

METÁSTASIS PULMONARES EN OSTEOSARCOMA NEOADYUVANCIA, TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y SUPERVIVENCIA

GERMÁN L. FARFALLI¹, JOSÉ I. ALBERGO¹, PABLO A. LOBOS², DAVID E. SMITH³,
PATRICIA D. STREITENBERGER⁴, MARÍA G. PALLOTTA RODRÍGUEZ⁵, LUIS A. APONTE-TINAO¹

¹Servicios de Ortopedia y Traumatología, ²Servicio de Cirugía Pediátrica, ³Servicio de Cirugía General,
⁴Servicio de Pediatría, ⁵Servicio de Oncología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen La supervivencia global a 5 años de los pacientes con osteosarcoma no-metastásico es del 60-70%, mientras que la misma se reduce a 10-30% en los pacientes con enfermedad diseminada. El objetivo de nuestro estudio fue determinar supervivencia y factores pronósticos en un grupo de pacientes con metástasis pulmonares por osteosarcoma tratados quirúrgicamente. Se realizó una búsqueda retrospectiva en nuestra base de datos oncológica entre 1992-2006, y 38 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad media al momento del diagnóstico fue de 18 ± 9.4 años (3-45) y el seguimiento promedio de 57 ± 53.8 meses (12-231). Todos fueron tratados con quimioterapia, resección oncológica del tumor primario y de las metástasis pulmonares. Se analizó la supervivencia a 5 y 10 años de la serie y los siguientes factores pronósticos: edad, sexo, localización del tumor primario, metástasis de inicio, recidiva local, número de metástasis extirpadas y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (necrosis tumoral). La supervivencia global fue de 29% a los 5 años (IC95%:14.5-43.5) y de 26% a los 10 años (IC95%:12-40). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los buenos y malos respondedores a la quimioterapia: 53% (IC95%: 28-78) vs. 8% (IC95%: 0-20) ($p = 0.0008$). No se observó relación estadísticamente significativa entre los demás factores pronósticos analizados. La supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonares tratados con quimioterapia y resección quirúrgica continúa siendo pobre. Los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante presentan un mejor pronóstico oncológico.

Palabras clave: osteosarcoma, metástasis pulmonares, quimioterapia neoadyuvante, resección quirúrgica

Abstract *Osteosarcoma lung metastases. Survival after chemotherapy and surgery.* Five years overall survival in osteosarcoma patients is around 70%, although in patients with metastatic disease it is only 10-30%. The objective of this study was to analyze overall survival and prognostic factors in a group of patients with metastatic osteosarcoma treated with surgical removal of the lung metastases. A retrospective review from our oncology data base revealed 38 patients treated between 1992 and 2006. The mean age at diagnosis was 18 ± 9.4 years (3-45) and mean follow-up was 57 ± 53.8 months (12-231). All patients were treated with chemotherapy and oncologic resection of the primary tumor and surgical removal of the lung metastases. We analyzed overall survival and prognostic factors: age, gender, site, time of metastasis, local recurrences, number of lung metastasis and chemotherapy response (necrosis). Overall survival of the entire series was 29% at 5 years (CI95%: 14.5-43.5) and 26% at 10 years (CI95%: 12-40). Significant difference in 5 year overall survival was found between good and bad responders to chemotherapy, 53% (IC95%: 28-78) vs. 8% (IC95%: 0-20) ($p = 0.0008$). No statistically significant relationship between other prognostic factors analyzed was observed. Five and ten years overall survival rates in osteosarcoma patients with lung metastasis treated with chemotherapy and surgically resection is poor. Patients with good response to chemotherapy have better prognosis.

Key words: osteosarcoma, lung metastasis, neoadjuvant chemotherapy, surgical resection

La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma ha mejorado en forma significativa en los últimos treinta años gracias a los avances de la quimioterapia antineoplásica.

Antes de la era de la quimioterapia eficaz, 80% a 90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban metástasis a distancia y morían por causa de su enfermedad a pesar de conseguir el control oncológico local. Posiblemente se debía al desarrollo de metástasis subclínicas¹. La introducción de la quimioterapia adyuvante tiene una importancia primordial en el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma, fundamentalmente sobre el tumor primario y en la erradicación de las micro-metástasis (me-

Recibido: 11-XI-2014
Aceptado: 16-III-2015

Dirección Postal: José Ignacio Albergo, Potosí 4032, 1199 Buenos Aires, Argentina

e-mail: nachoalbergo@hotmail.com

tástasis no evidentes en los estudios por imágenes). Por otra parte, un 10% a 20% de los pacientes que consultan por primera vez presentan enfermedad metastásica demostrable. La mayoría de las metástasis evidentes suelen ubicarse en los pulmones, siendo este un factor pronóstico negativo en la supervivencia^{2,3}. Un número de metástasis limitadas son pasibles de recibir tratamiento quirúrgico a través de su resección. La asociación de quimioterapia, radioterapia y cirugía ha demostrado, según la literatura, un índice de supervivencia del 20-50%^{4,5,6}. El objetivo de este trabajo fue evaluar la supervivencia global a 5 y 10 años y los factores pronósticos negativos, en un grupo de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma con metástasis pulmonares tratados quirúrgicamente y con quimioterapia adyuvante.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva en nuestra base de datos oncológica entre 1992 y 2006, analizándose los casos con diagnóstico de osteosarcoma asociado a metástasis pulmonares resecables quirúrgicamente. Se incluyeron todos aquellos pacientes que presentaban un mínimo de seguimiento de 5 años o hasta la muerte del paciente, tomando como punto de inicio el momento del procedimiento quirúrgico del tumor primario, y punto final la última consulta o muerte del paciente, diagnóstico histológico previo por punción-biopsia guiada por tomografía, y estadificación tumoral completa con radiografías, tomografía computarizada, resonancia magnética y centellograma óseo. El tratamiento de elección en todos los casos consistió inicialmente en un régimen de quimioterapia preoperatorio de 3 ciclos, basado en un esquema de tres drogas, ifosfamida-adriamicina, y altas dosis de metotrexate (MIA) seguido por la resección oncológica del tumor primario. Posteriormente, una vez que el paciente se recuperaba del procedimiento quirúrgico primario (entre 7 y 15 días), se realizaba la extirpación quirúrgica de las metástasis pulmonares. Por último, se completa la adyuvancia postoperatoria con 5 ciclos más de quimioterapia para los respondedores (necrosis tumoral de 91-100%) o 7 ciclos, más el agregado de cisplatino para los pacientes no respondedores (0-90% necrosis). Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia global de este grupo de pacientes. Se realizó un análisis estadístico uni y multivariado de los siguientes factores pronósticos: edad (menores de 17 años o mayores de 17 años), sexo, metástasis de inicio, localización tumoral primaria, recurrencia local, cirugía tumoral primaria, cirugía primaria intralesional, número de metástasis extirpadas (2 o más o menos de 2) y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (necrosis tumoral evaluada luego de la resección del tumor primario). La influencia de los factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes fue evaluada mediante la prueba estadística de *log-rank*. Valores de p menores del 0.05 fueron interpretados como estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 38 pacientes (21 mujeres y 17 varones). La edad media de la serie al momento del diagnóstico fue de 18 ± 9.4 años (3-45) mediana: 16 (Q1: 12, Q3: 21), y el seguimiento promedio fue de 57 ± 53.8

meses (12-231). El fémur (n: 27) fue el hueso más afectado, seguido por húmero (n: 4) y tibia (n: 4), iliaco (n: 2), astrágalo y escápula (n: 1). Todos los pacientes fueron clasificados como estadio III de la clasificación de la *Musculoskeletal Tumor Society*⁷.

Las cirugías realizadas para el control local de la enfermedad fueron: resección radical (amputación) en 10 pacientes, y conservación del miembro en 28 pacientes. Diecinueve pacientes presentaron metástasis pulmonares al momento del diagnóstico y 19 se diagnosticaron durante el primer año de seguimiento. La cirugía indicada para las lesiones pulmonares fue la segmentectomía atípica en 37 casos, y una lobectomía en el paciente restante. En 22 pacientes el procedimiento pulmonar contempló la extirpación de más de 2 metástasis. Del total de pacientes analizados, 15 presentaron buena respuesta a la quimioterapia (91%-100% necrosis) y 23 mala respuesta (0-90%). La supervivencia global de la serie fue de 29% a los 5 años (IC95%: 14.5-43.5) y de 26% a los 10 años (IC95%: 12%-40%) (Fig. 1). Se observó una supervivencia a 5 años significativamente mayor ($p = 0.0008$) en el grupo de pacientes que tuvieron una buena respuesta a la quimioterapia en comparación con los pacientes que presentaron mala respuesta, 53% (IC95%: 28-78) vs. 8% (IC95%: 0-20) (Fig. 2).

No se encontraron diferencias significativas al analizar las metástasis sincrónicas y metacrónicas ($p = 0.89$). Ninguno de los restantes factores pronósticos analizados demostraron tener una relación estadísticamente significativa con respecto a la supervivencia de los pacientes: edad ($p = 0.31$), sexo ($p = 0.13$), localización tumoral primaria (fémur vs. otros) ($p = 0.09$), recidiva local ($p = 0.58$), cirugía tumoral primaria ($p = 0.25$), cirugía primaria intralesional ($p = 0.46$), número de metástasis extirpadas ($p = 0.15$).

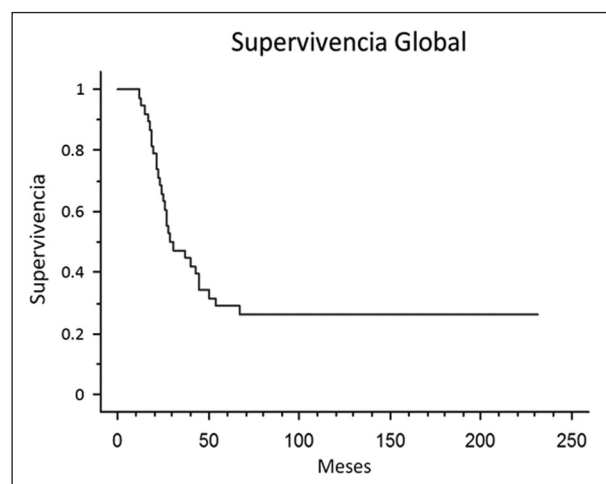


Fig. 1.- Gráfico de Kaplan-Meier. Supervivencia de la serie analizada. Total de pacientes: 38.

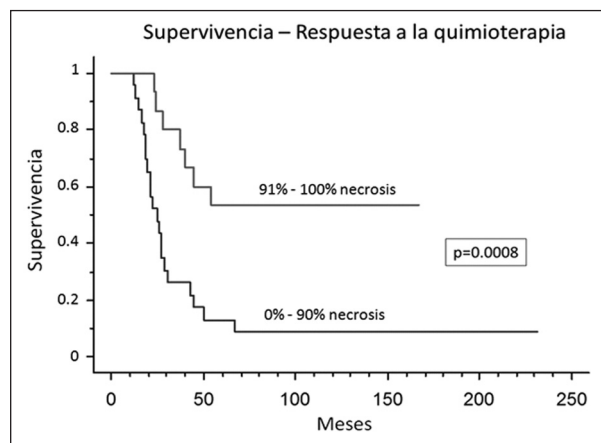


Fig. 2.— Análisis de supervivencia por Kaplan-Meier. Comparación entre dos grupos de pacientes con respecto a la respuesta a la quimioterapia.

Buena respuesta (91-100% necrosis): 15 pacientes.
Mala (0-90% necrosis): 23 pacientes

Discusión

El pronóstico del osteosarcoma ha mejorado sustancialmente en los últimos 30 años con la asociación del tratamiento quirúrgico y los esquemas de quimioterapia. Sin lugar a dudas, el tratamiento quimioterápico ha resultado ser la piedra fundamental en el tratamiento de esta enfermedad. El pulmón es el sitio más frecuente de asentamiento de las metástasis a distancia. El 10% a 20% de todos los pacientes con osteosarcoma presentarán enfermedad pulmonar metastásica al momento del diagnóstico, y un 50% restante la desarrollarán durante el curso de la enfermedad^{3, 12}. La aparición de metástasis es uno de los factores negativos más significativos en la evolución del osteosarcoma. Afectan de manera significativa el pronóstico oncológico, y si bien hoy son pasibles de tratamiento adyuvante y quirúrgico, las tasas de supervivencia publicadas a 5 años son considerablemente inferiores con respecto a los pacientes con osteosarcoma no metastásico¹⁻⁴.

Estudios recientes han demostrado que el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares por osteosarcoma ha mejorado los índices de supervivencia y es por eso que hoy forman parte del protocolo de tratamiento^{9, 10}. La localización de las mismas ha demostrado ser un factor influyente, siendo la localización central o mediastinal un factor de mal pronóstico¹¹. Un grupo de estudio de osteosarcoma de Alemania demostró que el número de metástasis pulmonares también afecta la supervivencia de los pacientes, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaban menos de 2 metástasis y el grupo con 2 o más ($p < 0.0001$)¹⁰. En nuestra experiencia no hemos encontrado diferencias

significativas en términos de supervivencia global entre los pacientes, en lo que respecta al número de metástasis. Posiblemente esté en relación al bajo número de pacientes de la serie analizada, que es una de las limitaciones de nuestro estudio. El momento de diagnóstico de las metástasis (sincrónica o metacrónica) ha sido también objeto de estudio, no encontrándose en la literatura ni en nuestra serie diferencias significativas⁹. La recidiva de las metástasis pulmonares luego del tratamiento médico y quirúrgico es frecuente en los niños¹³. En caso de recidiva, el compromiso unilateral, la posibilidad de cirugía y la aparición tardía de las mismas son factores que tienen efecto favorable sobre la supervivencia¹⁴.

La respuesta a la quimioterapia ha resultado un factor pronóstico determinante para los pacientes con osteosarcoma asociado a metástasis pulmonares en nuestra serie. La supervivencia a 5 años fue significativamente superior en el grupo de estudio que presentó una necrosis superior al 90% (53% vs. 8% $p = 0.0008$). Estos resultados coinciden con los previamente publicados para el osteosarcoma no metastásico^{15, 16}.

Conocemos las limitaciones de nuestro trabajo, por tratarse de una serie retrospectiva con un reducido número de casos. Sin embargo, se trata de una enfermedad de baja frecuencia, escasamente citada en la literatura.

Si bien las metástasis pulmonares afectan de manera negativa la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma, consideramos que la resección quirúrgica de las mismas en el caso que sea posible, con el fin de lograr control de la enfermedad macroscópica, asociándolo siempre al tratamiento quimioterápico adyuvante, debe ser el protocolo de elección.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, et al. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4666-73.
2. Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome—the French pediatric experience. *Cancer* 2005; 104: 1100-9.
3. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, 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: 3470-7.
4. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Pre-surgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574-80.
5. 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.
6. Brioccoli A, Rocca M, Salone M, et al. Resection of recur-

- rent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104: 1721-5.
7. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma 1980. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 415: 4-18.
 8. Letourneau PA, Xiao L, Harting MT, et al. Location of pulmonary metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome. *J Pediatr Surg* 2011; 7: 1333-7.
 9. Bacci G, Mercuri M, Bricolli A, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. *Cancer* 1997; 79: 245-54.
 10. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 194-9.
 11. Kempf-Bielack B, Bielack S, Jurgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 559-68.
 12. Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1849-58.
 13. Murrell Z, Dasgupta R. What predicts the risk of recurrent lung metastases? *J Pediatr Surg* 2013; 48: 1020-4.
 14. Leary SE, Wozniak AW, Billups CA, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2013; 119: 2645-53.
 15. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities of trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20, 776-90.
 16. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106: 1154-61.

LA TAPA

Marina Sábato, Sin título, 2008

Acrílico sobre tela. 1.50 × 1.80 m

Marina Sábato nació en París en febrero de 1969. Se formó en el museo Larreta y en los talleres de los pintores Luis Felipe Noé y Carlos Bissolino. En 1991/92 estudió dibujo y pintura en la Corcoran School of Art de Washington. Asimismo en talleres de grabados en París. Asistió a los talleres de dibujo de Roberto Páez y Ernesto Pesce en Buenos Aires. Realizó diversas muestras individuales: en 1995 organizó la muestra "Ingenuo Poder", junto a Martín di Paola, en Buenos Aires, en 1996 "Ingenuo Poder II", en el Centro Cultural Recoleta. Muestras de pintura en Buenos Aires: en 1997 en la Galería Arte x Arte; en 2000, en la Galería Arcimboldo; en 2002 en Centro Cultural Recoleta y en Galería de Arte de la Alianza Francesa; en 2003, "Ingenuo Poder III" en el Museo Quinquela Martín; en 2004 en el Centro Cultural Borges; en 2005 muestra de Dibujo en la Galería Arcimboldo. En 2006: muestra de Pintura en la Galería "Lógica Masónica", Oaxaca, México y en la Galería "Garco", Puebla, México. Nuevamente expone en Buenos Aires en 2007, una muestra de Dibujo en el espacio "La línea Piensa", Centro Cultural Borges; en 2008-2009 en la Galería "Braga Menéndez", y también en 2009 participa en una Muestra Grupal de Dibujo en la Galería "Rubbers Internacional", de Buenos Aires. En 2011 realiza una muestra de Dibujos en la galería Gachi Pietro y en 2012 una muestra de Pintura en la Galería El mirador. Finalmente, en 2013 y 2014, participa en la Feria de Arte de Tokio (*Art Fair Tokyo*) y en la Feria Pinta-London (*The Modern & Contemporary Latin American Art Show*).