

Osteosarcoma metastásico al diagnóstico: características clínicas y pronóstico

Metastatic osteosarcoma at diagnosis: clinical characteristics and prognosis

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

▷ 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) 11775815. 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.¹ Entre el 11% a 20% de los pacientes presentan metástasis detectables al diagnóstico, principalmente a pulmón.² 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,^{3,4} 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 gamagrama 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.⁵ La enfermedad ósea multicéntrica sincrónica es mucho más rara, y suele presentar un pronóstico uniformemente fatal.⁶ 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.⁷

No encontramos relación entre metástasis al diagnóstico y subtipo histológico de OS, contrario a Mialou⁸ y Kaste,⁷ 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).

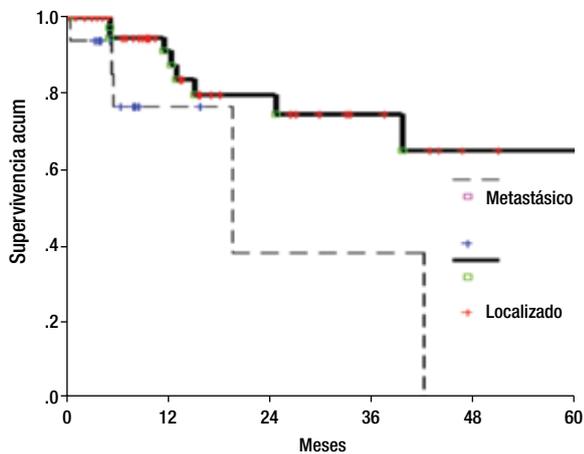
	Localizado (n=47)	Metastásico (n=16)	p
Género			0.57
• Femenino (28)	22	6	
• Masculino (35)	25	10	
Edad (años)			0.41
• Media (DE)	11.4 (2.3)	11.3 (3.1)	
Tiempo de evolución (semanas)			0.032
• Media (DE)	14.4 (18.6)	8.3 (4.3)	
Localización del tumor			0.26
• Fémur (38)	27	11	
• Tibia (11)	11	-	
• Húmero (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.^{9,10} 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.¹¹ 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%);¹² 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.¹²

Tradicionalmente, los pacientes con enfermedad localizada y aquellos con metástasis al diagnóstico han recibido los mismos protocolos de tratamiento,¹³ y estudios recientes con quimioterapia convencional no han logrado modificar el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica.¹⁴ 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,^{15,16} 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.¹⁷⁻¹⁹

▷ 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.