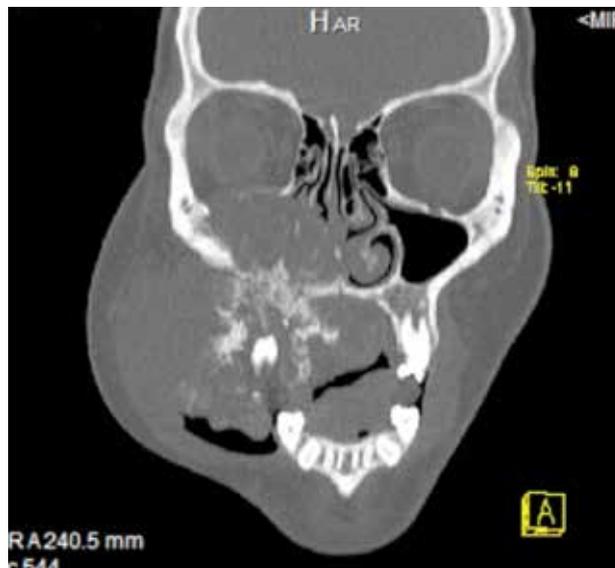
**Figura 3.**

TAC simple corte coronal con lesión heterogénea en maxilar superior, con destrucción ósea e invasión a seno paranasal (maxilar derecho) y paladar



**Figura 4.**

TAC coronal ventana para hueso donde se aprecia extensa destrucción ósea de maxilar superior y seno maxilar derecho.



Se ha sugerido que las características histopatológicas entre el OS infantil de maxilar, el OS infantil de extremidades y el OS de maxilar del adulto pueden explicar las variantes clínicas, de respuesta al tratamiento y de pronóstico entre cada unos de ellos. Sin embargo, son pocos los estudios que lo puedan demostrar. Incluso uno de estos pocos reportes, que incluyó 22 casos pediátricos, no demostró que los hallazgos histológicos tuvieran alguna característica particular.<sup>4</sup>

El pico de incidencia del OS de maxilar se refiere entre los 10 a 20 años, como en el presente caso. Otra característica frecuente en estos pacientes es su bajo índice de presentación de metástasis. Asimismo, se describen tasas de SLE más altas en comparación con el OS del esqueleto apendicular. A pesar de que estas características se relacionan con pronóstico favorable, el gran tamaño que llegan a alcanzar estos tumores en algunos pacientes dificulta su resección completa, condicionando un curso fatal.<sup>5,6</sup>

Otro estudio que incluyó 12 pacientes diagnosticados en un periodo de 17 años, analizó retrospectivamente los factores que pudieran influir en las características biológicas, clínicas y supervivencia del OS maxilar. La supervivencia fue mayor en los pacientes con OS maxilar, cuando se comparó con el OS de extremidades. El porcentaje de necrosis posterior a la quimioterapia

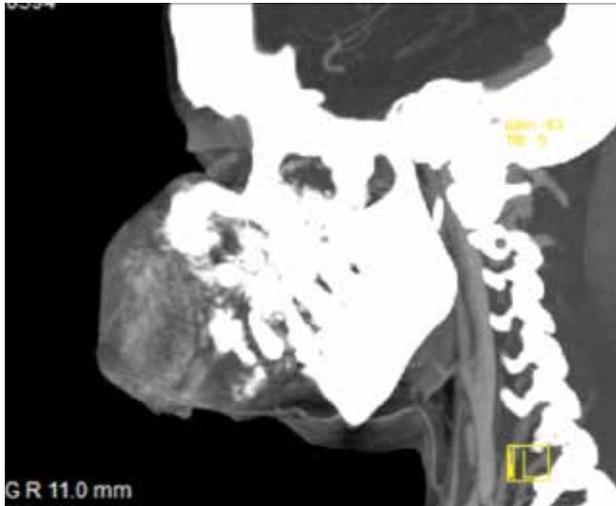
neoadyuvante no se consideró factor predictivo de la supervivencia global (SG). A pesar de que la cirugía es la estrategia terapéutica más importante en el tratamiento de estos pacientes, no se pudo determinar cuál era el momento ideal para realizarla, encontrándose que el manejo en un centro especializado y con experiencia en este tipo de cirugías mejora el pronóstico del paciente.<sup>7</sup>

De igual forma que en los OS de otras localizaciones, en el de mandíbula o maxilar se ha empleado la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con buenos resultados. Sin embargo, la resección del tumor sigue siendo el factor pronóstico más importante. Aún en casos avanzados o irreseccables, la cirugía se emplea con fines paliativos asociada o no a radioterapia.<sup>5</sup>

Patel y colaboradores analizaron 44 pacientes con OS primario de cabeza, y compararon los resultados del tratamiento y seguimiento con una cohorte histórica. La mediana de edad de los pacientes fue de 31 años (seis a 64 años); la mandíbula fue el sitio primario en 18 pacientes, el maxilar en 20 y el cráneo en los seis restantes. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de resección, 30 (68%) recibieron quimioterapia neoadyuvante y en siete (16%) se administró radioterapia posoperatoria. La SG después de una media de seguimiento de 41 meses fue de 81%, y la supervivencia libre de recaída de 73%; a cinco años de seguimiento tanto la SG como la

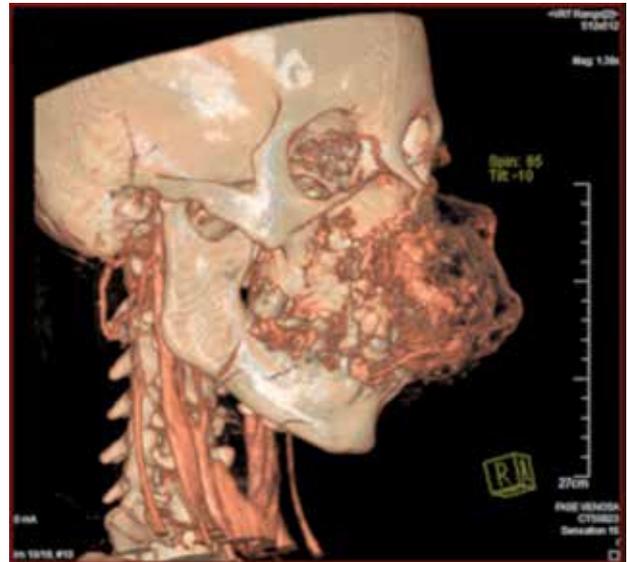
**Figura 5.**

TAC sagital con contraste donde se aprecia reforzamiento heterogéneo de la masa tumoral.



**Figura 6.**

Reconstrucciones 3D técnica MPR y MIP, donde se muestra el gran volumen tumoral y la vascularidad del mismo.



libre de enfermedad fueron de 70%. El margen quirúrgico negativo fue el único factor asociado a una mejoría significativa de la supervivencia. Los tumores primarios de la mandíbula de histología fibrosa, con bajo grado histológico y menores a 4 cm, se asociaron con buena respuesta a quimioterapia neoadyuvante y a una mayor supervivencia libre de recurrencia. Aunque la quimioterapia neoadyuvante por sí sola no se considera un factor determinante para el control local o de las metástasis, ni de la supervivencia, si se encontró que en estos pacientes la buena respuesta histológica se asoció a una menor tasa de recaída local.<sup>8</sup>

#### ▷ CONCLUSIÓN

Aunque el OS es el tumor óseo maligno más frecuente, el primario de mandíbula o maxilar es raro, lo que provoca retraso en el diagnóstico y aleja la posibilidad de resección, lo que se traduce en una evolución fatal. La experiencia que se tiene en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico se limita a lo reportado en casos aislados o en series de éstos, lo que impide que se pueda estandarizar su tratamiento. Sin embargo, la experiencia en los OS

de otras localizaciones permite hacer una comparación de los métodos de tratamiento habitualmente usados. La importancia de la cirugía para el control local de la enfermedad representa la herramienta indispensable para la curación, aunque finalmente el diagnóstico temprano y la sospecha de cáncer son los que marcarán una diferencia en la evolución de estos pacientes.

#### REFERENCIAS

1. Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2002. 1057.
2. Daw NC, Mahmoud HH, Meyer WH, et al. Bone sarcomas of the head and neck in children: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2000;88:2172-2180.
3. Fernandez R, Nikitakia NG, Pazoki A, et al. Osteogenic sarcoma of the jaw: a 10 year experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1286-1291.
4. Gadwal SR, Gannon FH, Fanburg-Smith JC, et al. Primary osteosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 22 cases with a review of the literature. *Cancer* 2001;91:598-605.
5. Chindia ML. Osteosarcoma of the jaw bones. *Oral Oncol* 2001;37:545-547.
6. August M, Magennis P, Dewitt D. Osteogenic sarcoma of the jaws: factors influencing prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:198-204.
7. Huh WW, Holsinger FC, Levy A, et al. Osteosarcoma of the jaw in children and young adults. *Head Neck*. doi: 10.1002/hed.21850.
8. Patel SG, Meyers P, Huvos AG, et al. Improved Outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck *Cancer* 2002;95:1495-1503.