



## TEMA 3-2018:

### Osteosarcoma: Etiología, diagnóstico y tratamiento

Recibido: 16/05/2018

Aceptado: 15/07/2018

- <sup>1</sup> Lazaro de Armas
- <sup>2</sup> Dahiana Delgado
- <sup>3</sup> Kristel Alvarado
- <sup>4</sup> Carlos Cordero

- <sup>1</sup> Médico Especialista en Medicina Interna, Hospital de Guápiles.
- <sup>2</sup> Médico General, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Hemato-oncología , [ddelgadod02@gmail.com](mailto:ddelgadod02@gmail.com)
- <sup>3</sup> Médico Residente de Ortopedia, Hospital México.
- <sup>4</sup> Médico General, Hospital Nacional de Niños, Unidad de Quemados.

#### Resumen

El osteosarcoma es el tumor óseo primario más frecuente (16), es una neoplasia de células fusiformes que produce matriz osteoide, es decir, hueso no mineralizado (12). Suelen ser tumores agresivos localmente y tienden a producir metástasis de manera temprana; el tipo histológico más común es el convencional que se presentan en el 75% de los casos (4,11). Existen dos grandes picos de incidencia, el primero afecta a niños y adolescentes en la segunda década de vida, estos en su mayoría son esporádicos y se presentan en la metafisis de los huesos largos; el segundo pico se presenta en la quinta o sexta década y tienden a ser secundarios a radiación o a la transformación de procesos benignos preexistentes como en la enfermedad de Paget del hueso, teniendo una preferencia por las localizaciones axiales. La supervivencia de los pacientes ha mejorado drásticamente con el correcto uso de la quimioterapia, ya que al momento del diagnóstico es muy probable que se presenten metástasis subclínicas.

#### Abstract

Osteosarcoma is the most common primary bone tumor (16), a spindle cell neoplasm that produces osteoid matrix, ie non-mineralized bone (12). They are aggressive tumors locally and tend to produce metastases early; the most common histological type is the conventional one presented in 75% of cases (4, 11). There are two major peaks of incidence, the first one affects children and adolescents in the second decade of life, these are mostly sporadic And occur in the metaphysis of long bones; The second peak occurs in the fifth or sixth decade and tends to be secondary to radiation or to the transformation of preexisting benign processes as in bone Paget disease, having a preference for axial locations. Survival of patients has improved drastically with the correct use of chemotherapy, since at the time of diagnosis subclinical metastases are very likely.

#### Palabras clave

Osteosarcoma; etiología; diagnóstico; tratamiento.

#### Key words

Osteosarcoma; etiology; diagnosis; treatment.

## Introducción

El osteosarcoma clásico se define como un sarcoma maligno de células falciformes, caracterizado porque produce matriz osteoide. Es el tumor óseo maligno primario más frecuente y con alta tendencia a la metástasis. Ocurre en 3 de cada 10 mil habitantes. Los sitios más frecuentes de afectación son donde ocurre un rápido crecimiento óseo, como en el fémur distal, tibia proximal, y húmero proximal (2, 3, 11).

Se divide en diferentes subtipos: osteosarcoma osteoblástico ocurre en un 70%, seguido por el condroblástico y el fibroblástico, en un 10% cada uno. Con menos frecuencia ocurre el anaplásico, telangiectásico, células pequeñas y células gigantes.

En pacientes sin enfermedad metastásica, el 70% serán sobrevivientes a largo plazo, el resto sufrirán recaída. El promedio de recaída suele ocurrir a los 1.6 años, es decir un 95% ocurre dentro de los primeros 5 años. El sitio más frecuente de metástasis en el pulmón, en un 80% de los pacientes (6).

## Etiología

Conocer sobre las causas del desarrollo de dicho tumor brinda algunas pistas para estrategias terapéuticas.

Existen pocas enfermedades asociadas a la aparición de osteosarcoma, entre ellas el retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni. Las anormalidades cromosómicas se describen hasta en un 70% de los osteosarcomas. La mayoría se presentan con mutaciones en el gen RB1, asociado al gen del retinoblastoma hereditario y en el TP53, que se asocia al síndrome de Li-Fraumeni. En los pacientes con retinoblastoma hereditario se presenta con un segundo tumor del cual en un 60% de los casos son osteosarcomas que no solo aparecen dentro del campo de radiación de la enfermedad primaria, sino también, en las metafisis de los huesos largos; los pacientes con retinoblastoma esporádico, tiene un riesgo mucho menor de desarrollar osteosarcomas en comparación con los pacientes con la enfermedad hereditaria (2, 3, 9). El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad familiar que se relaciona con cáncer de mama, tumores del tejido blando, adrenocortical y cerebral, leucemias y osteosarcomas, estos pacientes presentan una mutación que inactiva el gen supresor de tumores p53 que participa en el ciclo celular (9).

En el caso de los síndromes Rothmund Thomson y el

Síndrome Bloom alteran enzimas que participan en la duplicación del ADN.

Ciertas exposiciones ambientales que favorecen la aparición del osteosarcoma; como el contacto con óxido de berilio solo están descritos en ratones. La radioterapia influye en la presencia de osteosarcoma secundario, dependiente de una exposición temprana y de altas dosis. También las anormalidades óseas, como la enfermedad de Paget fomentan la formación de osteosarcomas secundarios, dándose en 1% de estos pacientes.

## Incidencia

El cáncer de hueso abarca de un 3-5% de los tumores más frecuentes en la infancia, a diferencia del 1% que ocurre en el adulto. Los osteosarcomas localizados tienen una sobrevida en 5 años de aproximadamente un 80%.<sup>(13)</sup>

Se describen dos picos de incidencia:

- Los jóvenes de 0-24 años
- Los adultos mayores >60 años (13)

Esto es importante, ya que cada uno tiene un porcentaje de incidencia diferente. Se ha demostrado que el osteosarcoma es más frecuente en hombres, sin embargo las mujeres se ven afectadas a edades más tempranas. Por lo que el pico en varones se encuentra en edades entre los 15-19 años y las mujeres entre los 10-14 años; se apoya la idea que los cambios hormonales de las niñas durante la pubertad y el crecimiento óseo están relacionados con la presencia del tumor. La ubicación geográfica de mayor prevalencia se describe en América Latina. Es interesante la relación de incidencia entre hombres y mujeres en los dos picos, en los jóvenes se presenta 1.43:1 hombre –mujer, mientras que en el grupo de adultos mayores la incidencia se iguala a 1:1.

En relación con el grupo etario > 60 años, su prevalencia está influenciada por la exposición a radioterapia.

## Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes cursan con dolor localizado de varios meses de evolución; es frecuente que comience después de una lesión y disminuya con el tiempo; es común que el dolor se presente durante la noche. Además se asocian sensación de pesadez, signos de infección como eritema y edema en el área afectada, estos últimos son signos de alarma. Los síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de

peso y malestar generalmente están ausentes en la mayoría de los pacientes, al menos que se presenten en estadios avanzados de la enfermedad (3, 7, 12).

En el examen físico se encuentra una masa palpable, con movimiento articular restringido, dolor a la palpación o movilización, edema y eritema. En un 5-10% los pacientes se presentan con una fractura patológica como primer signo de la enfermedad (4). Los sitios más comunes de presentación son el fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, fémur medio y proximal. En cuanto a los exámenes de gabinete es frecuente encontrar un aumento en la fosfatasa alcalina, el LDH y el VES; el único que se asocia con una mala progresión clínica son los niveles elevados de LDH. Al momento del diagnóstico entre un 10 y 20% de los pacientes se presentan con metástasis macroscópicas.

### Diagnóstico

La evaluación radiológica juega un papel importante en el diagnóstico y manejo de las pacientes, existen varios signos radiográficos característicos, la primera manifestación radiológica es la pérdida de patrón ósea trabecular normal; también se presenta un patrón en “sol naciente” o aspecto moteado, que se debe a la neo formación ósea que se produce perpendicular al eje del hueso, se observa unas espículas óseas lineales; otro cambio ósea característico es el Triángulo de Codman que tiene lugar por una reacción del periostio. Además las radiografías muestran zonas osteolíticas (15).

Cuando se tenga una sospecha de malignidad se debe realizar una biopsia con aguja gruesa, preferiblemente guiada por imágenes como un ultrasonido; si la biopsia por aguja gruesa es insuficiente se procederá a realizar una biopsia incisional, por norma se debe eliminar los sitios donde se toma la biopsia en el momento de la resección quirúrgica, esto para evitar las recurrencias tumorales (1, 4, 8).

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar un gamma ósea con tecnecio para evaluar el esqueleto completo, una tomografía de tórax para descartar las metástasis pulmonares que son las más frecuentes en aparecer, y una resonancia magnética del lugar de la lesión, esta última ayuda a los cirujanos ortopedistas a elegir el sitio y el ángulo de la biopsia que posteriormente será el mismo sitio donde se hará la resección definitiva (3).

La estadificación clínica incluye todos los datos que se

obtienen del examen física, las imágenes y la biopsia antes de realizar la terapia definitiva. Se utiliza el estadiaje TNM; donde la T corresponde al tamaño del tumor y se divide en T1: cuando el diámetro máximo del tumor es de 8cm o menos, T2: en lesiones mayores a los 8 cm y T3: se reserva para tumores de alto grado discontinuos que se encuentran dentro del mismo hueso; en el caso de la N hace referencia al estado de los ganglios regionales, N0: no hay metástasis en ganglios regionales y N1: se confirma metástasis en ganglios regionales; por último la M corresponde a las metástasis a distancia, donde M0 no hay metástasis a distancia y M1 si presenta metástasis a distancia, es importante saber que M1 se subdivide en M1a cuando la metástasis se encuentra en el pulmón y en M1b cuando se encuentra en cualquier otra parte del cuerpo. (AJCC) Adicionalmente en los sarcomas óseos es importante conocer el grado histológico de la lesión, se cuenta con 4 grados histológicos, G1 bien diferenciado –bajo grado, G2 Moderadamente diferenciado, G3 pobremente diferenciado y G4 indiferenciado (3).

Estadio	T	N	M	Grado histológico
IA	T1	N0	M0	G1 – G2
IB	T2 T3	N0 N0	M0 M0	G1 – G2
IIA	T1	N0	M0	G3 – G4
IIB	T2	N0	M0	G3 – G4
III	T3	N0	M0	G3 – G4
IVA	Cualquier T	N0	M1a	Cualquier G
IVb	Cualquier T Cualquier T	N1 Cualquier N	Cualquier M M1b	Cualquier G Cualquier G

Adaptado del Devita, Hellman and Rosenberg’s Cancer Principles & Practice of Oncology

## Tratamiento

A pesar de que de que la historia natural del osteosarcoma se caracteriza por un desarrollo rápido a metástasis y a la muerte, esto se ha logrado modificar con el uso de la quimioterapia, mejorando la sobrevivencia en un 60-92%, lo cual se demostró desde la década de los ochentas (5, 10, 11).

La quimioterapia tiene como ventajas, que permite definir los grupos pronósticos basándose en la respuesta histológica, facilita la resección disminuyendo el tamaño del tumor y aumenta la necrosis tumoral, con lo que el procedimiento de conservación de la extremidad puede ser más seguro. Su respuesta dependerá de la evaluación histológica; describiéndose mejor respuesta en los tipos fibroblásticos y telangiectásicos, y una peor en las variables condroblásticas y osteoblásticas. Por ende, la quimioterapia adyuvante (postquirúrgica) es un componente estándar del tratamiento, y la neoadyuvante (preoperatoria), ha demostrado facilitar la cirugía de conservación del miembro. El régimen óptimo aún no se ha establecido, pero hay evidencia que apoya el uso de tres fármacos en lugar de dos, principalmente en niños y adultos jóvenes; en estos pacientes se recomienda el metrotexate más doxorubicina y cisplatino; si se emplea de forma neoadyuvante se dara 10 semanas y 29 semanas postoperatorias (11, 16).

Hay sistema muy utilizado para calificar el efecto de la quimioterapia preoperatoria; clasificación de Huvos. Describe cuatro grados según la necrosis observada:

- Grado 1: necrosis menor del 50%
- Grado 2: necrosis mayor del 50% y menor del 90%
- Grado 3: necrosis mayor del 90%
- Grado 4: necrosis del 100%

El uso de radioterapia adyuvante ha demostrado una relativa resistencia, por lo cual no se recomienda. Sin embargo, se debe considerar como una alternativa cuando el paciente presenta un tumor no resecable, resecado en forma incompleta y en la variante de células pequeñas, ya que presenta cierto grado de sensibilidad.

A pesar de una adecuada respuesta a la quimioterapia, la intervención quirúrgica es fundamental en el tratamiento, dependiendo de la localización y del compromiso óseo. El control local del tumor es la prioridad, buscando mantener un miembro viable y preservando un resultado funcional aceptable.

Por lo que se decide entre una cirugía conservadora, que ha demostrado un mayor riesgo de complicaciones locales. Y la amputación, no descartando la posibilidad de recidiva a nivel del muñón. Ambos tratamientos dependerán del grado de necrosis inducida por la quimioterapia y de una resección tumoral con márgenes adecuados.

Para la reconstrucción existen numerosos métodos, como endoprótesis, distintos tipos de aloinjertos, aloprótesis, artrodesis e injertos óseos vascularizados, la elección del método reconstructivo debe ser individualizada para cada paciente. Su elección dependerá de la localización anatómica e integridad de los tejidos circundantes, estadio de la enfermedad, y extensión local del tumor. Probabilidad de complicaciones, edad, expectativa de vida y demanda funcional del paciente y disponibilidad de los materiales para el procedimiento reconstructivo (8, 14, 17).

Entonces el pronóstico del paciente, se verá influenciado por el tamaño del tumor, localización, existencia de enfermedad metastásica y la respuesta a la quimioterapia.

## Conclusión

El osteosarcoma es el sarcoma óseo más frecuente, se presenta con dos picos de incidencia, en la niñez y en los adultos mayores, es este último caso está asociado a radiaciones y a enfermedades óseas pre malignas; el diagnóstico se realiza por medio de una biopsia incisional, el tratamiento se basa en la cirugía local, tratando que extirpar la mayor cantidad de tumor y se recomienda el uso de quimioterapia, es un tumor muy radio resistente, por lo cual la radioterapia no es de gran ayuda.

## Referencias

1. Ahrar K, Himmerich Judy et al. (2004). "Percutaneous Ultrasound-guided Biopsy in the Definitive Diagnosis of Osteosarcoma". *J Vasc Interv Radiol*, 15(11): 1329-1333
2. Anderson M. (2016). "Update on Survival in Osteosarcoma". *Orthop Clin N Am*, (47)1: 283-292.
3. Devita V, Lawrence T, Rosenberg S. "Devita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology". 10th edition. Wolters Kluwer Health. USA .2015. pp 1292-1311
4. Durfee R, Mohammed M & Luu H. (2016). "Review of Osteosarcoma and Current Management". *Rheumatol Ther*. 3(2):221-243 DOI: 10.1007/s40744-016-0046-y
5. Ferrari S & Serta M. (2015). "An update on chemotherapy for osteosarcoma". *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 16(18): 1-10 DOI: 10.1517/14656566.2015.110226
6. Friedrich P, Ortiz R, Strait K et al. (2012). "Pediatric Sarcoma in Centro America" *Cancer* 119(4): 871-879. DOI: 10.1002/cncr.27816
7. Gerrand C, Athanasou N et al. (2016). "UK guidelines for the management of bone sarcoma". *Clinical Sarcoma Research*, (6)7. doi: 10.1186/s13569-016-0047-1
8. Grimer R. (2005). "Surgical options for children with osteosarcoma". *Lancet Oncol*, Vol 6: 85-92
9. Hayden J, Hoang B. (2006). "Osteosarcoma: Basic Science and Clinical Implications". *Orthop Clin N Am*, (37)1; 1-7 DOI: 10.1016/j.ocl.2005.06.004
10. Hinds P, Gattuso J et al. (2009). "Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of the life in children and adolescents". *European Journal of Cancer*, 45(11): 2007-2014
11. Luetke A, Meyers P, Lewis I & Juergens H. (2013). "Osteosarcoma treatment-Where do we stand? A state of the review". *Cancer Treatment Reviews* 40(4): 523-532 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.11.006>
12. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. "Harrison Principios de Medicina Interna". 18ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México, D.F. 2012. pag: 817-821
13. Mirabello L, Troisi R y Savage S. (2009). "International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons". *Int J Cancer*. 125(1):229-234 DOI: 10.1002/ijc.24320
14. Muscolo L, Germán L. Farfalli, Luis Aponte Tinao y Miguel A. Ayerza, Actualización en osteosarcoma, *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.* vol.74 no.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene./mar. 2009, D
15. Sartori P. (2012). "Signo Radiológico del "sol naciente". *Revista argentina de radiología*, (76)4: 343-344
16. Skeel R, Khelif S. "Manual de quimioterapia del cáncer". 8va edición. Lippincott Williams & Wilkins. Barcelona, España. 2012. Pp 324-336.
17. Tabone MD, Rodary C, Oberlin O et al. (2005), "Quality of life of Patients Treated During Childhood for Bone Tumor: Assessment by the Child Health Questionnaire". *Pediatric Blood & Cancer*, 45(2): 207- 211. DOI: 10.1002/pbc.20297
18. William S. Ferguson M.D. & Allen M. Goorin M.D. (2001) Current Treatment of Osteosarcoma, *Cancer Investigation*, 19:3, 292-315, DOI: 10.1081/CNV-100102557

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.