

## 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