



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia

Programa de doctorat: Cirurgia i Ciències Morfològiques

## **TESIS DOCTORAL**

**El osteosarcoma en el paciente mayor de 40 años.**

**Factores pronósticos y supervivencia.**

Marta Almenara Fernández

Dirigida y tutorizada por: Dra. Claudia Mariana Lamas Gómez

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Barcelona, 2018





**Universitat Autònoma de Barcelona**

FACULTAT DE MEDICINA

UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

PROGRAMA DE DOCTORAT en CIRURGIA i CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES

Claudia Mariana Lamas Gómez, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado "El osteosarcoma en el paciente mayor de 40 años. Factores pronósticos y supervivencia.", del cual es autora Marta Almenara Fernández, ha sido realizado bajo mi dirección y tutoría, y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el grado de Doctor.

Para que así conste a los efectos que convenga, firmo el presente documento en Barcelona, a 5 de septiembre de 2018.

Dra. Claudia Mariana Lamas Gómez

A mis padres, Albert y Miquel



"He aquí mi secreto: sólo con el corazón se puede ver bien.

Lo esencial es invisible a los ojos".

*El principito*

Antoine de Saint-Exúpery



## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>14</b>
<b>II. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>22</b>
<b>III. ABREVIATURAS.....</b>	<b>25</b>
<b>IV. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....</b>	<b>29</b>
<b>V. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>32</b>
<b>1. Definición.....</b>	<b>33</b>
<b>2. Epidemiología.....</b>	<b>33</b>
<b>3. Localización .....</b>	<b>34</b>
<b>4. Etiología.....</b>	<b>35</b>
4.1. Enfermedad de Paget.....	35
4.2. Radiación.....	36
4.3. Enfermedades congénitas y aspectos moleculares.....	37
4.4. Tumores benignos esporádicos.....	39
4.5. Osteomielitis crónica .....	41
4.6. Agentes químicos y biológicos .....	42
4.7. Hiperparatiroidismo.....	42
4.8. Miositis osificante.....	42
<b>5. Clasificación.....</b>	<b>42</b>
5.1. Osteosarcomas primarios .....	42
5.2. Osteosarcomas secundarios.....	46
<b>6. Diagnóstico .....</b>	<b>47</b>

6.1.	Manifestaciones clínicas .....	47
6.2.	Alteraciones analíticas .....	48
6.3.	Radiología simple .....	48
6.4.	Resonancia magnética .....	51
6.5.	Tomografía computarizada.....	53
6.6.	Otros estudios diagnósticos de imagen.....	54
6.7.	Biopsia.....	55
<b>7.</b>	<b>Histología y genética .....</b>	<b>58</b>
7.1.	Variantes histológicas de osteosarcoma .....	59
7.2.	Necrosis tumoral .....	70
<b>8.</b>	<b>Estadíaje.....</b>	<b>70</b>
<b>9.</b>	<b>Tratamiento del osteosarcoma.....</b>	<b>72</b>
9.1.	Quimioterapia .....	73
9.2.	Radioterapia .....	77
9.3.	Nuevas terapias .....	78
9.4.	Cirugía.....	79
9.5.	Tratamiento de la recidiva local.....	91
9.6.	Tratamiento de la enfermedad diseminada.....	92
<b>10.</b>	<b>Seguimiento .....</b>	<b>97</b>
<b>11.</b>	<b>Pronóstico .....</b>	<b>97</b>
<b>VI.</b>	<b>HIPÓTESIS DEL TRABAJO .....</b>	<b>100</b>
	Hipótesis nula (H0):.....	101
<b>VII.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>103</b>

1.	Objetivos principales.....	104
2.	Objetivos secundarios .....	104
<b>VIII.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODO.....</b>	<b>106</b>
1.	Pacientes. Muestra a estudio .....	107
2.	Método .....	107
2.1.	Tipo de estudio .....	107
2.2.	Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes .....	112
2.3.	Seguimiento del paciente.....	113
2.4.	Recogida de datos.....	114
2.5.	Análisis estadístico.....	114
<b>IX.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>117</b>
1.	Características de la muestra principal.....	118
2.	Supervivencia global y Supervivencia libre de evento.....	129
3.	Factores pronósticos .....	130
3.1.	Edad.....	130
3.2.	Sexo .....	130
3.3.	Antecedentes personales o familiares oncológicos.....	130
3.4.	Tabaquismo .....	131
3.5.	Antecedente traumático .....	132
3.6.	Localización.....	133
3.7.	Fractura patológica .....	134
3.8.	Biopsia.....	135
3.9.	Tamaño tumoral.....	135

3.10.	Tipo de osteosarcoma .....	136
3.11.	Fosfatasa alcalina .....	137
3.12.	Lactato deshidrogenasa .....	137
3.13.	Quimioterapia neoadyuvante .....	138
3.14.	Esquema farmacológico de la quimioterapia neoadyuvante .....	139
3.15.	Márgenes quirúrgicos .....	140
3.16.	Necrosis tumoral .....	141
3.17.	Quimioterapia adyuvante.....	142
3.18.	Recidiva.....	143
3.19.	Estadio inicial.....	144
3.20.	Diseminación de la enfermedad.....	145
<b>4.</b>	<b>Cirugía de salvamento de extremidad y amputación.....</b>	<b>146</b>
<b>5.</b>	<b>Estudio comparativo entre la muestra principal y la muestra de pacientes con edad &lt; 40 años.....</b>	<b>147</b>
5.1.	Datos demográficos.....	147
5.2.	Clínica y hallazgos en exploraciones complementarias .....	150
5.3.	Características del tumor y la biopsia.....	152
5.4.	Tratamiento empleado y hallazgos histológicos .....	154
5.5.	Evolución postquirúrgica .....	157
5.6.	Recidiva tumoral.....	159
5.7.	Diseminación tumoral.....	161
5.8.	Cirugía de salvamento de extremidad y supervivencia.....	163
<b>6.</b>	<b>Análisis multivariante.....</b>	<b>164</b>
<b>X.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>167</b>

<b>XI.</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>209</b>
<b>XII.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>211</b>
<b>XIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>214</b>



## I. RESUMEN

## Introducción

El osteosarcoma es un tumor maligno del esqueleto caracterizado por la formación directa de hueso inmaduro o tejido osteoide por las células tumorales. Representa el 0.2% de todos los tumores malignos y el 15-20% de las neoplasias primarias de hueso, constituyendo el segundo tumor óseo primario maligno en frecuencia, tras el mieloma múltiple<sup>1</sup>. La incidencia estimada del osteosarcoma es de 3 casos/millón de población/año. La mayoría de osteosarcomas primarios de alto grado aparecen en la segunda década de la vida, pero existe un segundo pico significativo de incidencia la sexta y séptima décadas, donde es de 1.5 casos/millón de población/año<sup>1</sup>.

La edad del paciente en el momento del diagnóstico del osteosarcoma está incrementando; sin embargo, las características tumorales en pacientes con edad igual o superior a 40 años no están tan establecidas como en el paciente adolescente o adulto joven. Es conocido que la proporción de osteosarcomas en este grupo de edad es del 13-30% de la totalidad de los osteosarcomas, y que estos tumores suelen ser secundarios a la enfermedad de Paget, radiación o condrosarcomas desdiferenciados. De hecho, la literatura afirma que los pacientes mayores con osteosarcoma presentan un pronóstico sombrío debido a que el osteosarcoma se trata de una lesión secundaria<sup>2</sup>.

En cuanto al tratamiento y pronóstico del osteosarcoma de alto grado, antes del año 1970, era pobre, con una supervivencia menor al 20%. La evolución en el conocimiento de la biología de la enfermedad y en el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y materiales protésicos han permitido mejorar las cifras de salvamento de extremidad, respecto al porcentaje de amputación<sup>3</sup>. El tratamiento quirúrgico del osteosarcoma debe ser llevado a cabo por un equipo médico familiarizado con la amplia gama de opciones reconstructivas existentes. El objetivo de la cirugía es la resección del tumor mediante márgenes quirúrgicos amplios, preservando la mayor funcionalidad de la extremidad intervenida y evitando cirugías intralesionales o marginales, asociadas a un mayor riesgo de recurrencia local y menor supervivencia global<sup>1</sup>. La mayor parte de los pacientes deben ser considerados candidatos a realizar una cirugía de salvamento de extremidad donde asienta el osteosarcoma, preservando así el aporte vascular y nervioso de la extremidad intervenida, y realizando una reconstrucción del defecto esquelético tras la resección tumoral<sup>3</sup>. La elección del método de reconstrucción dependerá de la localización y del tamaño del defecto, así como del pronóstico funcional y elección del paciente<sup>4</sup>.

La supervivencia a largo plazo para los pacientes con osteosarcoma tratados mediante quimioterapia adyuvante agresiva y resección quirúrgica es del 60%<sup>5</sup>. Se estima que el 30% de los pacientes con enfermedad localizada y el 80% de los pacientes con enfermedad metastásica pueden desarrollar una recidiva local. Alrededor del 20% de los osteosarcomas se presenta con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, lo que condiciona un mal pronóstico con una supervivencia global (SG)

a largo plazo del 10-50%<sup>5</sup>.

La incidencia decreciente de la SG en los pacientes de edad superior a 40 años, y la expectativa de que la tolerancia a la quimioterapia sea menor que en el adolescente y adulto joven, puede provocar la exclusión de dichos pacientes de determinados ensayos clínicos. Las características clínicas e histopatológicas y el pronóstico del osteosarcoma en el adolescente y adulto joven están bien definidas. Sin embargo, existe escasa literatura acerca del comportamiento del osteosarcoma en el paciente de mayor edad, así como de la supervivencia y los factores pronósticos de la enfermedad.

El objetivo de este estudio es evaluar las características de los osteosarcomas de pacientes con edad igual o mayor a 40 años, tratados en un periodo de 30 años en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), y establecer los factores pronósticos de la enfermedad, así como la supervivencia global y libre de evento, y la tasa de salvamento de extremidad y amputación tras la quimioterapia neoadyuvante.

## **Pacientes y método**

Se han revisado los casos de osteosarcomas en pacientes adultos con edad igual o superior a 40 años, diagnosticados y tratados en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HSCSP, en el periodo comprendido entre los años 1986 y 2016. El diagnóstico del osteosarcoma ha sido confirmado histológicamente por el Servicio de Anatomía Patológica. Se han recogido datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y analíticos, así como del tratamiento empleado en cada caso y su evolución. Dicha muestra es la que se ha denominado “Muestra principal”.

Se ha procedido a realizar una comparación de los datos obtenidos con la literatura publicada y con un grupo de pacientes diagnosticados de osteosarcoma y edad inferior a 40 años, tratados durante el mismo periodo en el HSCSP, y que han formado la muestra denominada “Muestra secundaria”.

## **Resultados**

### Muestra principal

La muestra de pacientes con edad igual o superior a 40 años está formada por 37 pacientes, con una edad media de 52 años (40-89 años). La localización del osteosarcoma más común es el fémur (38%), y la pélvica representa el 10.8%. El 19% de los casos son osteosarcomas secundarios.

En cuanto al tratamiento empleado, el 70% de los pacientes ha recibido quimioterapia (QT) neoadyuvante. En el 75.7% de los pacientes (n=28) se ha efectuado una cirugía de salvamento de extremidad; y en el 24.3% de los casos (n=9), una cirugía de amputación o desarticulación. Sin

embargo, en el 16.2% de los pacientes (n=6) se ha procedido a una amputación secundaria, por aparición de recidiva tumoral, o como tratamiento definitivo de una complicación postquirúrgica. Por lo tanto, la tasa global de cirugía de salvamento de extremidad es de 59.4% (n=22), y la de amputación o desarticulación, 40.5% (n=15). La tasa de recidiva tumoral es de 32.4%, y la de diseminación tumoral es del 43.2%.

Los factores pronósticos de la supervivencia global (SG) son los siguientes: el estadio inicial de la enfermedad y la diseminación tumoral; los factores pronósticos de la supervivencia libre de evento (SLE) son: el estadio de la enfermedad, la recidiva local y la diseminación tumoral.

La SG es del 62.2% a los 5 años y 57% a los 10 años. La SLE es del 52.2% a los 5 años y 42.5% a los 10 años.

#### Análisis comparativo entre ambas muestras

La distribución por sexos, la lateralidad del tumor, el porcentaje de antecedentes familiares o personales oncológicos y el hábito del tabaquismo de los pacientes son similares en ambas muestras de edad. La región anatómica donde suele asentar el osteosarcoma en ambos grupos se trata de la extremidad inferior; sin embargo, existe una mayor proporción de osteosarcomas pélvicos en la muestra de mayor edad.

El intervalo de tiempo desde el inicio de la sintomatología originada por el tumor y la realización de la biopsia es mayor en la muestra principal. La fosfatasa alcalina (FA) tiende a ser más elevada en el grupo de mayor de edad, y la LDH en la muestra de pacientes más jóvenes.

Existe un porcentaje levemente mayor de existencia de fractura patológica en el momento del diagnóstico de la enfermedad o durante la evolución de la misma en el grupo de pacientes mayores. Existen diferencias significativas en la SLE y la existencia de fractura patológica en la muestra secundaria ( $p=0.016$ ). El tipo histológico del tumor más común en ambas muestras es el convencional, pero existe un mayor porcentaje de tumores secundarios en la muestra principal, así como del intervalo de malignización de la lesión inicial y el desarrollo del osteosarcoma.

Los porcentajes de estadio localizado y diseminado de la enfermedad en el momento del diagnóstico son similares en ambas muestras, siendo un factor pronóstico de SG y SLE en ambos grupos.

Existe un porcentaje mayor de pacientes que realizaron QT neoadyuvante y adyuvante en el grupo de edad menor de 40 años, así como número de ciclos de tratamiento farmacológico, debido a un aumento de la toxicidad farmacológica en el primer grupo de edad.

El porcentaje de cirugía de salvamento de extremidad es superior en el grupo de edad inferior a 40

años; sin embargo, la tasa de amputación secundaria es mayor en este mismo grupo. Existen diferencias significativas en la SLE y el margen quirúrgico tras la resección del tumor en la muestra más joven ( $p=0.001$ ).

En cuanto a las complicaciones objetivadas tras el tratamiento quirúrgico, la tasa de fracasos mecánicos y procesos infecciosos es mayor en el grupo de menor edad.

El porcentaje de recidiva tumoral es similar en ambos grupos; sin embargo, el tiempo de aparición tras el tratamiento quirúrgico de la lesión inicial es menor en el grupo de menor edad. Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de recidiva en el grupo de edad inferior a 40 años ( $p<0.001$ ), y en la SLE y la aparición de una recidiva local del tumor en ambas muestras ( $p=0.001$  y  $p<0.001$ , respectivamente).

Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de diseminación tumoral a lo largo de la evolución de la enfermedad, visible en ambos grupos de edad ( $p<0.001$ ). También existen diferencias significativas en la SLE y la diseminación de la enfermedad durante la evolución de la misma ( $p<0.001$ ).

Según el modelo de regresión multivariante de Cox para el estudio de factores predictivos independientes para la SG, en la muestra principal del estudio los parámetros que han resultado ser estadísticamente significativos han sido: el estadio de la enfermedad ( $p=0.05$ ) y la diseminación ( $p<0.001$ ); por lo tanto, la edad igual o superior a 40 años, la localización del tumor, la recidiva y el tipo histológico del osteosarcoma no afectan de manera significativa a la mortalidad. Sin embargo, en el segundo grupo de edad (pacientes con edad inferior a 40 años), los parámetros estadísticamente significativos han sido: la recidiva y la diseminación ( $p<0.001$  en ambos); por lo tanto, la edad inferior a 40 años y la localización del tumor no afectan de manera significativa a la mortalidad.

## **Discusión**

La media de edad de la muestra de nuestro estudio fue de 52 años (40-89 años), siendo muy similar a la de los estudios que revisaron los mismo datos en el mismo grupo de edad, como el de la EMSOS (55 años)<sup>2</sup>, Joo<sup>6</sup> (50 años) y Dae<sup>7</sup> (53 años). En cuanto a la proporción entre sexos de nuestra muestra fue similar a la de Grimer y Carsi<sup>2,8</sup>.

La localización más afectada fue el fémur distal en 13 casos (35%), seguida del húmero proximal ( $n=7$ ; 19%), la pelvis ( $n=4$ ; 10.8%) y la tibia distal ( $n=3$ ; 8.1%). El 86.5% de osteosarcomas se localizaron en las extremidades, y el 13.5%, a nivel axial. Autores como Grimer, Joo, Nishida, Dae y Longhi comparten estas características, ya que la región más frecuentemente afectada se trató de la

región metafisaria distal del fémur<sup>2,6,7,9,10</sup>. Las cifras de osteosarcoma pélvico de nuestro estudio son similares a las de Joo (10.3%)<sup>6</sup>. Sin embargo, son inferiores a las de autores como Nishida (23%), Grimer (15%), Okada (15%), Longhi (16.2%), Dae (18%), Iwata (31.4%) y Carsi (27.6%)<sup>2,7,8,9,10,11,12</sup>.

Tan sólo uno de los osteosarcomas de nuestra muestra se trataba de la transformación sarcomatosa de una enfermedad de Paget, cifras similares al 0% de Nishida, Joo y Okada<sup>6,9,11</sup>; este hecho demuestra que la incidencia del osteosarcoma pagético está disminuyendo. Sin embargo, existen estudios en los que el porcentaje alcanza tasas del 10-30%<sup>2,10</sup>.

El 86.5% de los pacientes del estudio presentaron un estadio localizado de la enfermedad en el momento del diagnóstico de la misma; sin embargo, el 13.5% de los casos, presentaron un estadio diseminado. Los datos se correlacionan con los de Joo, Grimer y Okada<sup>2,6,11</sup>; Longhi describe tasas que alcanzan el 32%<sup>10</sup>.

El tipo histológico de osteosarcoma más común de nuestra muestra fue el convencional de alto grado, tal y como se describe en la literatura<sup>2,6,9,10,11,13</sup>.

El tipo histológico de bajo grado de nuestra muestra fue del 16.2% (n=6), cifras superiores a las de Nishida (8.4%), Joo (6.7%), Grimer (5.4%), Okada (3.1%) y Nagano (7.3%)<sup>2,6,9,11,13</sup>.

Las cifras de cirugía de salvamento de extremidad de nuestra muestra son similares a las de trabajos como el de Nishida (72.8%), e inferiores a las de Joo (81.8%) y superiores a las de Grimer (60%)<sup>2,6,9</sup>.

El porcentaje de pacientes con estadio diseminado en el momento del diagnóstico de la enfermedad es similar al de la literatura publicada: 10.8% (Joo), 9.9% (Grimer) e 11.6% (Iwata)<sup>2,6,12</sup>. Dae y Carsi reportaron cifras más elevadas (20.5% y 17%, respectivamente)<sup>2,6,7,8,12</sup>. Autores que describieron los resultados en osteosarcomas de pacientes de mayor edad también obtuvieron cifras similares a las de nuestra muestra principal: 12.7% (Nishida) y 10.11% (Okada)<sup>9,11</sup>.

La SG a los 5 años de los artículos publicados acerca de los osteosarcomas en pacientes mayores de 40 años fue la siguiente: 59.4% (Joo), 46% (Grimer), 44.3% (Dae), 41.64% (Carsi) y 38.8% (Iwata)<sup>2,6,7,8,9,12</sup>. Autores que describieron los resultados en osteosarcomas de pacientes de mayor edad obtuvieron las siguientes cifras: 46.7% (Nishida), 55.5% (Okada) y 22% (Longhi)<sup>9,10,11</sup>.

Los factores pronósticos de nuestra muestra son similares a los que se analizan en la bibliografía publicada (el estadio inicial y la diseminación durante la evolución de la enfermedad)<sup>6,8,9,10,11,12,13</sup>.

## Conclusiones

Los factores pronósticos de supervivencia global (SG) del osteosarcoma en pacientes de edad igual o superior a 40 años son: el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico del osteosarcoma y la diseminación tumoral, siendo la SG a 5 años del 62.2% y del 57% a 10 años.

Los factores pronósticos de supervivencia libre de evento (SLE) del osteosarcoma en pacientes de edad igual o superior a 40 años son: el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico del osteosarcoma, la recidiva local y la diseminación tumoral, siendo la SLE a 5 años del 52.2% y del 42.5% a 10 años.

El osteosarcoma en el paciente de edad igual o superior a 40 años presenta una mayor predilección por la localización pélvica, patrones radiológicos osteolíticos, mayor número de osteosarcomas secundarios y subtipos histológicos fibroblásticos. El número de ciclos empleado en el tratamiento quimioterápico es menor, así como el porcentaje de cirugía de salvamento de extremidad y la tasa de infección y fracaso mecánico tras la cirugía. El estadio inicial de la enfermedad y el porcentaje de recidiva y diseminación tumoral no varían en función de la edad.



## II. AGRADECIMIENTOS

A la directora y tutora de esta tesis doctoral, la Dra. Claudia Lamas, por darme el impulso necesario para realizar este trabajo, por su motivación y ganas de trabajar inacabables. Gracias por animarme siempre a continuar hacia adelante y brindarme la oportunidad de formar parte de tu equipo.

Al equipo de la Unidad Oncológica Ortopédica de nuestro servicio, al Dr. Joan Majó, al Dr. Isidro Gracia, a la Dra. Ana Peiró y a la Dra. Laura Trullols, por su amplia experiencia, generosidad y esa calidad humana que desprenden.

Al Dr. Ignasi Proubasta, por transmitir sus conocimientos y estimular a no dejar de aprender. Gracias por permitirme heredar sus pacientes, aunque no sé si llegaré a estar nunca a su altura.

Al Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en especial, al Dr. Xavier Crusi, al Dr. Xavier Aguilera y los que fueron mis compañeros de residencia.

A la Dra. Sílvia Bagué, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por resolverme todas las dudas acerca de las clasificaciones de la OMS e histologías, y ofrecerme parte de su maravillosa colección de imágenes.

Al Dr. Gich, del Servicio de Epidemiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por su gran labor en el manejo estadístico del trabajo y en la interpretación de los datos, por su paciencia y buen humor.

A mis padres, por ese apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida. Gracias por depositar vuestra confianza en mí, inculcarme vuestros valores y esas ganas de luchar y no rendirse en los momentos difíciles. Aquellos paseos en la playa dieron su fruto... Os quiero mucho.

A Albert, por resolverme todos los problemas “técnicos” de este trabajo y darme el tiempo material que necesitaba para finalizarlo. Pero sobretodo, gracias por formar parte de mi vida, por acompañarme en este camino y haberme dado el mejor regalo de nuestras vidas.

A Miquel, por ser lo mejor que me ha pasado nunca.

A mis seres queridos y amigos, los que están presentes y los que ya no lo están, pero que jamás olvidaré. Gracias por animarme y estar ahí.



### III. ABREVIATURAS

AP	Antecedentes personales
DXM	Dexametasona
FA	Fosfatasa alcalina
FSRT	Radiocirugía estereotáctica fraccionada
GGO	Gammagrafía ósea
Gy	Gray
HSCSP	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
ICD-O	Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología
IE	Etopósido
IF	Ifosfamida
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
LDH	Lactato deshidrogenasa
M1	Metástasis
MSTS	Escala de la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos
MTX	Metrotexate
NF	Neurofibromatosis
NK	Natural Killer
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Osteosarcoma
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PET-TC	Tomografía computarizada de emisión de positrones
QT	Quimioterapia
RB	Retinoblastoma
RM	Resonancia magnética

RT	Radioterapia
SF-36	Short Form-36
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SRS	Radiocirugía estereotáctica
TC	Tomografía computarizada
TCG	Tumor de células gigantes
TESS	Toronto Extremity Salvage Score



## IV. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El osteosarcoma es un tumor maligno del esqueleto caracterizado por la formación directa de hueso inmaduro o tejido osteoide por las células tumorales, que constituye el segundo tumor óseo primario maligno en frecuencia, tras el mieloma múltiple<sup>1</sup>. La mayoría de osteosarcomas primarios de alto grado aparecen en la segunda década de la vida, pero existe un segundo pico significativo de incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida, donde la incidencia es de 1.5 casos/millón de población/año<sup>14</sup>.

Debido al incremento de la esperanza de vida, el interés en la oncología geriátrica está aumentando. Afortunadamente, el pronóstico del osteosarcoma ha mejorado en las últimas décadas, gracias a los avances en la quimioterapia y técnicas quirúrgicas<sup>15</sup>. Sin embargo, existe poca literatura que haya evaluado el tratamiento y los factores pronósticos en pacientes mayores de 40 años de edad. La bibliografía apunta un peor pronóstico en este grupo de edad, un aumento de lesiones pélvicas y de condiciones preexistentes, es decir, enfermedad de Paget, tumoraciones benignas óseas, o bien, localizaciones sometidas a radiación previa<sup>2</sup>.

Existe bibliografía que demuestra que la quimioterapia en pacientes de edad avanzada afectos de un osteosarcoma es beneficiosa, pero que es importante tener en cuenta las diferencias existentes respecto a pacientes más jóvenes, en cuanto a la farmacocinética y baja sensibilidad a la quimioterapia, el aumento de intolerancia a determinados fármacos y el deterioro del estado general del paciente. Por tanto, es necesario adaptar el tratamiento de forma individualizada.

Los factores pronósticos son determinantes para conocer el comportamiento de la enfermedad en este grupo de edad, así como para establecer una estrategia terapéutica global y valorar la evolución de la enfermedad. Por este motivo, el objetivo de este trabajo es evaluar las características del osteosarcoma en pacientes con edad igual o superior a 40 años, tratados en un periodo de 30 años en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), y establecer los factores pronósticos de la enfermedad, así como la supervivencia global y libre de evento, y la tasa de salvamento de extremidad y amputación tras la quimioterapia neoadyuvante. Se realizará un análisis de la bibliografía publicada al respecto, así como una evaluación de los datos obtenidos y comparativa con un grupo de pacientes diagnosticados de osteosarcoma y edad inferior a 40 años, tratados durante el mismo periodo y centro hospitalario.



## V. INTRODUCCIÓN

## 1. DEFINICIÓN

El osteosarcoma es un tumor maligno del esqueleto caracterizado por la formación directa de hueso inmaduro o tejido osteoide por las células tumorales. Representa el 0.2% de todos los tumores malignos y el 15-20% de las neoplasias primarias de hueso, constituyendo el segundo tumor óseo primario maligno en frecuencia, tras el mieloma múltiple<sup>1</sup>.

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO), creada por Fritz Schajowicz en 1972 y revisada posteriormente en 1993, 2002 y 2013, donde se introdujeron los hallazgos y descubrimientos en el campo de la histopatología, inmunohistoquímica y genética, el osteosarcoma convencional recibe el código ICD 9180<sup>16</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

El osteosarcoma es el tumor óseo primario maligno, de estirpe no hematopoyética, más frecuente.

La incidencia estimada del osteosarcoma es de 3 casos/millón de población/año<sup>1</sup>. La mayoría de osteosarcomas primarios de alto grado aparecen en la segunda década de la vida, pero existe un segundo pico significativo de incidencia en la edad avanzada, donde la incidencia es de 1.5 casos/millón de población/año<sup>14</sup>.

En cuanto a la distribución del osteosarcoma, según datos de población del Programa de Vigilancia y Epidemiología de Estados Unidos, se ha demostrado que la incidencia del osteosarcoma varía según la raza en la edad del diagnóstico. En niños y adolescentes, la incidencia es más elevada en la población asiática; en pacientes de 25-59 años, la incidencia es mayor en la raza negra, y en individuos de más de 60 años, en la raza caucásica<sup>14</sup>. Se ha objetivado que no existen diferencias significativas entre las diversas razas<sup>14</sup>.

La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del osteosarcoma está incrementando<sup>9</sup>; sin embargo, las características tumorales en pacientes con edad superior a 40 años no están tan establecidas como en el paciente adolescente o adulto joven.

Es conocido que la proporción de osteosarcomas en pacientes mayores de 40 años es del 13-30% de la totalidad de los osteosarcomas, y que estos tumores suelen ser secundarios a la enfermedad de Paget, radiación o condrosarcomas desdiferenciados<sup>1,2,6</sup>.

Existe una mayor proporción de varones afectados respecto al sexo femenino (ratio 1,5/1), a excepción del osteosarcoma parosteal, que es más frecuente en las mujeres. Esta preferencia por el

sexo masculino es más acentuada en menores de 20 años, y tiende a igualarse a medida que aumenta la edad<sup>1</sup>.

Los factores genéticos rara vez juegan un papel demostrado, aunque el osteosarcoma puede asociarse a pacientes con la forma hereditaria del retinoblastoma, el síndrome de Rothmund-Thomson y el de Li-Fraumeni<sup>1</sup>, como veremos a continuación.

### 3. LOCALIZACIÓN

El osteosarcoma puede aparecer en cualquier localización del cuerpo; sin embargo, el 80-90% de los casos se desarrolla en los huesos tubulares largos<sup>1</sup>.

En pacientes jóvenes, el osteosarcoma suele localizarse en regiones de crecimiento óseo rápido, como las metáfisis de los huesos largos (fémur distal, tibia proximal y húmero proximal)<sup>14</sup>. La aparición de un osteosarcoma en las regiones metafisarias adyacentes a la placa de crecimiento de los huesos largos refuerza la relación entre el crecimiento óseo y la formación del tumor (Figura 1).

Los osteosarcomas diafisarios suelen ser de mayor tamaño que los metafisarios, y presentan un riesgo aumentado de fractura patológica. Sin embargo, se asocian a una mejor tasa de supervivencia global a 5 años y supervivencia libre de metástasis<sup>17</sup>.

Los tumores que se originan en la epífisis son extraordinariamente raros<sup>1</sup>. Menos del 1% de los osteosarcomas se hallarán en los huesos de las manos y los pies.

La localización en huesos largos de las extremidades inferiores representa aproximadamente el 80% de los casos en pacientes jóvenes, y el 27-43% en personas de mediana edad y ancianos<sup>14</sup>. Las distribuciones anatómicas del osteosarcoma no varían significativamente por sexo o raza en pacientes jóvenes, pero existe una mayor variabilidad en pacientes de mediana edad y ancianos. Esto incluye una mayor frecuencia de osteosarcoma de mandíbula en pacientes de raza negra, y una mayor frecuencia de osteosarcoma torácico y hueso largo de extremidad superior, así como una tasa menor de osteosarcoma vertebral, pélvico o mandibular en el sexo femenino, respecto al sexo masculino<sup>14</sup>.

En los pacientes de edad avanzada, el osteosarcoma tiene predilección por localizaciones axiales del organismo, así como la mandíbula, la columna vertebral y el cráneo<sup>2</sup>.



**Figura 1:** Resonancia magnética de extremidad inferior derecha. Osteosarcoma localizado en la metáfisis del fémur distal.

## 4. ETIOLOGÍA

La etiología exacta del osteosarcoma sigue siendo desconocida, aunque existen diversos agentes ya descritos, que pueden contribuir a desencadenar la aparición del tumor.

### 4.1. ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget, también llamada osteítis deformante, patología descrita por Sir James Paget en 1877<sup>18</sup>, puede ser el desencadenante de la degeneración sarcomatosa en pacientes de edad avanzada en el 1% hasta el 8% de los casos<sup>2</sup>, siendo menos frecuente en poblaciones asiáticas<sup>11</sup>.

La enfermedad de Paget del hueso es un trastorno esquelético crónico que afecta hasta el 2-3% de la población mayor de 60 años y es principalmente una enfermedad del osteoclasto<sup>19</sup>. La anomalía patológica en pacientes con enfermedad de Paget implica un aumento de la resorción ósea por los osteoclastos, seguida de una abundante formación de hueso nuevo de mala calidad. Por lo tanto, existe una alteración en la remodelación ósea normal<sup>20</sup>; el desequilibrio entre la destrucción excesiva y la formación de hueso nuevo produce una mayor susceptibilidad a fracturas. La enfermedad puede presentar un patrón monostótico o poliostótico, y la mayoría de los pacientes son asintomáticos<sup>11</sup>.

El mecanismo lesional es desconocido, aunque se ha sugerido como posible desencadenante una pérdida de heterocigosidad que afectaría al cromosoma 18<sup>21</sup>.

El riesgo de degeneración sarcomatosa es del 0.7-0.95%, siendo la complicación más grave de esta enfermedad, y pudiendo alcanzar tasas del 5-10% en los pacientes con enfermedad poliostótica avanzada<sup>22</sup>. El osteosarcoma de Paget se produce con mayor frecuencia en los pacientes entre la sexta y octava décadas de vida. Es más común en los varones (proporción 2/1) y representa más del 20% de los osteosarcomas en pacientes mayores de 40 años<sup>23</sup>.

El osteosarcoma es el resultado más común de la transformación maligna de esta enfermedad; sin embargo, el fibrosarcoma y condrosarcoma también pueden aparecer, pero con menor frecuencia<sup>23</sup>. La localización de los sarcomas es paralela a la de la enfermedad de Paget. En cuanto a la localización, se objetiva que dos tercios de los pacientes presentan un osteosarcoma en los huesos grandes de las extremidades (fémur, húmero y tibia), y el tercio restante, en los huesos planos (pelvis, cráneo y escápula). El 10-17% de todos los osteosarcomas de Paget involucran el cráneo<sup>22</sup>.

Clínicamente, el paciente con un osteosarcoma secundario a la enfermedad de Paget presenta dolor, tumefacción y, ocasionalmente, una fractura patológica (12-20%, más comúnmente en el fémur)<sup>22</sup>.

El pronóstico del osteosarcoma secundario a la enfermedad de Paget es peor que el osteosarcoma primario, alcanzando una supervivencia a los 5 años del 8%. La discrepancia es multifactorial, incluyendo factores como la edad del paciente, la localización del tumor y el retraso en el diagnóstico clínico y radiológico del osteosarcoma, debido al enmascaramiento por la enfermedad de base<sup>22</sup>. Las metástasis están presentes en el 25% de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial, siendo predominantemente pulmonares u óseas<sup>24</sup>.

---

#### 4.2. RADIACIÓN

La primera descripción de sarcoma óseo que apareció sobre un hueso previamente irradiado fue por Cahan et al<sup>25</sup>. El papel en el desarrollo del osteosarcoma queda bien definido por su asociación con la aparición de sarcomas secundarios tras tratamientos con radioterapia de otras neoplasias, entre las cuales, el osteosarcoma es una variante histológica habitual<sup>26</sup>.

Para que se desarrolle un sarcoma inducido por la radiación, se requieren unas condiciones mínimas: una exposición del hueso al campo de la radiación, un periodo de latencia determinado y la confirmación histológica del sarcoma<sup>27</sup>.

La incidencia de aparición de un sarcoma tras la radiación es del 0.1-0.78%, incluyendo tumores óseos y de partes blandas. El intervalo más común desde la exposición a la aparición del tumor es de 5-9 años<sup>28</sup>, pero puede aparecer en cualquier momento desde los 2 años hasta varias décadas después<sup>29</sup>, y el período de latencia suele estar inversamente relacionado con la dosis de radiación. Las dosis de

radiación suelen ser superiores a 20 Grays (Gy); la mayoría de sarcomas ocurren en asociación con dosis de aproximadamente 55 Gy.

El osteosarcoma inducido por radiación se puede producir en localizaciones poco habituales, como el cráneo, la columna vertebral, la clavícula, las costillas, la escápula y la pelvis.

La etiología del osteosarcoma secundario en los pacientes de la población asiática suele ser la radiación<sup>11</sup>. El osteosarcoma es el tumor más frecuente, aunque también pueden aparecer el fibrosarcoma y el histiocitoma fibroso maligno.

El síntoma clave es el dolor óseo. A nivel radiológico, suele objetivarse una destrucción de la cortical ósea o la formación de una masa ósea mineralizada sobre una región previamente irradiada, motivo por el que se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico.

El osteosarcoma post-radiación es el sarcoma más común en pacientes que han presentado una neoplasia de laringe u otras enfermedades malignas de cabeza y cuello sometidas a radioterapia<sup>30</sup>. La irradiación del carcinoma de mama tiende a producir sarcomas de partes blandas, sobretodo el angiosarcoma, en vez de tumores óseos<sup>31</sup>.

El pronóstico del sarcoma post-irradiación es pobre, con una supervivencia a 5 años del 9-29%. Sin embargo, según una serie de la Clínica Mayo, la tasa de supervivencia a los 5 años tras sarcomas de extremidad operables puede alcanzar el 68%<sup>28</sup>. Las lesiones centrales tienen peor pronóstico, debido al retraso en su diagnóstico y la irresecabilidad tumoral.

---

#### 4.3. ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y ASPECTOS MOLECULARES

Diversas enfermedades hereditarias han sido identificadas como factores predisponentes de aparición del osteosarcoma, aunque éste suele aparecer en la infancia<sup>27</sup>.

Una de las alteraciones genéticas asociadas al osteosarcoma mejor caracterizadas es la pérdida de heterocigosidad del gen del retinoblastoma (RB). El producto de este gen es una proteína que actúa suprimiendo el crecimiento de las células con ácido desoxirribonucleico (ADN) dañado; es decir, se trata de un gen supresor tumoral. La pérdida de función de este gen permitiría a las células crecer de forma descontrolada, desencadenando la aparición de diversas neoplasias, incluyendo el osteosarcoma. La presencia de esta mutación se asocia con tasas de supervivencia disminuidas en pacientes con osteosarcoma. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) es un factor de crecimiento, cuyas cifras se elevan en los osteosarcomas de alto grado. Es un conocido inhibidor del producto del gen RB, contribuyendo al comportamiento agresivo de estos tumores<sup>32</sup>.

Existen otras mutaciones genéticas, como la de p53, que se trata de otro gen supresor. En la mayoría de osteosarcomas se encuentra algún tipo de inactivación combinada de RB y p53<sup>33</sup>.

Existen otras enfermedades como el Síndrome de Rothmund-Thomson y el Síndrome de Bloom, que se caracterizan todos ellos por la aparición de lesiones cutáneas durante la infancia y la predisposición de aparición de un osteosarcoma de alto grado, a menudo de localización infrecuente. El síndrome de Rothmund-Thomson se trata de una enfermedad hereditaria con herencia autosómica recesiva, que afecta al locus genético 8q24 y clínicamente aparece poiquilodermia, baja estatura, cataratas, fotosensibilidad y calvicie temprana<sup>34</sup>. El síndrome de Bloom es una enfermedad hereditaria con herencia autosómica recesiva, que afecta al locus genético 15q26 y clínicamente existe un eritema telangiectásico y baja estatura<sup>35</sup>. Cada uno de estos síndromes se asigna a un locus genético único y los productos de los genes comparten homología de secuencia significativa.

Es importante mencionar el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (HER-2 o ERB-2), que se trata de otra alteración molecular asociada a la aparición del osteosarcoma. Su sobreexpresión se relaciona con tumores de curso clínico más agresivo, así como un potencial metastático incrementado, intervalos libres de enfermedad más cortos y peores tasas de supervivencia global. Además se han descrito asociaciones similares para la glicoproteína P, un importante mediador de resistencia farmacológica en las células tumorales y para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), responsable de la angiogénesis tumoral<sup>36</sup>.

Existen casos de aparición de osteosarcoma en pacientes con neurofibromatosis (NF) tipo 1, con un adenoma paratiroideo e hiperparatiroidismo, y existen estudios que afirman que la hormona paratiroidea desempeña un papel en la regulación y modulación de los sarcomas osteogénicos in vitro<sup>37</sup>. Cinamon informó del caso de una mujer de 50 años que sufría NF1, con una historia documentada de 3 años de hiperparatiroidismo no tratado y un adenoma paratiroideo; esta paciente desarrolló un sarcoma osteogénico mandibular<sup>37</sup>.

La NF1 está genéticamente relacionada con una alteración del cromosoma 17<sup>38</sup>. Se cree que el gen de la NF1 es un gen supresor tumoral. La neurofibromina, producto del gen NF1, tiene un papel importante en la activación de la proteína *ras* y en el control de la proliferación y diferenciación de las células. El nivel indetectable o reducido de los niveles de la neurofibromina en los tumores de los pacientes con NF1 se asocia estrechamente a su tumorigénesis<sup>39</sup>. La pérdida de expresión de la neurofibromina da lugar a niveles elevados de ras-guanosina trifosfato, provocando posteriormente una transformación sarcomatosa<sup>40</sup>.

La Tabla 1 muestra las enfermedades con componente hereditario, y que presentan un riesgo aumentado de presentar un osteosarcoma

Síndrome	Cromosoma	Gen	Función
Bloom	15q26.1	BLM (RecQL3)	DNA helicasa
Anemia Diamond-Blackfan		Proteínas ribosomales	Proteínas ribosomales
Li-Fraumeni	17p13.1	P53	Respuesta a daño DNA
Enfermedad de Paget	18q21-qa22 LOH18CR1 5q31 5q35-qter	LOH18CR1	Vía IL-1/TNF; Vía RANK
Retinoblastoma	13q14.2	RB1	Control ciclo celular
Rothmund-Thomson	8q24.3	RTS (RecQL4)	DNA helicasa
Werner	8p12-p11.2	WRN (RecQL2)	DNA helicasa Actividad exonucleasa

**Tabla 1:** Enfermedades hereditarias que incrementan el riesgo de osteosarcoma.

#### 4.4. TUMORES BENIGNOS ESPORÁDICOS

##### 4.4.1. TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes (TCG) es un tumor óseo benigno, pero localmente agresivo, que puede mostrar diversas características de malignidad, sean un índice mitótico alto, necrosis, alta celularidad e invasión vascular.

El TCG puede malignizar a osteosarcoma y fibrosarcoma, siendo ambos de alto grado, ya que histológicamente puede objetivarse una zona de tumor de células gigantes con áreas de sarcoma de células fusiformes de alto grado<sup>35</sup>.

Es habitual la aparición de este osteosarcoma secundario en un grupo de edad mayor que el de aparición del TCG convencional, es decir, superior a los 20-30 años.

#### 4.4.2. OSTEOLASTOMA

El osteolastoma se trata de un tumor óseo benigno con un potencial de recurrencia que alcanza el 22% y una baja tasa de malignización<sup>41</sup>. La mayoría de tumores que malignizan, suele tratarse de tumores recurrentes. Sin embargo, el diagnóstico de malignidad en el osteolastoma, sea primario o recurrente, es particularmente difícil, ya que el osteolastoma suele tener un comportamiento agresivo, objetivando en ocasiones destrucción de la cortical ósea (39%) y signos de malignidad (12%)<sup>41</sup>.

El término “osteolastoma agresivo” fue introducido por Dorfman, Weiss y Lucas<sup>41</sup> para describir las lesiones con rasgos borderline entre el osteolastoma y el osteosarcoma. A nivel histológico, un patrón permeativo de crecimiento dentro de los espacios intratrabecular y la falta de maduración hacia la periferia de la lesión son la clave para distinguir el osteolastoma del osteosarcoma. La capacidad de metastatizar del osteolastoma-like es baja (9%), por lo que la mortalidad se asocia a la enfermedad local (40%)<sup>42</sup>, a diferencia del osteosarcoma convencional, que se considera una enfermedad sistémica desde el momento inicial del diagnóstico. Aun así, el osteosarcoma secundario al osteolastoma requerirá un tratamiento quirúrgico agresivo asociado a quimioterapia, similar al osteosarcoma convencional<sup>41</sup>.

#### 4.4.3. DISPLASIA FIBROSA

La displasia fibrosa es una lesión relativamente común, por lo que existen diversas series que han estudiado su potencial de malignización. La displasia fibrosa es una anomalía del desarrollo óseo benigna, en la que la médula ósea es reemplazada por tejido fibroso inmaduro y distorsionado de trabéculas del hueso primitivo.

La transformación maligna más común de la displasia fibrosa es el osteosarcoma (0.4-2%), apareciendo fundamentalmente en pacientes con una displasia fibrosa poliostótica; sin embargo, no está claro que exista un aumento del riesgo en pacientes con Síndrome de McCune-Albright o Mazabraud. La displasia fibrosa también puede malignizar a fibrosarcoma e histiocitoma fibroso maligno.

Las localizaciones más frecuentes de degeneración sarcomatosa de una displasia fibrosa son: huesos craneofaciales, fémur proximal, húmero y pelvis<sup>43</sup>.

---

#### 4.4.4. CONDROSARCOMA

El condrosarcoma desdiferenciado también puede ser una lesión predisponente a la aparición de un osteosarcoma, incluso 20 años después tras el diagnóstico inicial del condrosarcoma<sup>44</sup>.

---

#### 4.5. OSTEOMIELITIS CRÓNICA

La frecuencia de malignización de la osteomielitis crónica de los senos nasales es del 0.5%. El intervalo de malignización es muy variable, desde un año a varias décadas. Los indicios clínicos sugieren una transformación maligna cuando existe una masa que aumenta de tamaño, sangrado, aumento del dolor o una secreción purulenta de larga evolución. A nivel radiológico, existe una aceleración en la destrucción de la lesión y aparición de masa de partes blandas adyacente. Histológicamente, pueden tratarse no sólo de osteosarcomas, sino de carcinomas escamosos bien diferenciados, fibrosarcomas y sarcomas desdiferenciados<sup>45</sup>.

Tal y como describe Puri<sup>46</sup>, la osteomielitis crónica puede ser una posible etiología del osteosarcoma. Los sarcomas que aparecen en los senos tras sufrir una osteomielitis crónica son infrecuentes. La Clínica Mayo describió una serie de 53 casos de malignidad, de los cuales, tan sólo un caso correspondió a un osteosarcoma fibroblástico, demostrando que el carcinoma de células escamosas es la neoplasia más común hallada en esta localización<sup>45</sup>.

A lo largo de los años, diversos autores han descrito casos clínicos de malignización de osteomielitis crónicas. En 1973, Johnston<sup>47</sup> describió un caso de sarcoma de células reticulares tras una osteomielitis crónica de los senos óseos. En 1976, Akbaria<sup>48</sup> informó de un caso de fibrosarcoma. En 1984, Bacchini<sup>49</sup> describió cuatro casos de angiosarcoma. En 1990, Kennedy<sup>50</sup> describió un caso de histiocitoma fibroso maligno, y Kumar<sup>51</sup> reportó un caso de osteosarcoma parostal. En 1999, McGroarty<sup>45</sup> describió un caso de mieloma y linfoma de células grandes, y en 2003, Puri<sup>46</sup> describió un caso de osteosarcoma fibroblástico secundario a una osteomielitis crónica de tibia.

La neoplasia suele ocurrir en el seno osteomielítico o en una fístula crónica de drenaje, y los hallazgos clínicos más frecuentes de una osteomielitis malignizada son la presencia de una secreción persistente, dolor y hemorragia; por lo tanto, debemos tener presente esta posibilidad en casos de osteomielitis crónicas con presentación inusual<sup>45</sup>.

A nivel radiológico, estos pacientes suelen presentar cambios muy sutiles durante su evolución, por lo que se debe prestar atención a cualquier cambio en las radiografías simples, que nos conduzca a la

sospecha de una posible transformación maligna. En cuanto al manejo terapéutico de los sarcomas derivados de la osteomielitis crónica es variable, siendo la amputación, el tratamiento de elección<sup>45</sup>.

---

#### 4.6. AGENTES QUÍMICOS Y BIOLÓGICOS

Los agentes químicos relacionados con la aparición de este tumor son los compuestos de berilio, fluoruro y metilcolantreno, que son absorbidos y almacenados en el hueso, pudiendo actuar como mitógenos sobre los osteoblastos. Se han descrito también agentes biológicos, como el virus del sarcoma de Rous, que contiene un protooncogen<sup>45</sup>.

---

#### 4.7. HIPERPARATIROIDISMO

La asociación de hiperparatiroidismo y osteosarcoma es muy infrecuente. Smith describió dos casos en 1997: un condrosarcoma desdiferenciado con un componente sarcomatoso de tibia y un osteosarcoma de mandíbula<sup>52</sup>. Betancourt describió otro caso en 2003<sup>53</sup>, localizado a nivel del fémur proximal, y Jutte reportó un nuevo caso de un osteosarcoma osteoblástico de tibia proximal asociado a hiperparatiroidismo<sup>54</sup>. Jimenez revisó 1234 pacientes con osteosarcoma atendidos en el MD Anderson Cancer Center desde 1948, de los cuales tan sólo 3 presentaron un diagnóstico de hiperparatiroidismo y osteosarcoma fibroblástico<sup>55</sup>. Estos datos indican que el hiperparatiroidismo no es más prevalente en pacientes con osteosarcoma que en la población general; sin embargo, la presencia de hiperparatiroidismo puede modificar las características histológicas y citológicas del osteosarcoma, debido al hallazgo de colecciones de fibroblastos y osteoclastos a nivel histológico ("tumores pardos"), hecho que podría hacer pensar que el hiperparatiroidismo coexistente con la activación crónica asociada del receptor de la PTH modifica las características histológicas de estos tumores<sup>55</sup>.

---

#### 4.8. MIOSITIS OSIFICANTE

Tal y como describe Konishi, la transformación maligna de la miositis osificante es infrecuente<sup>56</sup>. Dicha transformación debe ser diagnosticada principalmente mediante el estudio histológico de la lesión y gracias a la presencia de un remanente de la lesión precursora benigna, tal y como afirma Huvos, aunque éste no está presente en todos los casos, por lo que nos debemos basar en la historia clínica del paciente, los estudios radiológicos y hallazgos patológicos<sup>57</sup>.

---

### 5. CLASIFICACIÓN

---

#### 5.1. OSTEOSARCOMAS PRIMARIOS

Los osteosarcomas primarios se subclasifican en: osteosarcoma convencional, osteosarcoma intramedular de bajo grado, osteosarcoma telangiectásico, osteosarcoma de células pequeñas, osteosarcoma periostal, osteosarcoma parostal y osteosarcoma de superficie de alto grado. El tumor debe clasificarse utilizando los códigos de la Nomenclatura sistemática de la medicina o la Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología (ICD-O)<sup>5</sup>.

#### 5.1.1. OSTEOSARCOMA CONVENCIONAL

El *osteosarcoma convencional* es también conocido como: osteosarcoma clásico, sarcoma osteogénico, osteosarcoma no especificado, osteocondrosarcoma, osteosarcoma osteoblástico, osteosarcoma condroblástico, osteosarcoma fibroblástico, osteosarcoma central, osteosarcoma convencional central, osteosarcoma medular y osteosarcoma esclerosante<sup>16,58</sup>.

Los códigos ICD-O asignados de la OMS son los siguientes: osteosarcoma no especificado 9180/3, osteosarcoma condroblástico 9181/3, osteosarcoma fibroblástico 9182/3, osteosarcoma central 9195/3<sup>16</sup>.

Son tumores de alto grado, que debutan como intramedulares, pero pueden romper la cortical y producir una masa de partes blandas adyacente. El aspecto histológico puede ser predominantemente osteoblástico, fibroblástico o condroblástico; pero siempre existe la producción de osteoide por parte de las células tumorales. El componente de células fusiformes es de alto grado, con hiper celularidad, abundantes mitosis y marcado pleomorfismo celular<sup>58</sup>.

#### 5.1.2. OSTEOSARCOMA INTRAMEDULAR DE BAJO GRADO

El *osteosarcoma intramedular de bajo grado* es un tipo infrecuente de osteosarcoma, que surge de la cavidad medular del hueso. Los sinónimos de este tipo de tumor son: osteosarcoma intramedular bien diferenciado, osteosarcoma intramedular de bajo grado y osteosarcoma de bajo grado interóseo. El código ICD-O asignado de la OMS es el 9187/3<sup>16</sup>.

Representa el 1-2% de todos los osteosarcomas, afectando por igual a varones y mujeres. La incidencia máxima es en la segunda y tercera décadas de la vida, y el 80% de estos tumores se localiza en los huesos largos (metáfisis femoral distal y metáfisis tibial proximal)<sup>59</sup>. Es un tumor que se caracteriza por un cuadro indolente, con hallazgos radiológicos aparentemente benignos. En algunos pacientes se puede confundir, desde el punto de vista radiológico e histológico, con un osteoblastoma o una displasia fibrosa. Se localiza en la zona intramedular y sólo produce erosiones corticales de forma muy tardía. A nivel microscópico, es habitual el hallazgo de células fusiformes con ligeras atipias que producen una escasa trabeculación ósea irregular<sup>58</sup>.

El osteosarcoma central de bajo grado se comporta de una manera mucho más indolente que el osteosarcoma convencional. Sin embargo, se asocia a una alta incidencia de recidiva local tras resecciones inadecuadas. Las recidivas pueden exhibir un grado histológico más alto o desdiferenciación con el potencial de diseminar, pudiendo causar el fallecimiento del paciente<sup>59</sup>.

### 5.1.3. OSTEOSARCOMA TELANGIECTÁSICO

El *osteosarcoma telangiectásico* es una lesión lítica pura, formadora de hueso, caracterizada por presentar espacios grandes llenos de sangre con tabiques. Se trata de un proceso destructivo puramente lítico sin mineralización de la matriz. Los sinónimos de este tipo de tumor son: aneurisma óseo maligno y osteosarcoma hemorrágico. El código ICD-O asignado de la OMS es el 9183/3<sup>16</sup>.

El osteosarcoma telangiectásico representa el 8% de todos los casos de osteosarcoma. Ocurre con mayor frecuencia en la segunda década de la vida y tiene un predominio en el sexo masculino (relación varón/mujer 1,5/1)<sup>58</sup>.

La mayor parte de los tumores aparecen en la región metafisaria de los huesos tubulares largos. La metáfisis femoral distal es el sitio anatómico más común, seguido de la metáfisis tibial proximal y las metáfisis humeral o femoral proximales. Existen casos descritos localizados en costilla, cráneo, sacro y mandíbula, e incluso, algún caso de osteosarcoma telangiectásico multicéntrico.

La tasa de fractura patológica es más elevada que en el osteosarcoma convencional (25%), debido a la naturaleza lítica y quística del tumor, que provoca una mayor debilidad y riesgo de fractura<sup>60</sup>. Radiológicamente, el aspecto es invasivo, similar al quiste óseo aneurismático, debido a los espacios llenos de sangre que contiene el tumor separados por finos tabiques. El pronóstico actual es similar al osteosarcoma convencional, y por tanto, muy quimiosensible<sup>58</sup>.

Este tipo de osteosarcoma responde mejor a la quimioterapia que el osteosarcoma convencional<sup>61</sup>, hecho que refleja la marcada vascularización de este tumor, y que conlleva a una mejor perfusión de los agentes quimioterápicos en el tejido neoplásico<sup>61</sup>.

### 5.1.4. OSTEOSARCOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

El *osteosarcoma de células pequeñas*, otra variante infrecuente, es una lesión de alto grado que consiste en pequeñas células azules que pueden simular un sarcoma de Ewing o un linfoma. Si la cantidad de células pequeñas es escasa, el osteoide puede ser difícil de diferenciar del material fibrinoide que se encuentra en el sarcoma de Ewing. Los estudios de citogenética e inmunohistoquímica suelen ser necesarios para diferenciar ambas lesiones<sup>58</sup>.

El código ICD-O asignado de la OMS es el 9185/3, y comprende el 1.5% de los osteosarcomas<sup>16</sup>.

Los pacientes pueden tener edades comprendidas entre los 5 y los 83 años, aunque la mayoría se encuentran en la segunda década de la vida, existiendo una ligera predilección por el sexo femenino. La localización más habitual es la región metafisaria de los huesos largos. Suele tener un pronóstico algo peor que el osteosarcoma convencional<sup>58</sup>.

#### 5.1.5. OSTEOSARCOMA PERIOSTAL

El *osteosarcoma periostal* es un osteosarcoma condroblástico que se origina en la superficie del hueso. Se origina en el subperiostio de la diáfisis de huesos largos, y es de un grado de malignidad intermedio<sup>58</sup>.

Los sinónimos de este tipo de tumor son: condrosarcoma yuxtacortical y osteosarcoma condroblástico yuxtacortical. El código ICD-O asignado de la OMS es el 9193/3<sup>16</sup>.

El osteosarcoma perióstico representa menos del 2% de todos los osteosarcomas. Aparece en un grupo de pacientes ligeramente mayor y más heterogéneo, presentando un pronóstico claramente mejor que el del osteosarcoma clásico. No existen diferencias en cuanto a sexo, edad o clínica, respecto a la forma convencional<sup>58</sup>.

De los osteosarcomas superficiales, es más común que el osteosarcoma superficial de alto grado. La incidencia máxima de osteosarcoma perióstico es en la segunda y tercera décadas de la vida, existiendo un ligero predominio masculino. Es un tumor con una clara predilección por la diáfisis o el área diáfiso-metáfisaria de los huesos largos, siendo la tibia y el fémur los huesos más comúnmente afectados, seguidos del húmero. En los huesos largos, este tumor generalmente afecta las porciones anterior, lateral o medial del eje, pero puede rodear toda la circunferencia del hueso. También puede afectar la clavícula, la pelvis, la mandíbula, las costillas y el cráneo<sup>58,62</sup>.

Aunque el osteosarcoma perióstico se asocia a un mejor pronóstico que el osteosarcoma convencional, sigue siendo un tumor maligno con tendencia a la recidiva y a metastatizar. La implicación medular del tumor puede augurar un peor pronóstico<sup>62</sup>.

#### 5.1.6. OSTEOSARCOMA PAROSTAL

El *osteosarcoma parostal* es un osteosarcoma de bajo grado que se origina en la superficie del hueso, e invade la cavidad medular sólo en estadios tardíos<sup>58</sup>.

Los sinónimos de este tipo de tumor son: osteosarcoma yuxtacortical y osteosarcoma yuxtacortical

de bajo grado. El código ICD-O asignado de la OMS es el 9192/3<sup>16</sup>.

El osteosarcoma parostal es el tipo más común de osteosarcoma de la superficie del hueso. Representa alrededor del 4% de todos los osteosarcomas, y existe un ligero predominio femenino. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, ya que alrededor de 1/3 de estos osteosarcomas aparecen en la tercera década de la vida. Alrededor del 70% afecta a la superficie del fémur posterior distal. La tibia proximal y el húmero proximal también están relativamente relacionados. Los huesos planos son afectados de manera poco común<sup>58,63</sup>.

El pronóstico de este osteosarcoma es excelente, con una supervivencia global a los 5 años del 91%. La invasión medular y la atipia citológica moderada no predicen un peor pronóstico. Si la resección es incompleta, el tumor puede recidivar y desdiferenciarse. La presencia de dichas áreas desdiferenciadas se asocia a un pronóstico similar al del osteosarcoma convencional<sup>63</sup>.

---

#### 5.1.7. OSTEOSARCOMA DE SUPERFICIE DE ALTO GRADO

El *osteosarcoma de superficie de alto grado* es el menos frecuente de todos los osteosarcomas. Como su nombre indica, es un tumor agresivo que se origina en la cara externa de la cortical<sup>58</sup>.

Los sinónimos de este tipo de tumor son: osteosarcoma yuxtacortical y osteosarcoma superficial. El código ICD-O asignado de la OMS es el 9194/3<sup>16</sup>.

Comprende menos del 1% de todos los osteosarcomas, siendo la incidencia máxima en la segunda década y existiendo una ligera predilección por el sexo masculino. La distribución por edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es similar al osteosarcoma convencional, y la localización más habitual es el fémur, seguido del húmero y la tibia<sup>58</sup>.

Las radiografías simples suelen mostrar una lesión invasiva, con bordes mal definidos; en cuanto al pronóstico, y al igual que en el osteosarcoma convencional, la respuesta a la quimioterapia va a ser un factor determinante<sup>58</sup>.

---

#### 5.2. OSTEOSARCOMAS SECUNDARIOS

Los osteosarcomas secundarios son sarcomas formadores de hueso que se producen en los huesos afectados por anomalías preexistentes. Son infrecuentes en los pacientes jóvenes, pero constituyen cerca de la mitad de los osteosarcomas de los pacientes mayores de 50 años de edad<sup>58</sup>. Los factores que se asocian con mayor frecuencia a los osteosarcomas incluyen la enfermedad de Paget y los tratamientos previos con radioterapia.

### 5.2.1. ENFERMEDAD DE PAGET

El sinónimo de este tipo de tumor es: sarcoma de Paget. El código ICD-O asignado de la OMS es el 9184/3<sup>16</sup>.

### 5.2.2. RADIACIÓN

Los sinónimos de este tipo de tumor son: sarcoma postradiatorio y sarcoma inducido por radiación. El código ICD-O asignado de la OMS es el 9184/3<sup>16</sup>.

## 6. DIAGNÓSTICO

### 6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente en los pacientes afectados de un osteosarcoma de alto grado es el dolor progresivo. El dolor puede mejorar inicialmente mediante medidas conservadoras y modificaciones de la actividad, motivo por el que los pacientes suelen ser diagnosticados inicialmente de otras patologías músculo-esqueléticas. El dolor nocturno puede ser un factor importante para el diagnóstico; sin embargo, sólo el 25% de los pacientes lo presenta<sup>1</sup>.

Los pacientes con osteosarcomas de superficie de bajo grado pueden presentar una masa indolora secundaria a microfracturas producidas a raíz de la invasión progresiva de las células tumorales, por debilitamiento del hueso afectado. En el osteosarcoma central de bajo grado, la duración del dolor y/o inflamación de la región afectada, puede ser de muchos meses e incluso años de evolución<sup>58</sup>.

El tiempo medio desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico de la lesión es de 15 semanas, incluyendo 6 semanas por parte del paciente (tiempo medio desde la aparición de los primeros síntomas hasta la primera consulta) y 9 semanas por parte del médico (tiempo medio desde la primera consulta hasta el diagnóstico definitivo del tumor)<sup>64</sup>.

La aparición de fiebre, mal estado general u otros síntomas constitucionales no son típicos del osteosarcoma.

Los hallazgos en el examen físico pueden limitarse a una masa dolorosa. Otros hallazgos pueden incluir: disminución del balance articular de la articulación afectada, limitación de la función normal de la extremidad, edema, aumento de temperatura local y presencia de telangiectasias. Un aumento dramático repentino en el tamaño del tumor generalmente es atribuible a cambios secundarios como

la hemorragia intralesional. La fractura patológica ocurre en 5-10% de los pacientes<sup>58</sup>.

---

## 6.2. ALTERACIONES ANALÍTICAS

Los estudios de laboratorio pueden contribuir al diagnóstico, pero no existen parámetros específicos de este tumor. La velocidad de sedimentación globular (VSG), los niveles de proteína C reactiva (PCR), la fosfatasa alcalina (FA) y la lactato deshidrogenasa (LDH) pueden estar elevados. Se ha sugerido que la elevación pre-tratamiento de la FA, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, pudiera asociarse con un riesgo aumentado de recidiva<sup>65</sup>. La elevación de la LDH se relaciona con un peor pronóstico, pues presumiblemente es indicativa de un tumor con mayor agresividad biológica<sup>66</sup>.

---

## 6.3. RADIOLOGÍA SIMPLE

Aunque el aspecto radiológico de los osteosarcomas puede ser muy variable, las radiografías simples en dos proyecciones siguen siendo el método más fiable para el diagnóstico inicial. El hallazgo radiológico más frecuente es una lesión agresiva localizada en la metáfisis de los huesos largos. Aproximadamente el 10% son diafisarios, y menos del 1%, epifisarios. Aunque la lesión puede ser blástica o lítica, lo más habitual es que se presenten simultáneamente zonas de producción y de destrucción ósea. La lesión es bastante permeable y con bordes mal definidos. Si el tumor interrumpe la cortical, suele asociar una masa de partes blandas, y la reacción perióstica puede adoptar el aspecto del “triángulo de Codman”, de “sol naciente” o de “desflecado”<sup>58</sup> (Figura 2). Además, la radiología simple es útil para el diagnóstico de una fractura patológica (Figura 3).



**Figura 2:** Radiografía simple de un osteosarcoma femoral, en la que se objetiva la presencia de reacción perióstica en la cortical posterior e imagen en sol naciente.



**Figura 3:** Radiografía simple de fémur derecho, en la que se observa la presencia de una fractura patológica de la diáfisis femoral sobre un osteosarcoma subyacente.

En el paciente de edad avanzada, los hallazgos radiológicos como el mieloma múltiple o lesiones metastásicas, así como localizaciones y características radiológicas menos habituales, pueden conducir a un retraso en el diagnóstico y confirmación histológica del tumor y, como consecuencia, a un peor pronóstico<sup>11</sup>.

Las características radiográficas del *osteosarcoma central de bajo grado* son variables, pero suelen sugerir la posibilidad de malignidad en la mayoría de los casos. Tienden a ser grandes tumores intramedulares metafisarios, y la trabeculación y la esclerosis son hallazgos comunes que reflejan la naturaleza indolente de este tumor. La mayoría de los osteosarcomas centrales de bajo grado muestran una alteración cortical con o sin extensión a partes blandas<sup>58</sup>.

El *osteosarcoma telangiectásico* también tiene características propias, ya que la lesión muestra una destrucción ósea pura y lítica, sin una esclerosis ósea contigua. Suele asociarse a una extensión a tejidos blandos adyacentes. La metafisis suele ser la localización más afectada, motivo por el que la epífisis suele estar invadida por la extensión tumoral; como consecuencia, puede provocar un adelgazamiento o rotura de la cortical ósea y la aparición de reacción periosteal<sup>58</sup> (Figura 4).



**Figura 4:** Radiografía simple de húmero derecho, en la que se objetiva un osteosarcoma telangiectásico de húmero proximal, con fractura patológica asociada.

El *osteosarcoma perióstico* se origina en la superficie de un hueso. Presenta espículas calcificadas heterogéneas dispuestas perpendicularmente a la cortical. La lesión disminuye en densidad desde la base de la cortical a la superficie, donde el tumor tiene un margen de avance relativamente bien delimitado. La cortical suele aparecer engrosada, como resultado de la producción de una matriz fuertemente osificada. El triángulo de Codman suele estar presente en este tipo de osteosarcoma<sup>58</sup>.

En el *osteosarcoma parostal*, las radiografías muestran una masa altamente mineralizada unida a la cortical ósea, asociada a una base amplia (Figura 5). El tumor tiende a envolver el hueso afectado<sup>58</sup>.



**Figura 5:** Radiografía simple de fémur. Osteosarcoma parostal de fémur distal derecho.

En el *osteosarcoma superficial de alto grado*, el tumor se presenta como una masa superficial, parcialmente

mineralizada, que se extiende hacia los tejidos blandos. La cortical subyacente se destruye parcialmente, y el hueso nuevo perióstico está comúnmente presente en la periferia del tumor. La imagen de corte transversal puede mostrar una afectación medular mínima, pero el tumor suele estar relativamente bien circunscrito en su margen de tejido blando. El patrón de mineralización presente es variable, dependiendo de la cantidad de matriz ósea y condroide producida por el tumor<sup>58</sup>.

En el paciente con una enfermedad de Paget de base, el osteosarcoma puede presentarse como una lesión lítica, blástica o mixta<sup>23</sup>. Puede existir interrupción de la cortical y una masa de partes blandas asociada. Además, el hueso donde asiente el osteosarcoma mostrará las características radiológicas de la enfermedad de Paget<sup>58</sup>.

---

#### 6.4. RESONANCIA MAGNÉTICA

El papel de la resonancia magnética (RM) es fundamental en el diagnóstico del osteosarcoma. Permite evaluar el tamaño tumoral, la integridad de la cortical, la extensión al tejido blando adyacente y la relación con el paquete neurovascular.

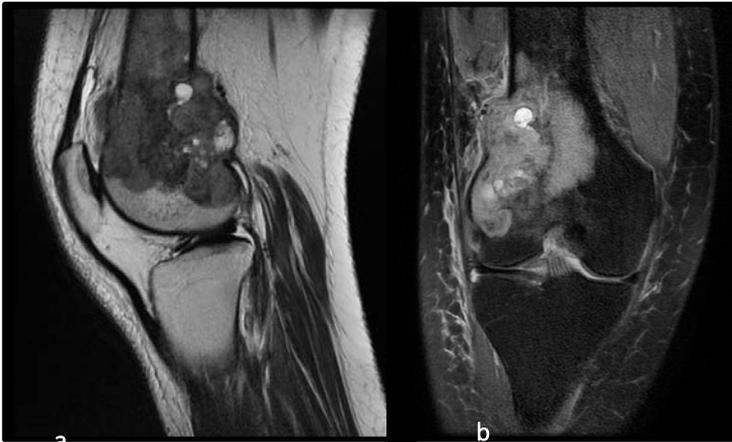
La RM es el mejor método para determinar la extensión del tumor en hueso y partes blandas, ya que permite definir las relaciones del tumor con las estructuras anatómicas y articulaciones vecinas.

La secuencia T1 de la RM es el tiempo de relajación longitudinal, determinado por el estudio de la proyección sobre el eje z. Los valores de T1 aumentan con el valor del campo magnético, siendo más largo en los líquidos que en los sólidos, y más corto en los tejidos grasos. Si el tejido está formado por agua o líquido, las pequeñas moléculas de agua tardan bastante tiempo en transferir su energía. Las secuencias T1 coronal y sagital se emplean para mostrar la extensión intramedular de la neoplasia.

La secuencia T2 de la RM es el tiempo de relajación transversas, ya que viene determinada por la proyección de la relajación sobre el plano x, y. Las secuencias axiales en T2 permiten visualizar mejor el componente de partes blandas.

La RM con contraste permite una visualización precisa de la relación del tumor con las estructuras adyacentes (nervios, vasos sanguíneos y músculos), convirtiéndola en una muy valiosa técnica para la estadificación y planificación quirúrgica (límites tumorales y márgenes de resección), y dado que no conlleva la exposición del paciente a la radiación ionizante, proporciona además una vía segura y precisa para el seguimiento de la respuesta al tratamiento quimioterápico (necrosis tumoral, disminución de la angiogénesis tumoral) y el diagnóstico de recidivas mediante estudios periódicos, aunque la presencia de prótesis metálicas o placas puede artefactar el detalle de la imagen de la RM<sup>67</sup>. Tras la administración de contraste de gadolinio, las imágenes del osteosarcoma se muestran hiperintensas en T1.

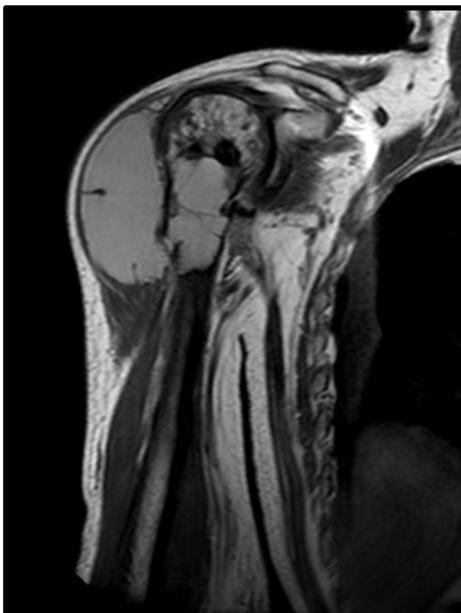
Las imágenes potenciadas en T1 presentan intensidades bajas o intermedias, y son de utilidad, junto a las secuencias STIR (*short tau inversión recovery*), para evaluar la extensión del tumor y la presencia de metástasis satélite (también denominadas: “skip” metástasis). Las imágenes potenciadas en T2 se objetivan hiperintensas, y son empleadas para evaluar la relación del tumor con los tumores blandos adyacentes<sup>67</sup> (Figura 6).



**Figura 6:** Resonancia magnética de rodilla derecha. Imágenes T1 (a) y T2 (b). Osteosarcoma de fémur derecho.

La RM es una exploración complementaria con elevada sensibilidad y poca especificidad para el estudio de la afectación intraarticular<sup>67</sup>.

Es importante conocer que en el osteosarcoma telangiectásico, una imagen en T1 muestra una intensidad de señal baja y heterogénea, y una imagen en T2 muestra una intensidad de señal alta con varios focos quísticos y un nivel de líquido-fluido con una extensión extraesquelética del tumor, similar al quiste óseo aneurismático<sup>58</sup> (Figura 7).

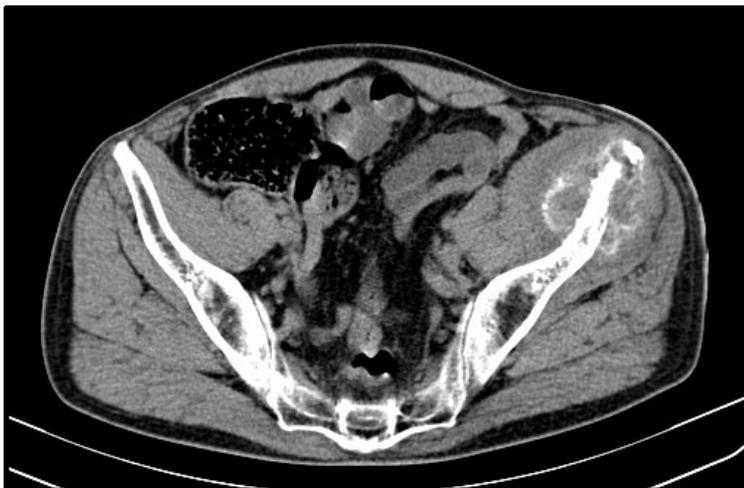


**Figura 7:** RM de hombro derecho. Osteosarcoma telangiectásico de húmero proximal derecho, que muestra cavidades características del tumor en la cavidad medular del húmero proximal, con adelgazamiento de la cortical ósea y masa de partes blandas adyacente.

La angiorresonancia magnética es otra exploración complementaria que permite determinar la infiltración de vasos cercanos<sup>67</sup>.

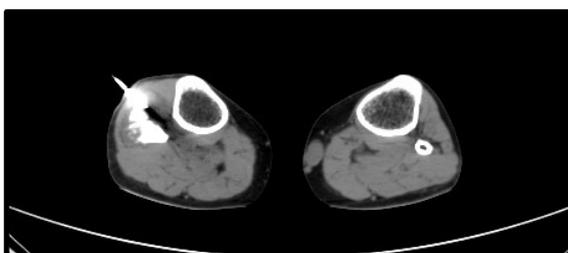
## 6.5. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada (TC) es útil para la detección de metástasis, definir el estadiaje del osteosarcoma, así como la planificación terapéutica del tumor (Figura 8).



**Figura 8:** TC de pelvis. Osteosarcoma ilíaco izquierdo, con reacción perióstica y masa de partes blandas asociada.

La TC puede emplearse como guía en la realización de biopsias percutáneas (Figura 9).



**Figura 9:** TC de fémur derecho. Biopsia percutánea realizada bajo control con TC.

En el momento del diagnóstico inicial del tumor, es importante disponer de una TC pulmonar para la detección de diseminación a ese nivel.

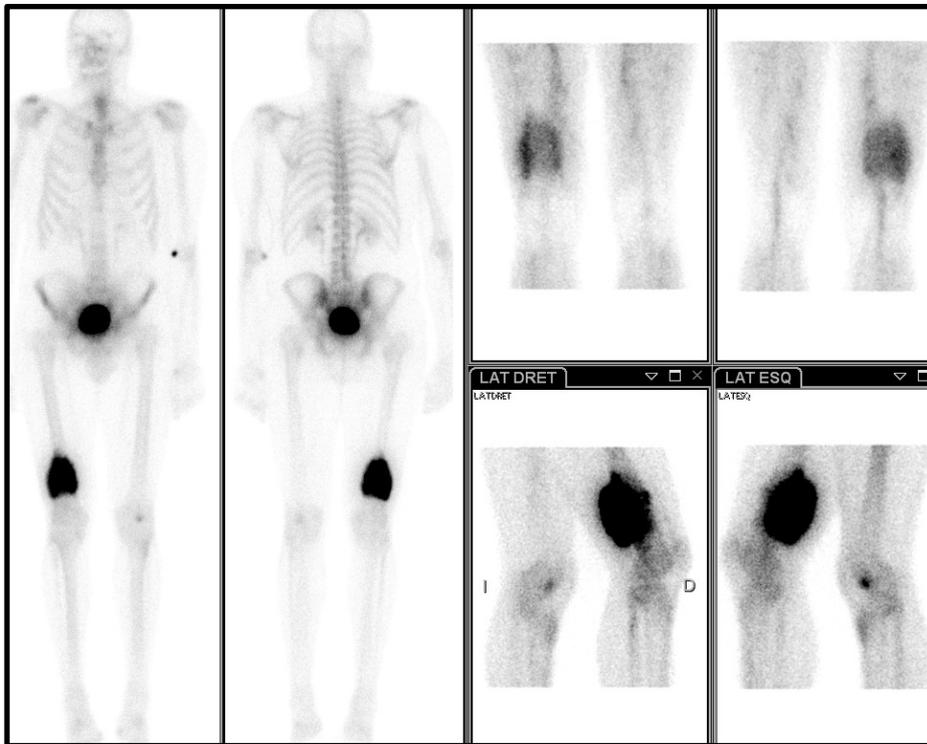
La TC puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial del osteosarcoma de diversas patologías, entre ellas, la miositis osificante, que va a presentar una madurez de la lesión a nivel periférico, a

diferencia de la osificación que presenta el osteosarcoma parosteal a nivel central<sup>58</sup>.

## 6.6. OTROS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE IMAGEN

La **gammagrafía ósea** (GGO) es útil para el diagnóstico de metástasis esqueléticas, siendo las radiografías y TC torácicas esenciales para descartar la presencia de metástasis pulmonares (las más frecuentes). Dichas pruebas, deben realizarse previamente a la biopsia<sup>68</sup> (Figura 10).

La GGO con radionúclidos puede proporcionar información sobre la presencia de metástasis satélite, multicentricidad y enfermedad sistémica<sup>68</sup> (Figura 11). Es útil para determinar la respuesta a la quimioterapia y la detección de recidiva, sobretodo los casos que utilicen Talio 201.



**Figura 10:** GGO en la que se objetiva un aumento de captación de contraste en la metafisis del fémur distal derecha, secundaria a la presencia de un osteosarcoma localizado a dicho nivel. No existe afectación ósea a otros niveles sugestiva de diseminación tumoral.



**Figura 11:** GGO que muestra un aumento de captación de contraste en múltiples localizaciones del organismo en paciente intervenida tras una desarticulación escápulo-humeral por un osteosarcoma de húmero proximal derecho.

La **arteriografía** aporta información acerca de las características vasculares del tumor y la respuesta tumoral a la terapia preoperatoria. El osteosarcoma es una lesión hipervascular y, por tanto, el objetivo tras finalizar la quimioterapia preoperatoria es visualizar una disminución o eliminación de la neovascularización tumoral.

La **tomografía de emisión de positrones (PET)** asociada a 2-(F-18)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) y combinada con técnicas de TC (FDG-PET/CT o SPECT/CT) es útil para evaluar la actividad tumoral, la eficacia del tratamiento y la aparición de recidivas. Son técnicas de estudio de actividad metabólica, combinada o no, con técnicas de imagen como la TC. Es una técnica de imagen empleada en la estadificación inicial de sarcomas óseos y de tejidos blandos. Informes recientes en la literatura han demostrado la utilidad de las exploraciones PET en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia en pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing. El PET asociado a la sustancia radioactiva <sup>18</sup>F-fluoromisonidazol permite identificar el componente hipóxico en los cordomas residuales antes de la radioterapia; este enfoque está siendo evaluado en ensayos clínicos, y sería útil para identificar tumores con bajos niveles de oxígeno que son más resistentes a la radioterapia<sup>69</sup>.

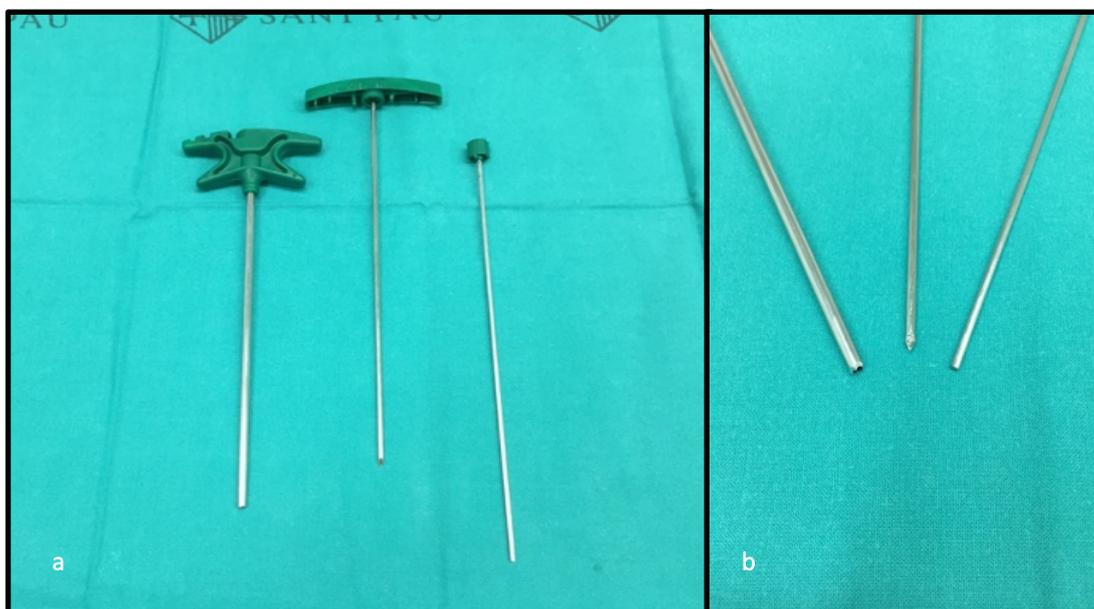
---

## 6.7. BIOPSIA

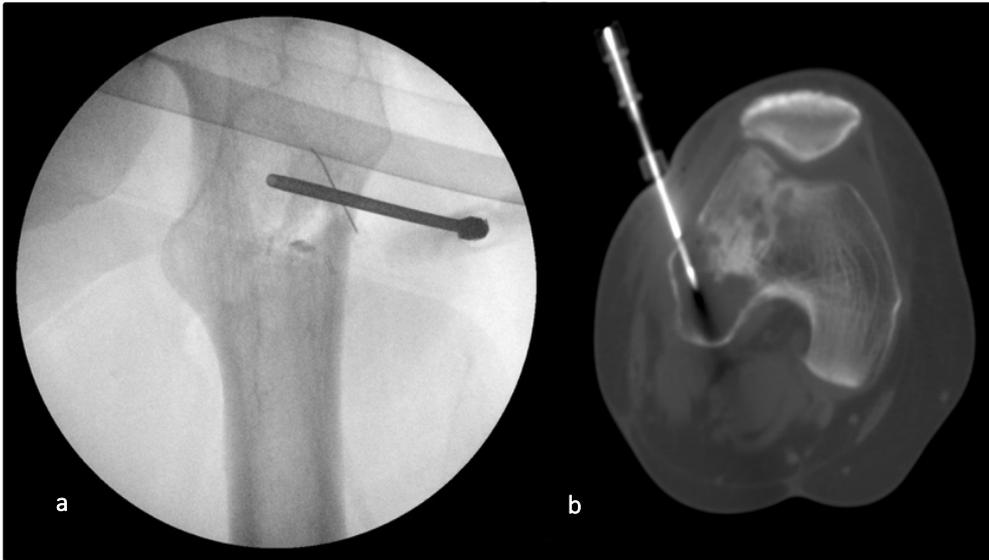
La realización de una biopsia y el estudio de las muestras obtenidas por parte de Anatomía Patológica son esenciales en el diagnóstico definitivo del osteosarcoma. Los hallazgos obtenidos tras el estudio de la biopsia deben ser correlacionados con la historia clínica del paciente y las exploraciones complementarias realizadas. El diagnóstico y tratamiento del osteosarcoma son una tarea

multidisciplinar en el que colaboran radiólogos, patólogos, oncólogos y cirujanos<sup>70</sup>.

La técnica de elección en la actualidad para realizar una biopsia es la cerrada o percutánea. Permite la obtención de suficiente tejido para poder realizar el estudio histológico de la lesión, mediante un acceso mínimamente invasivo, e interfiriendo discretamente en el tratamiento quirúrgico del tumor<sup>70,71</sup>. El sistema más empleado es la trefina, que permite la obtención de material óseo tumoral de 0.1 a 0.5 cm de diámetro (Figura 12). Es recomendable que el cirujano o radiólogo intervencionista que realice la biopsia emplee una prueba complementaria (radioescopia o TC) para poder afinar con mayor precisión el lugar de obtención de la muestra (Figura 13). La técnica percutánea permite obtener un diagnóstico histológico en el 80-90% de los casos en un primer intento, llegando al 99% en el segundo intento<sup>71</sup>.



**Figura 12:** Biopsia ósea percutánea tipo trefina. a) A la izquierda, trocar canulado; en medio, punzón para permitir la introducción en la primera cortical del hueso afectado, y a la derecha, varilla introducciona en el trocar canulado que permite la extracción del material obtenido en la biopsia. b) Imagen detallada del extremo distal de cada uno de los instrumentos de la biopsia trefina. Gracias a este sistema, es posible obtener una muestra en forma de cilindro, respetando la arquitectura tisular del tejido.



**Figura 13:** Biopsia ósea percutánea de una tumoración localizada en la metáfisis femoral proximal izquierda, bajo control por radioescopia (a), y de cóndilo femoral externo de rodilla mediante TC (b).

Las técnicas abiertas se reservan para los casos donde la técnica percutánea no es concluyente<sup>5</sup>. Es interesante que la punción se realice sobre zonas de amplia celularidad, evitando regiones hemorrágicas, necróticas o quísticas. La incisión de la biopsia incisional debe realizarse con previsión de la vía de acceso futura definitiva del tumor, ya que la cicatriz quedará incluida en la incisión definitiva y puede condicionarla. La biopsia escisional se reserva para tumores de pequeño tamaño (<2cm).

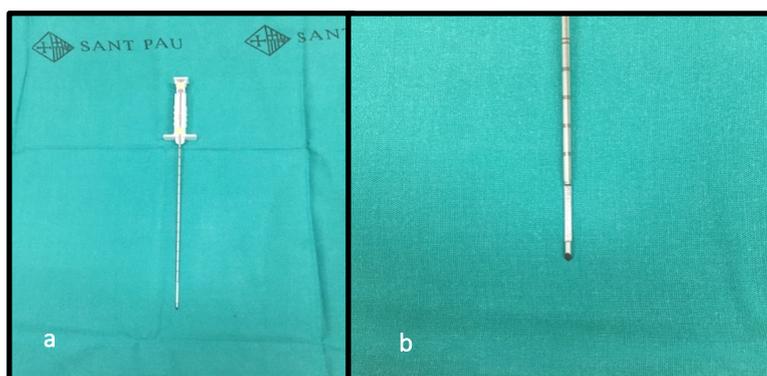
Mankin describe un 18% de errores en el diagnóstico de tumores óseos biopsiados, siendo el 82% del mismo, biopsias realizadas en centros no especializados en cirugía ortopédica oncológica<sup>72</sup>. En una revisión posterior, describe una incidencia de problemas significativos en el manejo terapéutico del paciente secundario al empleo de técnicas inapropiadas de biopsia del 17%. La realización inadecuada de la biopsia supuso un factor negativo para el pronóstico del 8.5%, suponiendo la amputación del miembro en un 4% de los casos<sup>72</sup>.

Grupos de estudio específicos como la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) recomiendan que uno de los miembros del equipo multidisciplinar responsable del tratamiento definitivo sea el encargado de realizar la biopsia, de forma percutánea o abierta. La tendencia actual en la realización de biopsia en centros especializados está aumentando, con el objetivo de minimizar complicaciones.

Los errores de diagnóstico y, por consiguiente, el inadecuado tratamiento, ocurren con el doble de frecuencia cuando la biopsia está realizada en un centro comunitario respecto a un centro ortopédico oncológico<sup>72</sup>.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) y el estudio citológico, acompañados de técnicas de estudio genético, son la técnica de elección para algunos autores. Sin embargo, la gran mayoría de autores consideran que la obtención de muestras histológicas completas y el estudio de la estructura histológica es esencial para el diagnóstico definitivo del tumor<sup>70</sup>.

En ocasiones es recomendable la obtención de muestra de la masa de partes blandas adyacente al osteosarcoma, además de la ósea. El sistema empleado es un sistema en guillotina (Trucut®), mediante el cual es posible obtener muestras de varios milímetros de longitud (Figura 14). El instrumento se introduce en la masa de partes blandas, se abre y cierra dentro de la tumoración y se extrae el cilindro de material obtenido. Presenta un extremo en guillotina que permite realizar la sección del tumor y obtención de la muestra.



**Figura 14:** a) Sistema de biopsia Trucut®. b) Detalle del extremo en guillotina.

Una vez obtenida la muestra de biopsia, es importante realizar el envío de parte de la muestra a Microbiología, para poder descartar un proceso infeccioso como diagnóstico diferencial del tumor<sup>72</sup>.

Una vez se haya completado el estudio histológico de la muestra, por parte de Anatomía Patológica, se debe emitir un informe donde figure el tipo y grado histológico del tumor, según la clasificación de la OMS<sup>16</sup>.

## 7. HISTOLOGÍA Y GENÉTICA

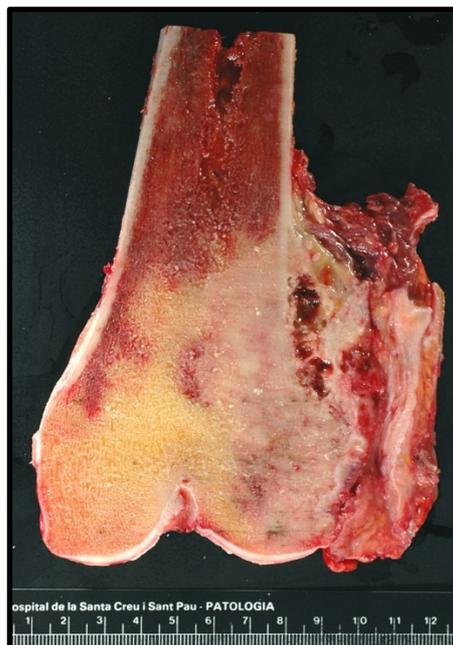
El papel de la Anatomía Patológica ha sido fundamental en el desarrollo y aplicación de los avances en el campo de la inmunohistoquímica, la patología ultraestructural, molecular y genética.

## 7.1. VARIANTES HISTOLÓGICAS DE OSTEOSARCOMA

### 7.1.1. OSTEOSARCOMA CONVENCIONAL

#### Macroscopia

El osteosarcoma es un tumor carnososo, duro, grande y centrado en la metáfisis del hueso donde asienta. Suele transgredir la cortical y asociarse a una masa de partes blandas (Figura 15)<sup>58</sup>.



**Figura 15:** Imagen macroscópica de una sección coronal de fémur distal, donde se objetiva la presencia de un osteosarcoma con adelgazamiento de la cortical y masa de partes blandas adyacente. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

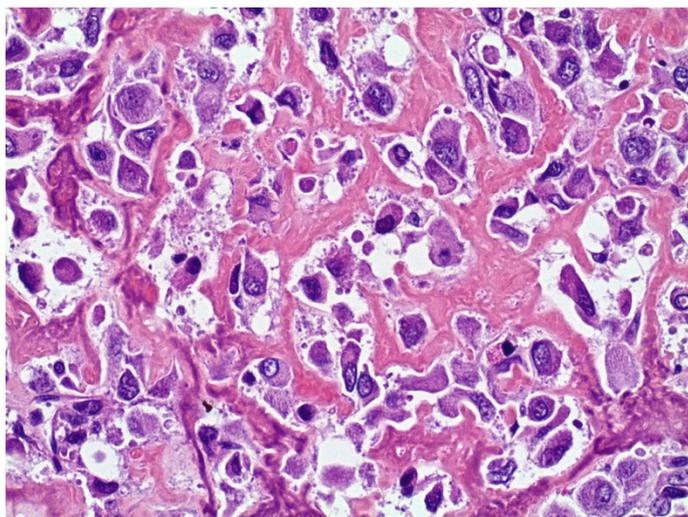
Algunos osteosarcomas osteoblásticos pueden aparecer con una coloración grisácea, y de consistencia granular, mientras que otros son más densos, escleróticos y de coloración amarillenta. Los osteosarcomas condroblásticos tienden a ser blanquecinos, y se calcifican de forma variable<sup>58</sup>.

## Microscopia

El osteosarcoma convencional contiene un tejido sarcomatoso altamente maligno, donde las células producen directamente hueso neoplásico o sustancia osteoide, sin interposición de osteoblastos normales<sup>58</sup>.

Tiende a ser un tumor altamente anaplásico y pleomórfico, en el que las células tumorales pueden ser: epitelioides, plasmacitoides, fusiformes, ovoides, pequeñas y redondas, células claras, células gigantes mono o multinucleadas o células fusiformes. La mayoría de los casos son mezclas complejas de dos o más tipos celulares<sup>73</sup>.

El osteoide es un material intercelular amorfo, denso y rosado. Debe distinguirse de otros materiales extracelulares eosinofílicos, como la fibrina y el amiloide. El colágeno no óseo tiende a ser lineal, fibrilar y comprime entre las células neoplásicas; sin embargo, el osteoide es curvilíneo con pequeñas protuberancias, arborización y formación de lagunas. El grosor del osteoide es muy variable<sup>73</sup> (Figura 16).



**Figura 16:** Imagen microscópica de un osteosarcoma. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

En las áreas escasamente osteogénicas, el tejido suele ser muy celular, y la malignidad, reflejada por la presencia de grandes células pleomórficas y dismétricas, resulta más evidente. Entre estas células, se observan depósitos de osteoide y de material óseo, que presenta una distribución anárquica, y nunca se asemeja al hueso normal<sup>73</sup>.

Los vasos sanguíneos suelen estar presentes en las zonas de gran celularidad, que son irregulares y a menudo carecen de paredes claramente definidas; se hallan directamente rodeados por células

neoplásicas y en ocasiones forman huecos cavernosos. Las áreas osteoblásticas suelen entremezclarse con la presencia variable de elementos fibrosarcomatosos o condrosarcomatosos, donde una producción mínima de osteoide o hueso maligno resulta suficiente para establecer el diagnóstico de osteosarcoma<sup>73</sup>.

El osteosarcoma convencional también puede producir cantidades variables de cartílago y/o tejido fibroso, motivo por el que diversos autores subdividen este tumor en términos de la matriz predominante: osteoblástico (matriz ósea compacta), condroblástico (matriz de apariencia cartilaginosa) y fibroblástico (matriz de células fusiformes)<sup>58</sup>.

### **Inmunofenotipo**

La ausencia de evidencia reproducible de hallazgos específicos en el osteosarcoma minimiza el uso de la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica. Su principal utilidad radica en realizar un diagnóstico diferencial de otras tumoraciones, como el carcinoma sarcomatoide metastásico y el sarcoma sinovial<sup>68</sup>.

El osteosarcoma puede ser inmunorreactivo para la citoqueratina y a los anticuerpos contra la actina del músculo liso.

En ocasiones, la osteocalcina y la osteonectina son empleadas para resaltar el osteoide. La osteocalcina es una proteína de matriz dependiente de vitamina K, que contiene ácido  $\alpha$ -carboxiglutámico e inhibe la precipitación de sal de calcio, mostrando una gran afinidad por la hidroxiapatita, e inhibiendo el crecimiento de los cristales al retrasar la nucleación y limitar la formación de hueso. La osteonectina o BM40 es una proteína secreta de unión al calcio, involucrada en el desarrollo óseo que demuestra la afinidad por la hidroxiapatita y el colágeno. La osteonectina muestra un efecto neutralizador sobre la adhesión inducida por vitronectina, y está implicada en la reducción de la adhesividad de las células tumorales, lo que aumenta sus propiedades invasivas. La osteonectina también puede inhibir la proliferación de células endoteliales y fibroblastos<sup>73</sup>.

### **Citogenética**

La mayoría de los osteosarcomas contiene aberraciones cromosómicas clónicas. Éstas son complejas, y comprenden una gran cantidad de alteraciones numéricas y estructurales. El número de cromosoma modal es muy variable. Múltiples clones son comunes y pueden estar relacionados. Se ha descrito que el patrón de ploidía diploide por citofluorometría de ADN es un signo pronóstico deficiente<sup>58</sup>.

Aunque no se ha asignado una translocación específica ni ninguna otra alteración estructural diagnósticamente consecuente al osteosarcoma convencional, la participación de ciertas regiones

cromosómicas es recurrente. Las regiones cromosómicas 1p11-13, 1q11-12, 1q21-22, 11p14-15, 14p11-13, 15p11-13, 17p y 19q13 son las más frecuentemente afectadas por cambios estructurales, y los desequilibrios más comunes son +1, -6q, -9, -10, -13 y -17. El análisis comparativo de hibridación genómica revela que las regiones cromosómicas 3q26, 4q12-13, 5p13-14, 7q31-32, 8q21-23, 12q12-13, 12q14-15 y 17p11-12 son halladas en algunos osteosarcomas. La ganancia de 8q23 se observa en el 50% de los tumores, y se asocia a mal pronóstico<sup>58</sup>.

El número de copias incrementado del gen MYC localizado en 8q24 se detectó mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) en el 44% de los casos<sup>58</sup>.

### **Genética molecular**

Las amplificaciones en 1q21-23, 12q13-15 y en 17p son hallazgos frecuentes en el osteosarcoma convencional.

En osteosarcomas de alto grado se ha amplificado la CDK4, sola o junto la MDM2, y en casos de recidiva y diseminación tumoral, se ha detectado la sobreexpresión de MYC, FOS y catepsina L<sup>58</sup>.

### **Susceptibilidad genética**

Los pacientes con retinoblastoma hereditario (RB) tienen un alto riesgo de desarrollo de osteosarcoma. Es probable que el RB muestre una pérdida de heterocigosidad en 13q y alteraciones del gen supresor tumoral RB1. Se ha objetivado que la frecuencia de las alteraciones de RB1 varía entre 30-40%, y el pronóstico para los pacientes con alteraciones de RB1 es peor<sup>58</sup>.

Los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni y una mutación en la línea germinal TP53 tienen un mayor riesgo de desarrollar una serie de tumores, incluido el osteosarcoma. Se ha objetivado una pérdida de heterocigosidad en las mutaciones 17p y TP53 en el 35% de los tumores<sup>58</sup>.

Perbal demostró que la alta expresión de CCN3, miembros de una familia de proteínas ricas en cisteína que surgen como reguladores multifuncionales, controla diversos procesos celulares y desempeñan papeles importantes en el desarrollo vascular y esquelético, y se correlacionó significativamente con un peor pronóstico del osteosarcoma<sup>74</sup>.

Bcl-2 y Livin, un inhibidor del miembro de la familia de la proteína de apoptosis, se expresan altamente en células del osteosarcoma y podrían ser un marcador pronóstico útil en el osteosarcoma<sup>75</sup>.

Además, se ha demostrado que la proteólisis dependiente de ubiquitina/proteosoma de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a insulina nuclear contribuye a evitar la apoptosis en células de osteosarcoma. Los estudios clínicos se centran en el progreso para evaluar la posibilidad de

interacción con la historia natural del osteosarcoma que actúa sobre esta proteólisis ubiquitina/proteasa<sup>76</sup>.

### 7.1.2. OSTEOSARCOMA CENTRAL DE BAJO GRADO

#### **Macroscopia**

El osteosarcoma central de bajo grado es un tumor grisáceo con una textura firme y arenosa, que se origina dentro de la cavidad medular. Se asocia a una destrucción de la cortical y puede acompañarse de una masa de partes blandas adyacente<sup>58</sup>.

#### **Microscopia**

El tumor se compone de un estroma formado por trabéculas óseas con interposición de áreas fibroblásticas, formadas directamente por las células tumorales, y que presentan a su vez un bajo grado de malignidad. Las trabéculas son frecuentemente maduras, y se disponen en una arquitectura ordenada<sup>58</sup>.

Se han notificado células gigantes multinucleadas benignas hasta en el 36% de los osteosarcomas centrales de bajo grado. En el 15-20% de los casos se produce progresión a sarcoma de células fusiformes de alto grado, más comúnmente en el momento de la recurrencia del tumor<sup>58</sup>.

En ocasiones, debido al aspecto de baja malignidad de las células, es complejo establecer el diagnóstico del osteosarcoma, motivo por el que los aspectos clínicos y radiológicos serán determinantes para contribuir al diagnóstico definitivo del tumor<sup>73</sup>.

### 7.1.3. OSTEOSARCOMA TELANGIECTÁSICO

#### **Macroscopia**

El osteosarcoma telangiectásico está formado por grandes cavidades llenas de sangre y delimitadas por septos delgados. Muestra una arquitectura quística dominante en el espacio medular, que se llena de forma incompleta de contenido hemático (Figura 17). No hay formación ósea tumoral carnosa o esclerótica. Puede acompañarse de una erosión cortical irregular extensa y/o la interrupción completa de la continuidad cortical con la masa de tejido blando adyacente<sup>73</sup>.

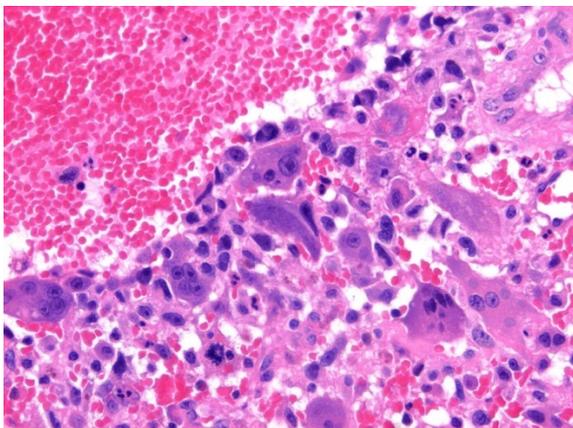


**Figura 17:** Imagen macroscópica de una sección sagital de rodilla, donde se objetiva un osteosarcoma telangiectásico con fractura patológica asociada y la presencia de una “skip” metástasis en la cara posterior del cóndilo femoral. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

### Microscopia

Los septos están constituidos por tejido conectivo, células multinucleadas y células gigantes. La lesión puede asemejarse a un quiste óseo aneurismático; sin embargo, a nivel microscópico, la malignidad se hace claramente patente<sup>58</sup>.

En el caso del osteosarcoma telangiectásico, las células son pleomórficas, atípicas e hiper cromáticas. Es frecuente objetivar mitosis atípicas y células incongruentes o bizarras. Las cavidades carecen de pared verdadera, y se rodean de tabiques formados de células malignas<sup>73</sup>. Sin embargo, en el quiste óseo aneurismático, las células de los tabiques son benignas. Algunos de los tumores son más sólidos y tienen espacios quísticos más pequeños. Las secciones tomadas en los bordes de las lesiones muestran la permeación del tumor entre las trabéculas óseas preexistentes<sup>73</sup> (Figura 18).



**Figura 18:** Imagen microscópica de un osteosarcoma telangiectásico. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

## **Genética molecular**

Las mutaciones en los genes TP53 y RAS, LOH en los loci TP53, CDKN2A y RB1, y la amplificación de los genes MDM2 y MYC son infrecuentes en los osteosarcomas telangiectásicos<sup>58</sup>.

### 7.1.4. OSTEOSARCOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

#### **Macroscopia**

El osteosarcoma de células pequeñas es similar al osteosarcoma convencional<sup>58</sup>.

#### **Microscopia**

El diagnóstico histológico debe establecerse cuando la población celular se compone casi exclusivamente de pequeñas células redondas que producen sustancia osteoide. Los tumores se clasifican de acuerdo con el patrón celular predominante: tipo de célula redonda o tipo de célula fusiforme corta. Cuando la producción es abundante, no se plantean dificultades en el diagnóstico diferencial con otros tumores óseos de células pequeñas (Sarcoma de Ewing, linfomas o tumores neuroectodérmicos primarios); sin embargo, cuando la producción de osteoide es escasa, el diagnóstico de la lesión puede resultar complicado<sup>77</sup>.

Las células pequeñas del osteosarcoma son más grandes y pleomórficas que las que caracterizan el Sarcoma de Ewing; además poseen mayor hipercromicidad nuclear, así como nucleolos más evidentes, figuras mitóticas abundantes y un retículo grande, dato demostrable mediante impregnación argéntica<sup>78</sup>.

El citoplasma está pobremente diferenciado y contiene microfilamentos, ribosomas, y mitocondrias en cantidades variables. El glucógeno está presente en el 30% de los casos. Estos hallazgos también pueden objetivarse en las lesiones condroides, pero nunca en el grupo de tumores del sarcoma de Ewing/ tumores neuroectodérmicos primarios<sup>58</sup>.

## **Genética molecular**

No existe un inmunofenotipo específico para el osteosarcoma de células pequeñas. Las células tumorales pueden ser positivas para CD99, vimentina, osteocalcina, osteonectina, actina específica de músculo liso, Leu-7 y KP1. La translocación 11:22 de la familia de tumores Ewing no se objetiva en esta neoplasia<sup>58</sup>.

### 7.1.5. OSTEOSARCOMA PERIOSTAL

#### **Macroscopia**

El tumor aparece en la superficie ósea y puede involucrar toda la circunferencia. Existe un patrón espiculado perpendicular a la cortical ósea, con las espículas más largas situadas en el centro de la lesión, que van estrechándose gradualmente desde el centro hacia la periferia en todas las direcciones. Suele objetivarse una masa sólida osificada adyacente a la cortical del hueso, mientras que la periferia tiende a estar descalcificada o mínimamente calcificada. Parte del tumor generalmente suele presentar un aspecto brillante y grisáceo, típico del cartílago. El tumor suele estar bien delimitado gracias a una cápsula o pseudocápsula, secundaria a un engrosamiento del periostio<sup>73</sup> (Figura 19).



**Figura 19:** Imagen macroscópica de una sección axial de peroné, donde se objetiva una tumoración que involucra prácticamente toda su circunferencia, compatible con un osteosarcoma periostal. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

### Microscopia

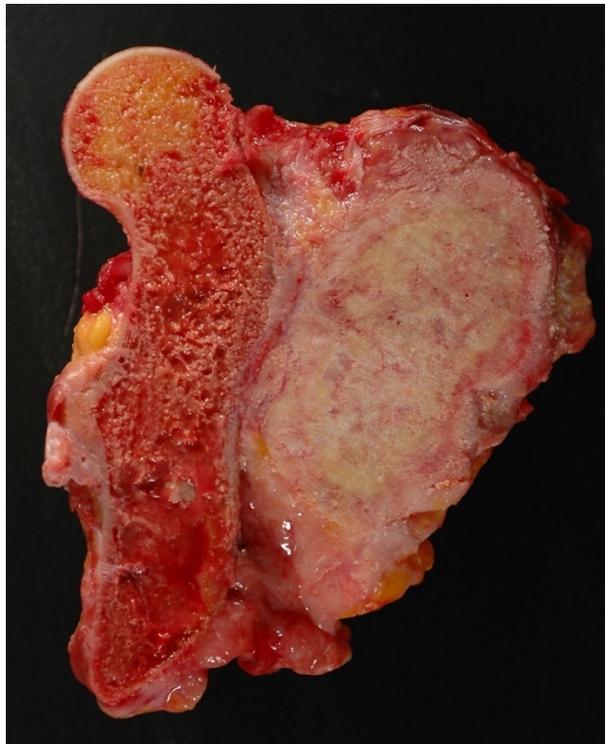
Histológicamente, el osteosarcoma perióstico tiene la apariencia de un osteosarcoma condroblástico moderadamente diferenciado. Existen áreas de matriz condroide y osteoide; por lo tanto, aparece como una estructura mixta, con grandes lóbulos condroblásticos rodeados por células mesenquimales más indiferenciadas, siendo más diferenciadas hacia el centro del tumor. El grado de malignidad es menor que en el osteosarcoma convencional<sup>73</sup>, teniendo en cuenta que el componente cartilaginoso puede mostrar diversos grados de atipia citológica.

La espícula ósea está formada por núcleos vasculares alargados, rodeados por una matriz calcificada, ósea o cartilaginosa, que a su vez puede estar rodeada por un crecimiento cartilaginoso no calcificado. La periferia del tumor generalmente no muestra calcificación y se compone de fascículos de células fusiformes<sup>58</sup>.

#### 7.1.6. OSTEOSARCOMA PAROSTAL

##### Macroscopia

El osteosarcoma parostal se trata de una masa lobulada dura unida a la cortical subyacente, y suele invadir la médula ósea en el 25% de los casos. En ocasiones, puede objetivarse una fina capa de cartílago que recubre la superficie, simulando un osteocondroma (Figura 20). En el caso en el que se observen áreas suaves y carnosas, debemos sospechar desdiferenciación del tumor<sup>58</sup>.



**Figura 20:** Imagen macroscópica de una sección coronal de húmero, donde aparece un tumor unido a la cortical, que respeta la cavidad medular del hueso, y corresponde a un osteosarcoma parostal. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

##### Microscopia

El patrón histológico es muy similar al del osteosarcoma central de bajo grado, objetivando un estroma de colágeno y células en huso de bajo grado de malignidad, conteniendo trabéculas óseas aparentemente benignas y dispuestas de forma paralela. El grado de malignidad debe ser evaluado partiendo de los rasgos del componente fibrosarcomatoso. Es posible encontrar áreas más desdiferenciadas en la periferia de la lesión, así como zonas condroblásticas de bajo grado o casi benignas. Si este patrón histológico se combina con el aspecto radiológico característico de este tumor, resulta sencillo establecer el diagnóstico correcto<sup>73</sup>.

Alrededor del 50% de los osteosarcomas parostales muestran diferenciación cartilaginosa; cuando esté presente, el capuchón del cartílago es levemente hiper celular y las células muestran atipia citológica leve y carece de la disposición "columnar" que se observa en los osteocondromas. Sin embargo, sí que hay una osificación encondral similar a la que se objetiva en el osteocondroma, pero asociada a una proliferación de células fusiformes entre las trabéculas óseas<sup>58</sup>.

Alrededor del 15% de los tumores desarrollan un sarcoma de células fusiformes de alto grado (desdiferenciación). Esto puede ser en el momento del diagnóstico inicial o bien, en la recidiva, que es lo más común. Las áreas de desdiferenciación pueden ser de osteosarcoma, fibrosarcoma o histiocitoma fibroso maligno<sup>58</sup>.

### **Genética molecular**

Se ha demostrado que los genes SAS, CDK4 y MDM2 se coamplifican y se sobreexpresan en una gran proporción de casos de osteosarcoma parostal, y la incidencia de las amplificaciones de estos genes en osteosarcomas convencionales de alto grado es menor<sup>58</sup>.

## **7.1.7. OSTEOSARCOMA DE SUPERFICIE DE ALTO GRADO**

### **Macroscopia**

El tumor está situado en la superficie del hueso afectado, y comúnmente erosiona el hueso cortical subyacente. Los tumores varían en consistencia dependiendo de si son predominantemente osteoblásticos, condroblásticos o fibroblásticos. La superficie del tumor suele ser multilobulada, y la coloración varía según la cantidad de matriz condroide, la hemorragia y la necrosis presentes<sup>73</sup>.

### **Microscopia**

A nivel histológico, estos tumores muestran el mismo espectro de características observadas en el osteosarcoma convencional. Predominan las regiones de diferenciación osteoblástica, condroblástica o fibroblástica<sup>73</sup>.

El patrón de producción de osteoide y la atipia citológica de alto grado evidente en el osteosarcoma superficial de alto grado ayudan a diferenciarlo del osteosarcoma parostal; además, a diferencia del osteosarcoma parostal, hay compromiso medular y no se identifican regiones de bajo grado.

En cuanto al diagnóstico diferencial con el osteosarcoma perióstico, el osteosarcoma superficial de alto grado muestra una atipia citológica mayor y regiones más grandes de células fusiformes. Sin embargo, se asemejan en que ambos muestran una diferenciación condroblástica predominante<sup>58</sup>.

### **Inmunofenotipo**

Similar al osteosarcoma convencional<sup>58</sup>.

#### **7.1.8. OSTEOSARCOMA MULTICÉNTRICO**

Ésta es una variante excepcionalmente rara, representando menos del 1% de todos los osteosarcomas. Existen múltiples lesiones óseas desde la presentación, con una distribución altamente difusa e incluyendo aquellas localizaciones en las cuales rara vez aparece el osteosarcoma clásico (columna, huesos planos, muñeca, tobillo, y huesos de manos y pies).

El pronóstico es negativo en la mayoría de los casos, produciéndose normalmente el fallecimiento del paciente en el plazo de un año tras el diagnóstico. La histología resulta similar a la del osteosarcoma osteoblástico clásico<sup>73</sup>.

#### **7.1.9. OSTEOSARCOMA SECUNDARIO**

El osteosarcoma secundario se trata del tumor que histológicamente es similar al osteosarcoma clásico y se desarrolla sobre un hueso previamente irradiado, sobre lesiones tumorales preexistentes o condiciones tumorales previas (hueso pagético, infarto óseo, etc). El patrón histológico no muestra diferencias con respecto al osteosarcoma clásico<sup>73</sup>.

En cuanto al osteosarcoma secundario a Paget, la apariencia macroscópica es variable y refleja los patrones observados en el osteosarcoma convencional. El hueso no neoplásico muestra trabéculas óseas engrosadas y engrosamiento cortical. A nivel histológico, la mayoría son osteosarcomas osteoblásticos o fibroblásticos. Existe una predisposición genética a padecer la enfermedad de Paget, relacionada con una región del brazo cromosómico 18q<sup>58</sup>.

En el osteosarcoma postradiación pueden hallarse cambios histológicos secundarios a la osteítis por radiación. Los pacientes afectados de este tipo de osteosarcoma exhiben una predisposición genética relacionada con una región del brazo cromosómico 3p<sup>58</sup>.

## 7.2. NECROSIS TUMORAL

La evaluación histológica de la necrosis secundaria al tratamiento farmacológico de la quimioterapia neoadyuvante efectuada se ha convertido en uno de los parámetros más importantes en el manejo terapéutico del osteosarcoma, debido a la correlación que existe entre la necrosis observada y el pronóstico de la enfermedad. Esta evaluación requiere el estudio histológico minucioso de la pieza tumoral tras su resección, consistente en la preparación de una sección del tumor a lo largo de su eje mayor, y otra sección a lo largo del eje transversal. Estas secciones deben ser fotografiadas y divididas sucesivamente en bloques numerados, para su posterior tinción con hematoxilina-eosina, y poder elaborar el mapa del tumor<sup>58</sup>. El grado de necrosis tumoral se expresa mediante el porcentaje de tumor viable, con respecto a la masa tumoral global. Esta evaluación es posible gracias a que el osteosarcoma produce sustancia osteoide intercelular, la cual permanece tras una necrosis celular completa. En la necrosis tumoral, se objetiva tejido osteoide de color rosado sin la presencia de células tumorales, o bien, la sombra residual de las mismas. Las células tumorales son azuladas y contienen un núcleo azul oscuro, tras la tinción.

Gracias a la introducción de la quimioterapia neoadyuvante, la agresividad local se reduce, objetivando una reacción del tejido circundante y disminución de la infiltración de los tejidos adyacentes. De hecho, estudios llevados a cabo en el Instituto Rizzoli han demostrado que el porcentaje de recurrencias locales se relaciona no sólo con los márgenes quirúrgicos, sino también con la necrosis tumoral<sup>73</sup>.

Los marcadores inmunohistoquímicos son la expresión proteica de las modificaciones en el ADN de las células tumorales, es decir, de las características genéticas. El estudio de las alteraciones en la cadena de ADN es determinante para el diagnóstico histológico y nos ayuda a entender la oncogénesis<sup>73</sup>.

## 8. ESTADIAJE

Para determinar el pronóstico y el tratamiento individualizado para cada paciente, el estadiaje del osteosarcoma es fundamental. Consiste en definir las características locales del tumor, la capacidad de diseminación a otros tejidos y la actitud terapéutica a seguir<sup>79</sup>.

Los sistemas de estadiaje más empleados son los propuestos por Enneking<sup>79</sup> (Tabla 2) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>80</sup> (Tabla 3).

En el primero, el grado histológico puede ser: G1 (bajo grado) o G2 (alto grado). La localización puede ser: T1 (intracompartimental, es decir, intraóseo, paraóseo o intrafascial) o T2 (extracompartimental, que se extiende a tejidos blandos o extrafascial). En cuanto a las metástasis, si el paciente no presenta diseminación de la enfermedad se denomina M0; en caso contrario, M1<sup>79</sup>.

En el sistema de la AJCC, el grado histológico puede ser: G1 (bien diferenciado), G2 (moderadamente diferenciado), G3 (pobremente diferenciado) o G4 (indiferenciado). La localización puede ser: T1 (cortical) o T2 (extensión más allá de la cortical). Respecto a la diseminación ganglionar, cuando no está presente se denomina N0; si lo está, N1. En cuanto a las metástasis, si el paciente no presenta diseminación de la enfermedad se denomina M0; en caso contrario, M1<sup>1</sup>.

Estadio	Grado	Localización
IA	Bajo (G1, T1, M0)	Intracompartimental
IB	Bajo (G1, T2, M0)	Extracompartimental
IIA	Alto (G2, T1, M0)	Intracompartimental
IIB	Alto (G2, T2, M0)	Extracompartimental
III	Cualquier estadio + Metástasis (M1)	Cualquier localización + Metástasis

**Tabla 2:** Estadificación quirúrgica de los sarcomas (Enneking 1980).

Estadio	Grado (G)	Tumor primario (T)	M1 ganglionar (N)	M1 a distancia (M)
IA	G1 o G2	T1	N0	M0
IB	G1 o G2	T2	N0	M0
IIA	G3 o G4	T1	N0	M0
IIB	G3 o G4	T2	N0	M0
III	No definido	-	-	-
IVA	Cualquier G	Cualquier T	N1	M0
IVB	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tabla 3:** Estadificación quirúrgica de los sarcomas (AJCC).

En 2016, se describió un nuevo sistema para estadificar los osteosarcomas de alto grado, mediante la clasificación de Birmingham<sup>81</sup>. La respuesta histológica a la quimioterapia y los márgenes quirúrgicos se asocian a un mayor riesgo de recurrencia local del tumor. Sin embargo, los sistemas de estadificación quirúrgica existentes no contemplan la respuesta al tratamiento neoadyuvante ni definen un margen quirúrgico apropiado del tumor, hecho que permitiría realizar una resección completa del tumor y determinar la probabilidad de recurrencia de la enfermedad. Jeys evaluó 389 pacientes diagnosticados de osteosarcoma convencional de alto grado sin metástasis en el momento del diagnóstico, tratados en un mismo centro, y a los que se había administrado quimioterapia neoadyuvante. La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 67%, y 47 pacientes desarrollaron recidiva local. Los márgenes quirúrgicos intralesionales y la respuesta histológica pobre (inferior al 90% de la necrosis) fueron factores de riesgo independientes para la recidiva local, siendo el mejor predictor para la recidiva la combinación de márgenes quirúrgicos libres de 2 mm y una respuesta histológica buena (igual o superior al 90% de la necrosis). El modelo de regresión de Cox demostró que la clasificación de Birmingham fue superior a otras para predecir la recurrencia local<sup>81</sup>.

## 9. TRATAMIENTO DEL OSTEOSARCOMA

El tratamiento del osteosarcoma supone un ejercicio multidisciplinar, en el que van a colaborar diferentes profesionales (cirujanos, oncólogos, patólogos, etc.) y va a combinar la cirugía, la quimioterapia y, en ocasiones, la radioterapia. La evolución de las opciones terapéuticas en los últimos años ha permitido una mejoría drástica en la supervivencia y en el salvamento de la extremidad<sup>82,83,84</sup>.

Tanto el tratamiento quirúrgico como la radioterapia se emplean para controlar localmente la enfermedad, teniendo como objetivo principal evitar la recidiva y/o progresión local del tumor<sup>83</sup>. Sin embargo, la función principal de la quimioterapia es el control local y sistémico de la enfermedad, ya que permite la reducción del tamaño tumoral, y evita la progresión de la enfermedad diseminada microscópica, logrando un aumento de la supervivencia del individuo<sup>83</sup>.

---

### 9.1. QUIMIOTERAPIA

El osteosarcoma debe de ser considerado una enfermedad sistémica. Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes tienen enfermedad micrometastásica en el momento del diagnóstico, a pesar de que tan sólo en un 10-20% de los casos ésta puede ser inicialmente detectada mediante técnicas de imagen convencionales<sup>83</sup>. Por este motivo, la quimioterapia sistémica es empleada conjuntamente con la cirugía, ya que produce un claro beneficio en la supervivencia del paciente. Los mejores resultados, en cuanto a supervivencia, se evidencian en pacientes con enfermedad no metastásica<sup>1</sup>. Una vez se detecta la diseminación de la enfermedad, el tratamiento es más complejo; aun así, con la quimioterapia y cirugía combinadas, es posible obtener periodos de supervivencia prolongada alrededor del 50% de los casos<sup>84</sup>. Según la ESMO, en comparación con el tratamiento quirúrgico aislado, el tratamiento multimodal del osteosarcoma localizado de alto grado aumenta las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad al 60%<sup>5</sup>.

Las guías recomiendan realizar una resección amplia como tratamiento primario para pacientes que presenten un osteosarcoma de bajo grado y perióstico. Aunque la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) se ha empleado en el tratamiento de pacientes con osteosarcoma perióstico, no existen datos que respalden que la adición de quimioterapia al tratamiento quirúrgico amplio mejore los resultados en pacientes con osteosarcoma perióstico<sup>85</sup>. En una revisión de 119 pacientes con este tipo histológico de osteosarcoma publicado por la Sociedad Europea de Oncología Musculoesquelética, el empleo de la quimioterapia neoadyuvante no fue un factor pronóstico, aunque fue administrado en la mayoría de los pacientes<sup>86</sup>. Más recientemente, Cesari y sus colegas también informaron hallazgos similares; la tasa de supervivencia global a los 10 años fue del 86% y 83%, respectivamente, para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante al tratamiento quirúrgico y para los que fueron sometidos a cirugía de forma aislada ( $p = 0,73$ )<sup>85</sup>. Resultados a largo plazo ( $> 25$  años de seguimiento) de pacientes con osteosarcoma localizado de alto grado revelan beneficios significativos

de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Tras la resección amplia (de lesiones resecables), las guías han incluido la quimioterapia adyuvante como tratamiento postquirúrgico en pacientes con osteosarcomas de bajo grado (intramedular y superficie) o sarcomas periósteos con hallazgos patológicos de enfermedad de alto grado<sup>86</sup>.

Efectos secundarios como la toxicidad cardíaca o la supresión de la médula ósea pueden requerir el reajuste o incluso la suspensión del tratamiento, motivo por el que previamente al inicio del mismo deben realizarse diversas exploraciones complementarias, como una radiografía de tórax, un ecocardiograma, una analítica sanguínea con la función renal y un audiograma (en el caso del tratamiento con derivados de platino), con el objetivo de evaluar la función hepática, cardíaca y renal antes de iniciar un tratamiento potencialmente tóxico, y poder definir el protocolo farmacológico a emplear, el tiempo de administración y efectos secundarios o toxicidad potenciales<sup>87</sup>. De hecho, existe bibliografía que demuestra que la quimioterapia en pacientes de edad avanzada afectos de un osteosarcoma es beneficiosa, pero que es importante tener en cuenta las diferencias existentes respecto a pacientes más jóvenes, en cuanto a farmacocinética y baja sensibilidad a la quimioterapia, aumento de intolerancia a determinados fármacos y deterioro del estado general del paciente<sup>88</sup>. Por tanto, es necesario adaptar el tratamiento de forma individualizada.

En aquellos pacientes que van a recibir quimioterapia en edad fértil y tengan deseos reproductivos, se debe plantear la conservación de semen o la criopreservación de óvulos, dentro de las posibilidades que tenga cada centro hospitalario. Además debe realizarse una serología completa para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de la hepatitis B y C (VHB, VHC) y la sífilis<sup>5</sup>.

Tras la administración de la quimioterapia neoadyuvante, se debe evaluar el grado de necrosis tumoral de forma preoperatoria, ya que este dato va a permitir la obtención del comportamiento del tumor. Un valor igual o superior al 90% de necrosis tumoral es considerado una buena respuesta a la quimioterapia; por lo que se ha convertido en uno de los parámetros más importantes en el manejo de esta enfermedad, teniendo en cuenta la correlación existente entre la necrosis observada y el pronóstico<sup>84</sup>. Otra de las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante es que muchos tumores experimentan una disminución o compactación del tamaño tumoral, hecho que facilita la resección quirúrgica del tumor. Sin embargo, no ha demostrado ser capaz de mejorar las cifras de supervivencia global libre de complicaciones en los pacientes con osteosarcoma<sup>89</sup>.

La respuesta tumoral a menudo es evidente tras realizar varios ciclos de quimioterapia. Para evaluarla es necesario realizar una RM. La desaparición del edema peritumoral es un signo de buena respuesta al tratamiento<sup>84</sup>.

La quimioterapia también ha demostrado ser útil en los casos de osteosarcoma con fractura

patológica asociada, ya que, administrada preoperatoriamente, puede disminuir el tamaño del hematoma secundario a la fractura y permitir la resección posterior del tumor y tejidos blandos implicados, sin necesidad de practicar la amputación de la extremidad afectada. Sin embargo, en casos con respuesta deficiente a la quimioterapia, debe considerarse la cirugía de forma temprana, e incluso, la amputación<sup>90</sup>.

Los protocolos habituales para el tratamiento del osteosarcoma incluyen fármacos como la doxorubicina, el metotrexate en altas dosis, el etopósido, la adriamicina, el cisplatino y la ifosfamida<sup>91,92</sup>. La quimioterapia debe incluir un soporte adecuado mediante la administración de factores de crecimiento<sup>93</sup>.

Los primeros ensayos utilizaron pautas de quimioterapia que incluyeron tres o más de los siguientes fármacos: doxorubicina, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida o ifosfamida, dactinomicina y dosis altas de metotrexate<sup>94</sup>. Ensayos clínicos posteriores demostraron que los regímenes de quimioterapia cortos e intensivos que incluyen cisplatino y doxorubicina, con o sin dosis altas de metotrexate, e ifosfamida producen excelentes resultados a largo plazo, similares a los logrados con la quimioterapia multifarmacológica<sup>95</sup>.

EURAMOS (European and American Osteosarcoma Studies) se trata de la asociación de cuatro grupos de estudio clínicos que aceptaron colaborar para realizar estudios de osteosarcoma, desde el año 2001. Se formó a partir del Children's Oncology Group (COG), el Grupo de Estudio Cooperativo Osteosarcoma (COSS) de la Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (GPOH), el Intersector Europeo de Osteosarcoma (EOI) y el Grupo Sarcoma Escandinavo (SSG)<sup>96</sup>. Su objetivo principal es mejorar los resultados del osteosarcoma, a través de grandes ensayos controlados aleatorizados, colaborativos e internacionales, así como facilitar la investigación biológica en el osteosarcoma, identificar nuevos enfoques terapéuticos y desarrollar un entendimiento común y metodologías para la estadificación, la patología y otros aspectos del tratamiento de la enfermedad<sup>96</sup>. El primer estudio inició el reclutamiento en 2005 hasta el 2011, y evaluó la respuesta histológica tras la resección tumoral, y su relación con la supervivencia. En pacientes con un osteosarcoma resecable y edad igual o inferior a 40 años, se administró la pauta farmacológica de quimioterapia neoadyuvante "MAP", que combinaba cisplatino 120 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup>, y metotrexate 12 g/m<sup>2</sup> x 2. Los pacientes que tras la cirugía obtuvieron una buena respuesta histológica, recibieron la misma pauta farmacológica, seguida de interferón. Los pacientes con una viabilidad tumoral mayor o igual a 10%, recibieron el régimen MAP, asociado o no a ifosfamida y etopósido.

Los regímenes de quimioterapia sin doxorubicina o cisplatino también han sido evaluados en pacientes con osteosarcoma localizado, con el objetivo de minimizar la cardiotoxicidad y ototoxicidad

a largo plazo. En un estudio de fase II, la combinación de cisplatino, ifosfamida y epirrubicina fue activa y razonablemente bien tolerada en pacientes con osteosarcoma de extremidad no metastásico<sup>97</sup>, con una mediana de seguimiento de 64 meses y tasas de supervivencia libre de evento y supervivencia global a 5 años de 42% y 48%, respectivamente. En otro ensayo multicéntrico aleatorizado (SFOP-OS94), la combinación de ifosfamida y etopósido dio lugar a una tasa de respuesta histológica más alta que la pauta que contenía dosis altas de metotrexate y doxorubicina (56% y 39%, respectivamente). Sin embargo, la supervivencia global a 5 años fue similar en ambos grupos y no hubo diferencias significativas. La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante favorable (necrosis tumoral igual o superior al 90%) ha demostrado ser predictiva de supervivencia, independientemente de la pauta farmacológica de quimioterapia administrada tras la cirugía<sup>98</sup>. Bacci también demostró este hecho en un estudio de 881 pacientes con osteosarcoma de extremidades y diseminación de la enfermedad, tratados con quimioterapia neoadyuvante y cirugía, donde objetivó que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 5 años se correlacionaba significativamente con la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante<sup>84</sup>.

El intervalo de tiempo que transcurre entre el inicio de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía suele ser de 4 semanas. Tras el procedimiento quirúrgico, el intervalo de tiempo para iniciar el tratamiento quimioterápico adyuvante no debería superar las 3 semanas<sup>84</sup>. Tras el tratamiento quirúrgico del osteosarcoma de alto grado, el paciente debe completar el tratamiento mediante la quimioterapia adyuvante, tanto si ha tenido respuesta histológica favorable o desfavorable.

El papel de la quimioterapia de segunda línea para el osteosarcoma recidivado está menos definido que para el tratamiento primario de la enfermedad. La elección de los fármacos tendrá en cuenta el intervalo libre de enfermedad previo. Pueden incluirse fármacos como la ifosfamida, el etopósido, el carboplatino y otros fármacos activos (por ejemplo, la gemcitabina, el docetaxel y el sorafenib). El empleo de la quimioterapia de segunda línea se ha correlacionado con una prolongación limitada de la supervivencia en pacientes con recurrencias metastásicas inoperables, mientras que sí existe una correlación positiva con la enfermedad operable<sup>99</sup>.

La adición de la mifamurtida al esquema habitual (altas dosis de metotrexate, adriamicina y cisplatino) tras la cirugía mejora la supervivencia libre de evento (67% vs 61%) y la supervivencia global a 6 años (78% vs 70%), según los resultados de un ensayo de fase III en el que se incluyeron pacientes hasta una edad de 30 años<sup>100</sup>.

Es importante tener en cuenta que el 10-20% de los pacientes diagnosticados de osteosarcoma presenta enfermedad metastásica en el momento inicial del diagnóstico de la enfermedad. El número de metástasis en el momento del diagnóstico, la resección quirúrgica completa del tumor y la presencia de metástasis tienen un valor pronóstico independiente en pacientes con enfermedad

metastásica primaria inicial<sup>101</sup>. La presencia de metástasis unilaterales y un menor número de nódulos pulmonares se ha asociado a mejores resultados con la quimioterapia en pacientes con metástasis pulmonares sincrónicas<sup>87</sup>.

La quimioterapia se asocia a mejores resultados en pacientes con osteosarcoma localizado no metastásico de alto grado, que en pacientes con enfermedad metastásica en el diagnóstico de la enfermedad<sup>43</sup>. En un estudio de 57 pacientes con enfermedad metastásica en el momento inicial, tratada con cisplatino, doxorubicina y altas dosis de metotrexate e ifosfamida, la tasa de supervivencia global a 2 años fue del 55%, en comparación con el 94% en pacientes con enfermedad localizada, tratados con el mismo protocolo de quimioterapia.

Entre los pacientes con metástasis primarias tratados en ensayos clínicos farmacológicos de osteosarcoma, las tasas de supervivencia a largo plazo fueron más altas para los pacientes cuyas metástasis fueron resecaadas tras la quimioterapia y la cirugía del tumor primario, en comparación con los pacientes cuyas metástasis no pudieron ser intervenidas (48% y 5%, respectivamente). La quimioterapia intensiva asociada a la resección simultánea del tumor primario y las lesiones metastásicas proporciona mejores resultados en pacientes con osteosarcoma diseminado en el momento inicial<sup>93</sup>.

Por lo tanto, el tratamiento recomendado para los pacientes con osteosarcoma y metástasis resecaables incluye quimioterapia neoadyuvante seguida de la resección amplia del tumor primario y la metastasectomía y quimioterapia adyuvante. La enfermedad metastásica irresecable deberá tratarse mediante quimioterapia y/o radioterapia, seguida de una reevaluación del tumor primario para realizar un control local del mismo<sup>93</sup>.

---

## 9.2. RADIOTERAPIA

La radioterapia (RT) se emplea como adyuvante a la cirugía en pacientes con tumores resecaables y márgenes quirúrgicos positivos o como terapia definitiva en pacientes con tumores no susceptibles de tratamiento quirúrgico. En un estudio de 119 pacientes con osteosarcoma de cabeza y cuello, el tratamiento de modalidad combinada con cirugía y RT (versus cirugía sola) mejoró el control local y la supervivencia global para pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o inciertos.

Según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>93</sup>, el empleo de la RT se reserva a:

- ✓ Tratamiento del tumor primario:
  - Márgenes positivos, resecciones subtotaales (55 Gy) o enfermedad irresecable

(69-70 Gy).

- ✓ Tratamiento de la enfermedad diseminada:
  - A considerar el empleo de Samarium y Radium 223.
  - A considerar la radiocirugía estereotáctica, especialmente en oligometástasis.

Técnicas especializadas como la RT de intensidad modulada (IMRT), el haz de partículas de RT con protones, iones de carbono u otros iones pesados, la radiocirugía estereotáctica (SRS) o el SRS fraccionado (FSRT) deben considerarse en pacientes que requieren la administración de altas dosis de radiación mientras se maximiza la preservación normal del tejido<sup>15</sup>. La RT de fotones/protones o protones combinados ha demostrado ser eficaz para el control local en algunos pacientes con osteosarcoma irresecable o resecado de forma incompleta<sup>102</sup>. Por lo tanto, dicho tratamiento debe ser considerado en casos de cirugía con márgenes intralesionales donde existan focos residuales microscópicos<sup>15,103</sup>.

---

### 9.3. NUEVAS TERAPIAS

El **muramil tripéptido fosfatidiletanolamina** es un fármaco que ha sido aprobado en Europa, indicado en pacientes menores de 30 años de edad diagnosticados de osteosarcoma resecable no metastásico. El muramil tripéptido fosfatidiletanolamina asociado a la quimioterapia adyuvante presenta una ventaja sustancial en la supervivencia global y una tendencia no significativa en la supervivencia libre de evento en un gran ensayo aleatorizado<sup>100</sup>. Sin embargo, dado que sólo existe un único ensayo disponible, no existe un consenso sobre el empleo de este fármaco, motivo por el que serían necesarios más estudios para identificar el subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse del mismo<sup>100</sup>.

Un ensayo aleatorizado en curso de fase III del Grupo de Estudio del Osteosarcoma Europeo y Americano (EURAMOS) ha evaluado las estrategias de tratamiento para el osteosarcoma resecable en función de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante. El ensayo EURAMOS incluyó cohortes que recibieron terapia de mantenimiento con MAP (metotrexate/cisplatino/doxorubicina); MAP con terapia de **interferón pegilado (IFN) - $\alpha$ -2b**; o MAP con ifosfamida y etopósido (MAPIE). La adición de tratamiento de mantenimiento con IFN- $\alpha$ -2b no mejoró los resultados para "buenos respondedores" a la quimioterapia preoperatoria<sup>96</sup>. Sin embargo, los autores señalan que una porción significativa de pacientes no recibió la dosis prevista de IFN- $\alpha$ -2b. Además, la adición de ifosfamida y etopósido a MAP (es decir, MAPIE) no logró mejorar los resultados de pacientes "mal respondedores" a la quimioterapia preoperatoria<sup>104</sup>.

## 9.4. CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico del osteosarcoma debe ser llevado a cabo por un equipo médico familiarizado con la amplia gama de opciones reconstructivas existentes. El objetivo de la cirugía es la resección del tumor mediante la obtención de unos márgenes quirúrgicos adecuados, preservando la mayor función de la extremidad y evitando cirugías intralesionales o marginales, asociadas a un mayor riesgo de recurrencia local y menor supervivencia global<sup>1</sup>.

### 9.4.1. RESECCIÓN Y MÁRGENES

El osteosarcoma es una enfermedad quirúrgica, ya que tras el diagnóstico de la lesión, el tumor debe ser resecado para garantizar la curación de la enfermedad. El principal objetivo de la cirugía es la resección del tumor de forma completa y segura<sup>1,65,91</sup>.

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son: garantizar una correcta funcionalidad de la extremidad, preservar la viabilidad del miembro y asegurar la supervivencia del paciente; en el caso de que no puedan alcanzarse dichos objetivos, deberá plantearse la amputación como opción terapéutica definitiva<sup>105</sup>.

Tras la resección quirúrgica, el informe patológico debe incluir el tipo y grado histológico, la localización y tamaño tumoral (en tres dimensiones), la extensión compartimental, la existencia de posibles lesiones satélite, los márgenes de resección y la valoración del efecto del tratamiento neoadyuvante.

Históricamente, la mayoría de los pacientes eran sometidos a una amputación. En los últimos 30 años, los procedimientos conservadores de la extremidad se han convertido en el tratamiento estándar, gracias a los avances concomitantes en la quimioterapia y técnicas de imagen, que han permitido preservar el miembro afectado, incluso tras una fractura patológica, que previamente era indicación absoluta de amputación<sup>60</sup>. Actualmente, las técnicas de preservación de la extremidad ofrecen tasas de control local y supervivencia a largo plazo equivalentes a las de la amputación<sup>3</sup>.

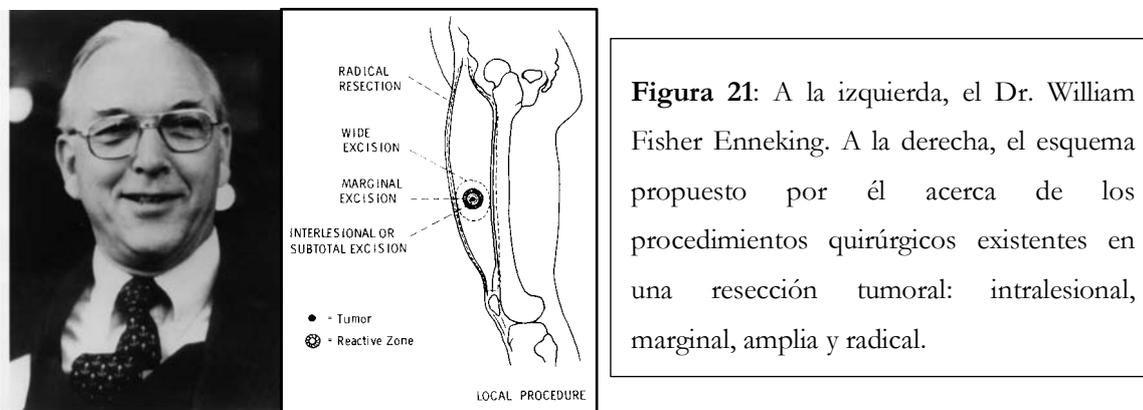
El aumento de la supervivencia y la mejora del control de la diseminación conllevan un mayor número de pacientes candidatos a tratamientos menos radicales, en cuanto a salvamento de extremidad se refiere, y con mayor funcionalidad, pudiéndose realizar mayor número de técnicas de resección local y posterior reconstrucción. De la misma manera, el aumento cuantitativo de dicha cirugía, y la adquisición de mayor experiencia por parte de los cirujanos, permite su desarrollo y perfeccionamiento, consiguiendo resultados cada vez más satisfactorios, tanto en capacidad de salvamento de extremidad como en funcionalidad y calidad de vida del paciente<sup>79</sup>.

Siempre que el osteosarcoma pueda ser resecado de forma completa, conservando la viabilidad de la extremidad, la cirugía de salvamento de la extremidad será indicada. Si existe afectación de estructuras neurovasculares, o en caso de que la resección completa del tumor conlleve una pérdida significativa de la función de la extremidad, deberá plantearse realizar una amputación, teniendo en cuenta diversos factores, como la edad del paciente, el nivel de funcionalidad deseado, las preferencias estéticas y el pronóstico a largo plazo<sup>3</sup>.

El tratamiento quirúrgico requiere una correcta planificación preoperatoria. Tras completar la quimioterapia neoadyuvante, el paciente debe de ser estadificado de nuevo, para valorar la respuesta al tratamiento farmacológico sistémico, mediante radiografías convencionales, RM de la lesión primaria y TC torácico. De esta manera, se evaluará la presencia de metástasis y se procederá a realizar una planificación quirúrgica<sup>65,91</sup>.

Enneking clasifica los tipos de cirugía de resección tumoral en función de los márgenes quirúrgicos de seguridad conseguidos<sup>79</sup> (Figura 21). Se distinguen cuatro tipos:

- *Intralesional o subtotal*: El margen de resección atraviesa el tumor, hallándose restos tumorales macroscópicos en los márgenes.
- *Marginal*: El margen de resección es externo al tumor, pero se realiza a través de la pseudocápsula o zona reactiva, pudiéndose hallar implantes tumorales microscópicos residuales.
- *Amplia*: Los márgenes quirúrgicos son externos a la zona reactiva, con una distancia amplia entre el límite tumoral y el margen quirúrgico.
- *Radical*: Los márgenes quirúrgicos superan los límites compartimentales de la región que contiene el tumor, que, en el caso de los tumores óseos, supone la resección completa ósea, y en partes blandas, la resección de los compartimentos musculares afectados.



**Figura 21:** A la izquierda, el Dr. William Fisher Enneking. A la derecha, el esquema propuesto por él acerca de los procedimientos quirúrgicos existentes en una resección tumoral: intralesional, marginal, amplia y radical.

Es imprescindible realizar una correcta planificación preoperatoria y decidir qué tipo de reconstrucción es la más adecuada en cada caso tras realizar la resección tumoral. Se debe tener en cuenta la edad del paciente, el potencial de crecimiento (osteosarcomas en adolescentes), la capacidad de recuperación funcional, la demanda funcional, la localización y el tamaño tumoral<sup>66</sup>.

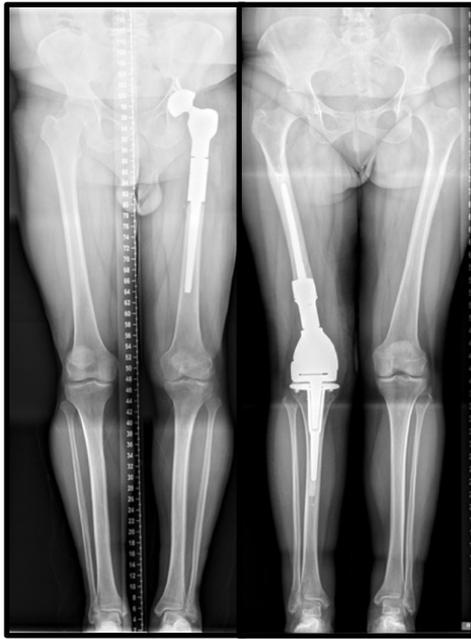
En las resecciones articulares, una opción terapéutica de reconstrucción posterior es mediante una **endoprótesis**. La utilización de este sistema en cirugía tumoral se implanta en los años setenta, mediante sistemas de un solo cuerpo o monoblock, desarrollándose en años posteriores sistemas más versátiles, modulares y a medida o “customizados”. La reconstrucción endoprotésica ha alcanzado gran popularidad en la cirugía de preservación de la extremidad. Las complicaciones de este tipo de reconstrucción incluyen el aflojamiento de los componentes y las infecciones<sup>79,106</sup>, entre otras.



**Figura 22:** Radiografías simples de la pieza tumoral tras la resección del extremo distal del fémur, donde asienta un osteosarcoma.

En ocasiones, las resecciones tumorales se acompañan del sacrificio de ligamentos y estructuras tendinosas, motivo por el que es necesario disponer de un sistema de endoprótesis que permita la reconstrucción del defecto. En estos casos, se recomienda el empleo de sistemas constreñidos, con sistemas de suplementos opcionales y vástagos endomedulares<sup>79,106</sup>. Aún así, siempre que sea posible, se debe realizar la reinscripción de partes blandas no reseçadas a los sistemas protésicos, para poder conservar la anatomía de la articulación afectada y disminuir la tasa de complicaciones postoperatorias<sup>79,106</sup>.

La articulación es la región anatómica en la que más se han desarrollado las endoprótesis en cirugía oncológica. Este hecho ha contribuido en el diseño de implantes que permiten la deambulación inmediata tras la cirugía y la reincorporación a las actividades diarias básicas del paciente<sup>79,106</sup> (Figura 23).



**Figura 23:** Radiografías telemétricas de ambas extremidades inferiores. a) Resección de un osteosarcoma de metáfisis femoral proximal izquierdo con reconstrucción posterior mediante una endoprótesis de cadera. b) Resección de un osteosarcoma de metáfisis femoral distal derecho con reconstrucción posterior mediante una endoprótesis de rodilla.

Una opción terapéutica alternativa a las endoprótesis son los injertos óseos estructurales fijados mediante sistemas de osteosíntesis, tanto para osteosarcomas que requieran una resección articular, como localizados a nivel diafisario. Los injertos pueden ser autólogos o no<sup>79,106</sup>.

La reconstrucción de segmentos diafisarios o metafisarios mediante autoinjertos permite la reconstrucción del defecto mediante injerto del propio individuo, hecho que se correlaciona con una consolidación precoz de zonas de unión. El peroné proximal es el segmento óseo más empleado; en miembro superior, principalmente en antebrazo, también se ha empleado el radio distal y cúbito<sup>79,106,107</sup>.

Los **autoinjertos vascularizados** presentan una integración más rápida, respecto a los no vascularizados o convencionales en modelos animales. El tamaño limitado, la poca disponibilidad y la dificultad técnica de obtención de los autoinjertos limitan su empleo a casos seleccionados o como suplemento a otras técnicas de reconstrucción<sup>108</sup>.

La utilización de **aloinjertos** en cirugía ortopédica oncológica se popularizó en los años ochenta gracias a los trabajos de autores como Mankin<sup>109</sup>. Los aloinjertos se han empleado desde la década de los 70, para la reconstrucción del defecto óseo restante tras la resección tumoral, permitiendo la cirugía de salvamento de extremidad. Los aloinjertos poseen la ventaja de que permiten la re inserción de partes blandas y la capacidad de soporte estructural que tienen, ya que favorecen la recuperación funcional y la restitución de la anatomía del paciente. Sin embargo, los aloinjertos tienen como inconveniente la disponibilidad, el coste económico, el hecho de que se trata de una estructura

avascular (no posee capacidad de osteoinducción), la capacidad antigénica y que van a requerir un sistema de osteosíntesis para fijarse al hueso del paciente. La zona de unión injerto-hueso nativo supone un punto crítico, ya que puede aparecer pseudoartrosis a ese nivel, lo que obligará a realizar descarga de la extremidad intervenida al paciente. Mankin concluyó que los fracasos en el aloinjerto suelen aparecer en los primeros 3 años tras la intervención quirúrgica inicial; superado este periodo, los aloinjertos ofrecen una estabilidad relativa y proporcionan una buena función para la extremidad intervenida. La duración del aloinjerto es cada vez más importante, a medida que aumentan las tasas de supervivencia de los pacientes<sup>106</sup>.

Los **injertos intercalares** son una excelente opción tras la resección de los osteosarcomas diafisarios, ya que permiten la reconstrucción del defecto, manteniendo la longitud de la extremidad intervenida y evitando la amputación<sup>109</sup>. Permiten la reconstrucción de grandes defectos óseos, con la posibilidad de preservar las articulaciones nativas y evitar la morbilidad del sitio donante. Bus realizó un estudio retrospectivo formado por 87 pacientes, tratados en los cuatro centros de oncología ortopédica de los Países Bajos<sup>110</sup>. Estos pacientes habían sido tratados de una resección tumoral en huesos largos durante un periodo de 1989 a 2009, y reconstruidos mediante un aloinjerto intercalar. Los diagnósticos más comunes fueron: osteosarcoma, sarcoma de Ewing, adamantinoma y condrosarcoma. Las principales complicaciones tras la cirugía fueron: la pseudoartrosis (40%), la fractura (29%) y la infección (14%); la mayoría de ellas aparecieron en los primeros años tras la cirugía. El 70% de los pacientes precisó una reintervención, y la deambulación en carga completa se realizó en una media de 9 meses. La localización de la reconstrucción, la edad del paciente y la longitud del aloinjerto fueron los factores de riesgo más importantes para la aparición de complicaciones; sin embargo, no se objetivó que la quimioterapia y la radioterapia aumentaran la tasa de las mismas<sup>110</sup>.

A nivel articular o epifisario, los **injertos osteoarticulares** son una alternativa a las endoprótesis, pudiéndose utilizar también a modo de espaciador de artrodesis (Figura 24). Según Ogilvie, los factores más importantes asociados a un aumento del riesgo de fractura en aloinjertos osteoarticulares son: la falta de unión, la irradiación previa y la combinación de quimioterapia y fijación del aloinjerto con placa<sup>111</sup>. En su serie, se objetivó una tasa de pseudoartrosis del 20%, y los factores relacionadas con su aparición fueron los siguientes: una fijación inestable y poco rígida, y la ausencia de autoinjerto esponjoso o morselizado en la interfase. La infección apareció en el 10% de los casos. Concluyó que la reconstrucción con aloinjertos osteoarticulares tiene una elevada tasa de efectos adversos, y que en el 60% de los casos requieren reintervenciones en los siguientes 10 años tras la cirugía inicial; sin embargo, son una alternativa cuando no puede implantarse una endoprótesis, y en la extremidad superior, donde las tensiones portadoras son mínimas.

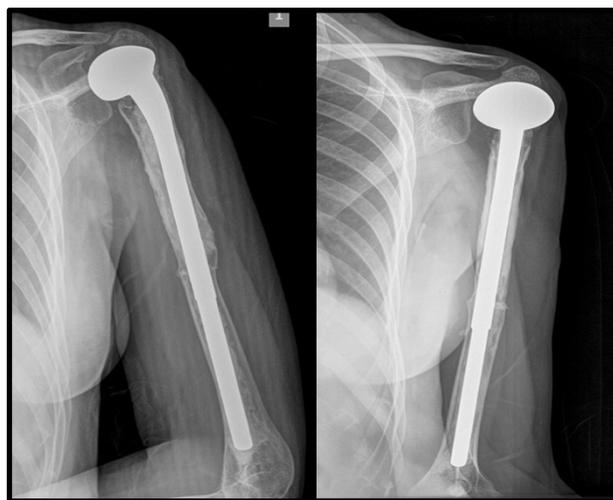
La opción de la artrodesis se reserva para pacientes adultos donde no exista ninguna otra opción de

reconstrucción, o bien como tratamiento tras una complicación local.



**Figura 24:** Radiografía simple de húmero derecho. Aloinjerto osteoarticular tras la resección de un osteosarcoma metafisario de húmero proximal derecho, fijado con una placa de osteosíntesis.

El **sistema composite** es otra opción terapéutica, que combina el empleo de endoprótesis y aloinjerto estructural. Permite restablecer el defecto tras la resección tumoral y permite el anclaje de partes blandas<sup>4,112</sup>. Consiste en la combinación de injertos osteoarticulares sobre los que se realiza una artroplastia de tipo tumoral, pudiendo cementar o no la porción de vástago al hueso diafisario nativo. La superficie articular es protésica, hecho que no contraindica la carga de forma inmediata. Además, la prótesis restablece la función articular, y el aloinjerto contiene la porción metafisaria de la prótesis, hecho que aporta soporte estructural al sistema (Figura 25).



**Figura 25:** Radiografías simples de húmero izquierdo. Reconstrucción tras una resección tumoral de húmero proximal izquierdo mediante sistema composite.

Los osteosarcomas pélvicos suponen un tratamiento quirúrgico complejo de reconstruir, sobretodo la región II de Enneking (acetabular). Existen sistemas de endoprótesis “en silla de montar” para reconstruir el defecto tras la resección tumoral (Figura 26).

Tal y como se ha mencionado previamente, en los tumores pélvicos y tumores telangiectásicos que requieran un tratamiento quirúrgico, es importante realizar una embolización preoperatoria para disminuir el sangrado intraoperatorio y complicaciones derivadas del sangrado.



**Figura 26:** Radiografía simple de pelvis. Reconstrucción de osteosarcoma acetabular derecho mediante una endoprótesis.

Las nuevas tendencias, en cuanto a resección, tienen el objetivo de la obtención de márgenes adecuados con la mínima resección ósea, minimizando las consecuencias de resecciones extensas, que consiguen ser amplias, pero que afectan a la funcionalidad de la extremidad de forma definitiva. La **cirugía controlada por navegación** ha sido empleada con este propósito, permitiendo la obtención de márgenes correctos, sin suponer una resección excesiva, facilitando la reconstrucción y mejorando la recuperación funcional<sup>113</sup>.

#### 9.4.2. CIRUGÍA DE SALVAMENTO DE EXTREMIDAD VERSUS AMPUTACIÓN

La preservación de la extremidad consiste en reseca el tumor con un margen de tejido circundante

sano, preservando el aporte vascular y nervioso al miembro, requiriendo una reconstrucción posterior del defecto esquelético<sup>3</sup>. Tal y como se ha mostrado anteriormente, la elección del método de reconstrucción dependerá de la localización y del tamaño del defecto, así como del pronóstico funcional y elección del paciente<sup>4</sup>.

La amputación tiene un impacto negativo en la función y calidad de vida del paciente, y la cirugía de salvamento de extremidad suele ser una mejor alternativa. La amputación puede ser necesaria según la localización del tumor y la evolución de la enfermedad; sin embargo, compromete la imagen corporal del paciente<sup>114</sup>. Existen estudios que sugieren que existen más ventajas funcionales con la cirugía de salvamento que con la amputación<sup>115,116,117,118,119</sup>. Existe literatura que afirma que la calidad de vida en ambos grupos de edad es similar, mientras que otros concluyen que es mejor en los pacientes en los que se ha realizado una cirugía de salvamento<sup>114,120,121</sup>.

Las primeras cirugías de resección y reconstrucción se realizaron en 1930, momento en el que se empleaba injerto para solventar el defecto óseo tras la resección tumoral. Una vez introducida la quimioterapia, se objetivó un aumento en la supervivencia global de los pacientes. Gracias a Mankin y Enneking, se produjo una expansión de este principio y popularizaron el concepto de la endoprótesis y los injertos estructurales<sup>4,79</sup>. Tras la introducción de la quimioterapia neoadyuvante en los años 70, la supervivencia tras el tratamiento del sarcoma óseo ha mejorado drásticamente; la supervivencia global a 5 años para el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing sin diseminación a distancia es aproximadamente del 70%<sup>122</sup>.

Existe una escala para valorar el resultado funcional tras la cirugía tumoral en la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos (MSTS) y se basa en seis categorías. En las extremidades inferiores valora: el nivel de actividad y la restricción, la aceptación emocional, el uso de soportes ortopédicos para la marcha y la habilidad para el paso y la deambulación. En las extremidades superiores valora: el dolor, la función, la aceptación emocional, la posición de las manos, la destreza y la capacidad de elevación de objetos. A cada elemento se asigna un valor de 0-5 puntos, siendo 5 puntos la mejor función. Los valores para cada categoría se suman y el resultado funcional se transforma en un porcentaje de la puntuación máxima posible (30 puntos)<sup>123</sup>. Se considera resultado "pobre" si el MSTS es inferior al 25% de la puntuación máxima, "correcto" o "razonable" entre 25% y 49%, "bueno" entre el 50% y el 75% y "excelente" en valores superiores al 75%. Renard publicó una mejor función del salvamento de extremidad, con un MSTS del 77%, respecto un MSTS del 60% en amputados<sup>124</sup>. Zahlten-Hinguranage también obtuvo una mejor puntuación en su estudio en los pacientes no amputados<sup>125</sup>.

Eiser afirma que uno de los mayores riesgos de la cirugía de salvamento de extremidad es la mayor incidencia de recidiva local, la infección o aflojamiento mecánico, que pueden conducir al fracaso protésico y, por tanto, a la necesidad de una amputación secundaria. Además, afirma que los pacientes

sometidos a una amputación secundaria, son más receptivos y obtienen mejores resultados, ya que se sienten más involucrados en la toma de la decisión definitiva de realizar la amputación<sup>114</sup>.

Aksnes evaluó 118 pacientes tratados de un osteosarcoma o sarcoma de Ewing en extremidades y seguimiento mínimo de 5 años. Objetivó que los pacientes que fueron sometidos a una amputación presentaban una función significativamente menor que los pacientes a los que se les había realizado una cirugía de salvamento de extremidad, valorada mediante el MSTS, pero no existieron diferencias si se evaluaba mediante la Toronto Extremity Salvage Score (TESS). Tampoco existieron diferencias significativas en la calidad de vida entre ambos grupos, valorada mediante el Short Form-36 (SF-36). En el análisis multivariante, la amputación, la localización del tumor a nivel proximal a la rodilla y el dolor muscular crónico se asociaron a una baja función física. En cuanto al empleo de los pacientes, el 89% de los casos trabajaban a tiempo completo o parcial, o todavía estudiaban, sin existir diferencias entre los pacientes amputados y lo que no; tampoco se evidenciaron diferencias entre ambos sexos en la actividad laboral. Aproximadamente el 50% de los casos supervivientes afirmó que la enfermedad había influido en la elección de su carrera profesional<sup>122</sup>.

Ayerza evaluó 251 pacientes tratados de un osteosarcoma de alto grado, mediante quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico posterior. Se compararon las tasas de supervivencia y el tratamiento quirúrgico empleado durante tres periodos de tiempo: 1980-89, 1990-99 y 2000-04. Según la evolución cronológica, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 36%, 60% y 67%, respectivamente. La tasa de salvamento de extremidad fue del 53%, 91% y 97%; en cuanto a los valores de amputación secundaria, tan sólo el 10% de los pacientes la requirieron, sobretudo por motivos de infección o por recidiva local de la enfermedad. Concluyó que los pacientes con osteosarcoma tratados en los dos últimos periodos presentaron tasas más elevadas de salvamento de extremidad y supervivencia, con una amputación secundaria inferior<sup>126</sup>.

Bacci estudió en 2002 un grupo de 560 pacientes con osteosarcoma de extremidad, tratados mediante quimioterapia neoadyuvante, para analizar la incidencia de recidiva local y sistémica, según el tipo de tratamiento quirúrgico empleado. Concluyó que los procedimientos de salvamento de extremidad son relativamente seguros en el osteosarcoma tratado con quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, sólo debe realizarse en instituciones de referencia donde los márgenes quirúrgicos y la respuesta histológica puedan ser evaluados de forma adecuada. Recomienda que en el caso de que los márgenes quirúrgicos sean inadecuados y la respuesta histológica sea deficiente, deberá considerarse la amputación de forma inmediata<sup>127</sup>.

Li realizó un metanálisis en 2016, donde evaluó la tasa de recidiva local tras la cirugía de salvamento de extremidad y la amputación, siendo del 11.8% y 7.73%, respectivamente, sin ser estadísticamente significativo. En cuanto a la supervivencia global a 5 años, fue del 58.6% en los casos de salvamento

de extremidad, y del 49.8% en los casos de amputación. Por último, la incidencia de aparición de metástasis fue del 22.67% en el grupo de salvamento de extremidad, y del 44% en el grupo de amputación. Por lo tanto, concluyó que los pacientes tratados con cirugía de salvamento de extremidad tuvieron una tasa de recidiva local similar al segundo grupo, una supervivencia global a 5 años mayor y una menor tasa de diseminación metastásica; estos hallazgos apoyan el hecho de que realizar una cirugía de salvamento es un tratamiento seguro<sup>15</sup>.

Mavrogenis evaluó 42 pacientes con osteosarcoma de tibia distal tratados entre 1985 y 2010, sometidos a una amputación en 9 casos y a una cirugía de salvamento en 23 casos. La elección del tratamiento quirúrgico empleado se basó en la afectación neurovascular del tumor, no en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia en ambos grupos fue similar: 74% (amputados) y 84% (cirugía de salvamento). La puntuación en la escala MSTS fue superior en el grupo de salvamento de extremidad. La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y los márgenes microscópicamente negativos obtenidos con la cirugía de salvamento de extremidad o mediante la amputación fueron factores pronósticos para el control local del osteosarcoma<sup>49</sup>. Las complicaciones más comunes tras la cirugía de salvamento de extremidad y reconstrucciones megaprotésicas en la tibia distal fueron: la infección, la fractura del aloinjerto, la pseudoartrosis, la falta de cobertura y necrosis de las partes blandas, la inestabilidad del tobillo, la deformidad residual tras la resección de los maleolos y la disimetría<sup>128,129</sup>. Las complicaciones en los casos en los que se había realizado una resección tumoral y reconstrucción con aloinjerto fueron las siguientes: retraso de consolidación, pseudoartrosis y fractura<sup>116</sup>. Concluyó que la tasa de supervivencia, recidiva local y complicaciones es similar en ambos grupos de tratamiento, pero la función obtenida tras la cirugía de salvamento de extremidad es superior, así como el número de recidivas locales y complicaciones postquirúrgicas, hecho que obliga a realizar un seguimiento postquirúrgico más estricto<sup>130</sup>.

En cuanto a la amputación, el pronóstico funcional tras la cirugía es variable y depende de varios factores. Aunque inicialmente es más barata que la cirugía de salvamento de extremidad, a largo plazo puede ser más cara, debido al coste económico de las prótesis y a la necesidad de su sustitución periódica<sup>131</sup>. La gran ventaja de este procedimiento quirúrgico es que se trata de una única intervención con una tasa de complicaciones postoperatorias baja<sup>4</sup>. Sin embargo no debemos olvidar el coste que supone por los dispositivos de ayuda a la deambulación que se necesitan<sup>132</sup>. La amputación debe reservarse para los casos en los que la resección con márgenes libres de enfermedad deja una extremidad no funcional. Actualmente, la afectación de estructuras neurovasculares y la fractura patológica suponen una indicación relativa para realizar una amputación, ya que es posible realizar una cirugía de salvamento de extremidad con la ayuda de técnicas microquirúrgicas y reparación vascular mediante bypass<sup>4</sup>.

Según Zahlten-Hinguranage, no existen diferencias en cuanto a la percepción de la calidad de vida entre pacientes a los que se ha realizado cirugía de salvamento de extremidad o una amputación. Los pacientes a los que se les ha realizado el primer tratamiento basan su vida en una mayor actividad física, mientras que los amputados, en una adaptación social y autopercepción. Sin embargo, otros estudios apoyan el hecho de que los pacientes que preservan la extremidad tienen una mejor reintegración a las actividades de la vida diaria<sup>121</sup>.

Existe un metanálisis realizado por Mei que valora los resultados funcionales y la calidad de vida de los pacientes con osteosarcoma o sarcoma de Ewing sometidos a una amputación o una cirugía de salvamento de extremidad. Evaluó 6 artículos, en los que existen 118 pacientes sometidos a una amputación y 138 a una cirugía de salvamento de extremidad. Concluyó que los resultados funcionales y de calidad de vida fueron similares en ambos grupos de pacientes<sup>132</sup>.

Nagarajan evaluó los resultados a largo plazo, a nivel de la función de la extremidad intervenida y la calidad de vida, en 528 pacientes adultos intervenidos en la edad pediátrica de un osteosarcoma o sarcoma de Ewing. Los amputados no presentaron una función ni una calidad de vida peor que en los pacientes a los que se había realizado una cirugía de salvamento de extremidad. Sin embargo, el sexo femenino, el menor logro educativo y una edad más avanzada se correlacionó negativamente con la función, la calidad de vida y la discapacidad. Este estudio demuestra que los pacientes amputados funcionan bien a largo plazo y que, por lo tanto, cuando una amputación está clínicamente indicada, debe realizarse<sup>120</sup>.

En el estudio de Robert, la función física se correlacionó con el bienestar emocional. La amputación secundaria se asoció a problemas de la imagen corporal, y los pacientes a los que se les había realizado una amputación supracondílea expresaron insatisfacción tras los resultados del tratamiento<sup>133</sup>.

Reddy también evaluó si la amputación ofrecía mejores resultados que la cirugía de salvamento de extremidad, sobretodo en pacientes con márgenes quirúrgicos intralesionales o marginales y mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Analizó 360 pacientes: 233 tratados mediante cirugía de salvamento de extremidad, y 127 mediante una amputación. La recidiva local apareció en el 22% de los casos (n=52; 13 márgenes intralesionales y 39 márgenes marginales) y en ningún caso de los pacientes amputados. La supervivencia global a 5 años para los pacientes con cirugía de salvamento de extremidad y márgenes marginales fue del 46.2%; en los pacientes sometidos a una amputación fue del 36.3%, y en los pacientes con cirugía de salvamento de extremidad y márgenes intralesionales fue del 28%. La supervivencia en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de salvamento de extremidad y posteriormente presentaron una recidiva local fue similar a los que se realizó una amputación sin desarrollar una recidiva local. Por lo tanto, aunque la amputación proporciona un mejor control local, no confiere una mejoría en la supervivencia de los pacientes sobre los que se les

realiza una cirugía de salvamento de extremidad con márgenes marginales<sup>134</sup>.

Otra técnica clásica es la **plastia de rotación**, más comúnmente empleada en osteosarcomas de fémur distal. Es un tratamiento que preserva mayor proporción de miembro y consigue mayor funcionalidad que las amputaciones clásicas. A nivel de la extremidad inferior, consistiría en realizar una resección en bloque del tumor con un margen de seguridad perilesional similar a una amputación parcial supracondílea, una rotación de 180 grados de la porción distal a la resección (incluyendo tobillo y pie) y fusión de ambos segmentos asociada a una anastomosis vascular. De esta manera, el tobillo rotado actúa de rodilla, permitiendo una recuperación funcional superior a las amputaciones supracondíleas convencionales<sup>135</sup>. En los años setenta se empezó a utilizar en casos tumorales: Salzer realizó la primera sobre un sarcoma de rodilla en Viena en 1974. La técnica fue mejorada por Wilkenmann, que la extendió a tumores de todo el fémur, clasificando las plastias de rotación en cinco grupos, en función de la porción resecada a reconstruir. Es considerada una amputación intercalar, y permite conservar la propiocepción y sensibilidad de la porción distal de la extremidad, así como reconstruir la función de la rodilla amputada; sin embargo, es una técnica compleja, con posibles complicaciones (infecciones, dehiscencias de herida quirúrgica, lesiones nerviosas y vasculares) y con poca aceptación estética. La plastia de rotación se indica especialmente en pacientes con esqueleto inmaduro (menores de doce años) y tumores adyacentes a la rodilla<sup>4,135</sup>.

#### 9.4.3. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Las principales complicaciones tras la implantación de una prótesis son: el aflojamiento mecánico y la infección.

Las complicaciones mecánicas tras realizar una cirugía de salvamento de extremidad aparecen en un 15-60% de los casos, y dependen de factores como la edad del paciente, la localización tumoral y la reconstrucción realizada. La tasa de complicaciones en los casos en los que se ha empleado aloinjerto estructural es del 40%, siendo la fractura la complicación más frecuente. La tasa de complicaciones en los casos en los que se ha realizado una reconstrucción protésica es del 11-47%, siendo el aflojamiento la más común (9-40%). Factores como el empleo de quimioterapia y radioterapia adyuvantes en cirugía de salvamento de extremidad se asocian negativamente a la supervivencia del injerto<sup>136,137</sup>.

El riesgo de presentar un fracaso mecánico es mayor que en una artroplastia primaria en todas las regiones anatómicas, con el aumento del riesgo de revisión que conlleva. La tasa de supervivencia de una prótesis a 20 años es del 68% (componente femoral distal) y a 15 años es del 70% (componente tibial proximal)<sup>138</sup>.

Grimer revisó 230 pacientes portadores de una endoprótesis tras una resección tumoral ósea maligna, de más de 25 años de evolución. El diagnóstico mayoritario fue el de osteosarcoma (n=132), y la localización más común fue el fémur distal (n=102). El seguimiento medio fue de 29.4 años (25-43). Se objetivó una tasa de intervenciones de 2.7/paciente (2.1/paciente en casos sin infección asociada y 4.6/paciente en casos con infección asociada). El riesgo de amputación fue del 16% a 30 años; y el riesgo de infección fue del 26% a 25 años. La localización más común donde se halló un proceso infeccioso fue la región proximal de la tibia<sup>138</sup>.

La infección es otra posible complicación postquirúrgica que no debemos olvidar, ya que existen una serie de factores predisponentes a padecerla, como el estado de inmunosupresión de los pacientes, la quimioterapia y radioterapia adyuvantes, y la complejidad de las cirugías de salvamento de extremidad<sup>138</sup>. La frecuencia de infección tras la cirugía de sarcoma óseo se sitúa entre el 8% y el 16%, dependiendo de la técnica empleada y localización tumoral<sup>139,140</sup>. Los factores de riesgo son: la edad avanzada, la obesidad, la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, tiempos quirúrgicos prolongados, transfusión de sangre alogénica y el empleo de prótesis cementadas<sup>141</sup>. La infección periprotésica puede provocar un fracaso de la prótesis a largo plazo, una mayor tasa de reintervenciones quirúrgicas, una pérdida de la función articular e incluso una amputación secundaria<sup>132</sup>. Según el estudio de Grimer, la tasa de amputación secundaria tras una infección periprotésica puede alcanzar el 30% de los casos<sup>138</sup>.

La recidiva local se considera complicación postquirúrgica, independiente de la técnica, secundaria a la naturaleza del tumor. Es de extrema importancia obtener márgenes quirúrgicos adecuados tras la resección tumoral, para disminuir las tasas de recidiva local<sup>1,2,11,65,142</sup>.

La amputación secundaria tras realizar una cirugía de salvamento suele realizarse en el 3-12% de los casos, sobretodo a nivel de la extremidad inferior, y secundariamente a infecciones postquirúrgicas y la recidiva local de la enfermedad<sup>136</sup>.

---

## 9.5. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL

El tratamiento del osteosarcoma recurrente es principalmente quirúrgico, aunque el pronóstico es pobre, con una probabilidad de supervivencia global a 5 años inferior al 20%.

En la enfermedad recurrente no resecable la quimioterapia es el tratamiento de elección, aunque tiene un impacto limitado en la supervivencia global y no está bien definido el régimen farmacológico más adecuado.

La elección del esquema dependerá del intervalo libre de tratamiento y del tratamiento inicial recibido, ya que la mayor parte de los pacientes habrán recibido quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante

para el tratamiento de la enfermedad localizada. En la recidiva habitualmente se administran fármacos no empleados anteriormente, aunque en ocasiones se administran los mismos, a dosis más elevadas. En el caso de que el paciente haya recibido los fármacos del esquema metotrexate-adriamicina-cisplatino, el tratamiento más recomendado en la recidiva es la combinación de ifosfamida y etopósido, asociados o no a carboplatino. Si no recibió metotrexate en el tratamiento de la enfermedad localizada, una alternativa serían dosis elevadas de metotrexate<sup>143</sup>.

## 9.6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Alrededor del 20% de los osteosarcomas se presenta con enfermedad diseminada al diagnóstico, lo que condiciona un mal pronóstico con una supervivencia global (SG) a largo plazo del 10-50%. Además, entre un 30-40% de los pacientes con enfermedad localizada, desarrollan metástasis durante su evolución o sufren recidivas locales. En series amplias, la supervivencia global a 5 años de la enfermedad diseminada oscila entre un 20-30%<sup>142</sup>. La localización más común de las metástasis es la pulmonar, y hay que tener presente que cuando no existen otras metástasis viscerales, la enfermedad es potencialmente curable mediante la cirugía y la quimioterapia.

Los factores que se asocian a un peor pronóstico en la enfermedad metastásica son: la edad avanzada, el sexo masculino, la localización de metástasis diferente a las óseas o pulmonares, el volumen tumoral > 200 ml, los nódulos pulmonares bilaterales o en número mayor de 4, y los marcadores bioquímicos (LDH y FA) elevados<sup>101</sup>.

### 9.6.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

El intento de resección quirúrgica de las metástasis pulmonares debe formar parte del abordaje terapéutico de la enfermedad diseminada<sup>142</sup>. La supervivencia global se incrementa en aquellos pacientes en los que se logra una resección completa de todas las metástasis. Se ha publicado una supervivencia global a 5 años de hasta un 72% en pacientes con menos de tres metástasis pulmonares y con un intervalo libre de enfermedad mayor de 24 meses. Si tras una primera cirugía pulmonar se evidencian nuevas metástasis pulmonares, debe valorarse la posibilidad de resecciones adicionales<sup>144</sup>.

Los principales factores pronósticos asociados a la SG tras una metastasectomía pulmonar son los siguientes: resección quirúrgica completa, número de metástasis, número de recidivas previas, intervalo libre de enfermedad (las recidivas tardías se asocian a una mayor SG), y existencia de afectación extrapulmonar<sup>99</sup>.

En pacientes que no cumplan criterios de ser intervenidos se puede plantear otros tratamientos locales a nivel pulmonar: radioterapia estereotáxica, ablación por radiofrecuencia o crioblación.

Aunque no se han realizado estudios controlados, la mayoría de autores apoya la administración de quimioterapia (e incluso radioterapia en casos concretos) tras la resección de metástasis pulmonares con el objetivo de eliminar los residuos tumorales microscópicos<sup>99</sup>.

### **Criterios de selección**

- Posibilidad de resección completa macroscópica de todas las metástasis.
- Reserva cardiopulmonar adecuada tras la cirugía.
- Tumor primario controlado.
- Si existe diseminación extrapulmonar o recidiva local ósea, se considerará el abordaje quirúrgico pulmonar si ambas situaciones son subsidiarias de control.

### **Evaluación preoperatoria**

- TC multidetector torácico de alta resolución: de elección para valorar la afectación pulmonar y definir el número y tamaño de las lesiones susceptibles de ser reseçadas.
- PET-TC: de utilidad para descartar la afectación extratorácica.
- Ecoendoscopia y/o mediastinoscopia: pueden complementar a la PET-TC, pero no están indicadas de forma rutinaria.
- Broncoscopia: permite obtener una biopsia en lesiones centrales dudosas.

### **Tipo de técnica quirúrgica**

No hay consenso sobre la secuencia ni los tiempos quirúrgicos cuando el paciente presenta metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico del tumor primario. Lo habitual es realizar inicialmente la cirugía del osteosarcoma, y en un segundo tiempo, la de las metástasis. Si hay afectación bilateral, siempre que sea posible, se realizará la resección de las metástasis de ambos lados en un mismo tiempo quirúrgico, sobre todo si el paciente debe de continuar o iniciar un tratamiento sistémico tras la cirugía. Cuando la afectación bilateral es extensa, puede requerir una cirugía en dos tiempos, con 3-4 semanas de intervalo.

Las posibles técnicas quirúrgicas son:

– Toracotomía abierta (anterior, lateral, posterolateral o esternotomía media): se recomienda llevar a cabo una evaluación intraoperatoria con palpación bimanual, tanto con pulmón expandido como colapsado, una localización y marcaje de todas las lesiones, y, por último, realizar la resección de cada lesión con un mínimo parénquima pulmonar y bordes libres. La resección de metástasis se realizará

idealmente con láser diodo o, si no se dispone de él, mediante segmentectomías atípicas con grapadoras mecánicas. La resección con láser consigue conservar más parénquima pulmonar sano y ha demostrado disminuir las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria con respecto a la resección tradicional. Menos frecuente es la indicación de lobectomías o neumonectomías<sup>144</sup>.

– Videotoroscopia: no existen diferencias en la supervivencia global frente a la toracotomía abierta cuando existen menos de tres nódulos subpleurales y con márgenes libres.

– Exploración ganglionar mediastínica: tan sólo estaría indicada en caso de lesiones sospechosas.

## 9.6.2. TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

### **Tratamiento del osteosarcoma metastásico primario**

Como norma general, se recomienda un tratamiento radical similar al de la enfermedad localizada, que incluya quimioterapia neoadyuvante, resección quirúrgica tanto del tumor primario como de las metástasis, y posteriormente quimioterapia adyuvante<sup>144</sup>.

El esquema farmacológico más adecuado de quimioterapia no ha sido definido en ensayos clínicos aleatorizados, por lo que habitualmente se utiliza el mismo régimen que en la enfermedad localizada: altas dosis de metotrexate, adriamicina y cisplatino, si bien la tasa de respuesta es inferior (20-40%). La proporción de pacientes con respuesta patológica es igualmente inferior, lo que sugiere diferencias biológicas subyacentes<sup>144</sup>.

En un subestudio del ensayo INT-0133 en el que se analizó por separado el grupo de pacientes con enfermedad metastásica diseminada en el momento inicial, se observó que la adición de mifamurtida a la quimioterapia mejoraba la supervivencia libre de evento (42 vs 26%) y la supervivencia global (53 vs 40%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas por el escaso tamaño muestral<sup>96</sup>.

La quimioterapia intensificada con soporte de *stem cells* de sangre periférica no ha mostrado beneficio en esta situación. Por tanto, la recomendación en este grupo de pacientes sería utilizar los mismos esquemas de quimioterapia que en la enfermedad localizada y realizar, siempre que sea posible, una resección de todas las lesiones metastásicas. Actualmente no se puede recomendar la adición de mifamurtida a la quimioterapia en la enfermedad metastásica de inicio, si bien los resultados comunicados son prometedores<sup>96</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad reseccable

Aunque el papel de la quimioterapia tras la resección de una recidiva a distancia no está bien establecido, sí es probable que otorgue un beneficio, al menos en los pacientes con más de tres nódulos y en las recidivas precoces (menos de 6 meses) <sup>144</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad irreseccable

Por norma general son pacientes incurables y, por tanto, candidatos a un tratamiento de quimioterapia con intención paliativa. En pacientes seleccionados, con poco volumen tumoral y sin tratamiento previo con quimioterapia, se puede iniciar un tratamiento sistémico y posteriormente valorar posibilidades de resección<sup>144</sup>.

### **Alternativas terapéuticas tras el fracaso del tratamiento estándar**

#### Gemcitabina

Las primeras experiencias de gemcitabina en monoterapia en pacientes con osteosarcoma politratados detectaron pocas respuestas e hicieron énfasis en las mejoras sintomáticas con estabilización de la enfermedad<sup>145</sup>. La combinación de gemcitabina y docetaxel fue considerada activa y sinérgica en sarcomas de partes blandas, de forma que también fue ensayada en el osteosarcoma refractario con las siguientes dosis: gemcitabina 675 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 y docetaxel entre 75 y 100 mg/m<sup>2</sup> día 8. En una serie retrospectiva de 17 pacientes con edades comprendidas entre 8 y 23 años con osteosarcoma recurrente o refractario, se obtuvieron tres respuestas parciales y el porcentaje de beneficio clínico fue del 25%, motivo por lo que podría ser una alternativa para estos pacientes, con especial vigilancia de la toxicidad medular<sup>146</sup>.

#### Ciclofosfamida en combinación

En un ensayo fase II con 26 pacientes con osteosarcoma se evaluó la combinación de ciclofosfamida y etopósido mediante la administración de dos ciclos de ciclofosfamida 4 g/m<sup>2</sup> y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-3. Se objetivaron 19% de respuestas y 35% de estabilizaciones. La supervivencia libre de progresión a los 4 meses fue del 42%. Sin embargo, dado que el etopósido se reserva frecuentemente como tratamiento de segunda línea combinado con la ifosfamida, la administración de ciclofosfamida y etopósido no parece ser una alternativa muy empleada en estos pacientes<sup>147</sup>.

#### Trabectedina

Este fármaco tiene indicación aprobada como tratamiento de segunda línea en sarcomas de partes blandas. En el osteosarcoma, sólo se dispone de un ensayo fase II en monoterapia en una población de pacientes con osteosarcoma. De 23 pacientes evaluables, se constataron tres respuestas menores con una mediana de duración de tres meses. El resto de pacientes sufrieron una progresión tumoral

con una mediana de tiempo a la progresión de 1,5 meses. Por lo tanto, según los hallazgos de este estudio, el uso de trabectedina no sería recomendable<sup>148</sup>.

### Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos que inhiben la reabsorción ósea y se emplean en la práctica clínica desde hace más de 25 años. Su uso más extendido es en pacientes con osteoporosis, enfermedad de Paget ósea, hipercalcemia, y para la disminución de eventos óseos relacionados con las metástasis óseas. Los bifosfonatos nitrogenados de última generación (minodronato, incadronato, risedronato, alendronato o zoledronato) podrían tener varios efectos en células de tejido óseo, como la inducción de la apoptosis en los osteoclastos (inhibiendo la vía del PI3K-Akt)<sup>149</sup>. La estrategia de combinar bifosfonatos nitrogenados con fármacos quimioterápicos parece prometedora, tras resultados de experimentos preclínicos *in vitro*. La combinación concomitante de zoledronato y gemcitabina o paclitaxel ha mostrado una sinergia en la inhibición del crecimiento celular en líneas celulares de osteosarcoma. En clínica, el empleo de bifosfonatos sólo estaría indicado en los casos en los que el osteosarcoma haya ocasionado metástasis óseas o hipercalcemia<sup>149</sup>.

### Interferones

En los últimos años ha existido un renovado interés en la inmunomodulación ejercida por interferones y su aplicabilidad en el osteosarcoma. De composición glicoproteica, este tipo de citoquinas activan células Natural Killer (NK) y macrófagos, aumentando la presentación de antígenos a linfocitos. Es precisamente este mecanismo, la activación de macrófagos y monocitos, el responsable de la actividad tumoricida de la mifamurtida contra el osteosarcoma. Estudios recientes muestran actividad *in vitro* del interferon alfa potenciando la quimiosensibilidad de la adriamicina mediante apoptosis dependiente del p53<sup>144</sup>.

### Terapias de diana molecular

Los inhibidores de m-TOR, cuya vía está implicada en el control del crecimiento y proliferación celular, podría tener utilidad en el tratamiento del osteosarcoma. En un estudio fase II con AP23573, el inhibidor de m-TOR, se trataron pacientes con sarcoma de partes blandas y osteosarcoma en progresión tras tratamientos convencionales, sin restricción en el número de líneas previas. Hubo beneficio clínico, definido como respuesta parcial o completa, en el 29% de los casos, incluyendo 5 respuestas parciales (4 de ellas, en pacientes con osteosarcoma). La mediana de supervivencia global entre los pacientes que consiguieron un beneficio clínico fue significativamente mejor. Adicionalmente, se ha comprobado que la positividad en la expresión proteica de m-TOR en bloques

de parafina de pacientes con osteosarcoma es un factor pronóstico independiente, asociándose a una peor supervivencia libre de evento y supervivencia global<sup>150</sup>.

Otros mecanismos moleculares han mostrado cierta importancia en estudios preclínicos: Pgp, MMPs, VE- GFR, Wnt entre otros, pero todavía no se han aplicado en clínica, por lo que habrá que aguardar a datos futuros<sup>150</sup>.

## 10. SEGUIMIENTO

Es esencial realizar un seguimiento adecuado del paciente con un osteosarcoma ya tratado, ya que el objetivo básico será el diagnóstico de recidivas locales o diseminación a distancia de la enfermedad. El seguimiento debe incluir un examen físico de la localización del osteosarcoma, una evaluación de la función de la extremidad intervenida y las posibles complicaciones postquirúrgicas.

Tras completar la quimioterapia adyuvante, el seguimiento durante los dos primeros años debe ser cada 2-3 meses. Posteriormente, cada 4-6 meses durante los dos años siguientes. Durante los 5 años siguientes, las valoraciones deben ser cada 6-12 meses, según el protocolo de cada hospital y la evolución del paciente. La diseminación tardía, así como las recidivas locales y los déficits funcionales pueden aparecer tras los 10 años después del diagnóstico del tumor, por lo que no existe un punto de detención universalmente aceptado para la vigilancia del tumor<sup>93</sup>. En el caso de los osteosarcomas de bajo grado, la frecuencia de las visitas de seguimiento puede espaciarse más.

El seguimiento debe incluir exploraciones complementarias de la localización primaria del tumor y del tórax, e incluso, considerarse exploraciones complementarias como el PET-TC y/o gammagrafía ósea para descartar la diseminación del tumor<sup>93</sup>.

## 11. PRONÓSTICO

La localización primaria del tumor, el tamaño del osteosarcoma, las metástasis en el momento inicial del diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento quirúrgico definitivo son los factores pronósticos del osteosarcoma del paciente mayor de 40 años descritos en la bibliografía<sup>2</sup>, teniendo en cuenta que los pacientes de edad avanzada tienen mayor predilección por la localización axial, que el osteosarcoma suele ser secundario a la transformación sarcomatosa de la enfermedad de Paget o radioterapia previa, y que existe una menor tolerancia a la quimioterapia agresiva y con peores resultados tras el tratamiento empleado<sup>2</sup>.

En cuanto al grado de malignidad, las lesiones de bajo grado producen metástasis en menor frecuencia, y presentan mejores cifras de supervivencia que los tumores de alto grado. El tamaño y la localización también se tratan de variables interrelacionadas, ya que la mayoría de los tumores proximales son mayores en el momento del diagnóstico que los tumores distales. Los osteosarcomas pagéticos siguen teniendo mal pronóstico, con una supervivencia a largo plazo menor del 15%. Los osteosarcomas inducidos por radiación se han relacionado con mal pronóstico, probablemente debido a su aparición en localizaciones atípicas, donde su resección es más compleja. Los osteosarcomas por radiación en las extremidades pueden tener el mismo pronóstico que otros osteosarcomas de alto grado. La edad y el sexo no parecen tener significación pronóstica<sup>65</sup>.

El osteosarcoma convencional no tratado es universalmente fatal. El crecimiento local agresivo y la rápida diseminación hematógena sistémica marcan su curso. Aunque las metástasis pueden asentar en múltiples localizaciones, las metástasis pulmonares son la localización más común de enfermedad sistémica clínicamente significativa. El hueso es el segundo sitio más frecuente de metástasis, pero éste es, en gran medida, un evento preterminal<sup>65</sup>. Los pacientes que presentan lesiones pulmonares resecables tienen una supervivencia del 30-50%<sup>65</sup>, en comparación con los que tienen metástasis pulmonares irresecables, ausencia de respuesta a la quimioterapia o presencia de lesiones óseas múltiples. Los pacientes con metástasis no pulmonares tienen un pronóstico peor, con menos de un 5% de supervivencia a largo plazo. Asimismo, las metástasis pulmonares tardías se tratan mediante cirugía y quimioterapia. Los factores de mal pronóstico incluyen las rápidas recidivas tras finalizar el tratamiento, la presencia de múltiples nódulos pulmonares (>8), nódulos pulmonares grandes (>3cm) y nódulos pulmonares irresecables. Los pacientes con nódulos pulmonares pequeños, escasos y resecables de aparición tardía pueden tener más del 40% de posibilidades de curación después de un tratamiento agresivo<sup>65</sup>.

La supervivencia del osteosarcoma de alto grado mediante tratamiento quirúrgico aislado es pobre. Gracias al desarrollo de una terapia multidisciplinaria efectiva, se han introducido cambios significativos en el tratamiento del osteosarcoma. La elevada tasa de mortalidad de los pacientes con osteosarcoma con metástasis pulmonares, a pesar del empleo de cirugía ablativa inmediata y de los estudios torácicos normales prequirúrgicos sin evidencia de enfermedad en el momento del diagnóstico, implica que las micrometástasis pulmonares subclínicas están presentes en la mayoría de los casos. Por lo tanto, el osteosarcoma debe ser tratado como una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico inicial; por ese motivo, el tratamiento empleado es multidisciplinar, combinando el tratamiento quirúrgico y la quimioterapia. La supervivencia tras la combinación del tratamiento local y sistémico sin diseminación a distancia inicial es del 60-80%, y la cirugía de salvamento de extremidad puede emplearse en más del 80% de los pacientes.

Por lo tanto, la supervivencia final está directamente relacionada con la respuesta a la terapia neoadyuvante. En aquellos pacientes cuyos tumores tienen >90% de necrosis tumoral, la supervivencia a largo plazo generalmente es del 80-90%. En los que la necrosis tumoral es <90% y no se producen cambios tras realizar el tratamiento adyuvante, la supervivencia es extremadamente pobre, alcanzando cifras del 15%.

Los factores pronósticos son, tal y como hemos observado, determinantes para conocer el comportamiento del osteosarcoma, así como para establecer una estrategia terapéutica global y valorar la evolución de la enfermedad.

## VI. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

#### HIPÓTESIS NULA (H0):

El comportamiento del osteosarcoma de pacientes con edad igual o superior a 40 años es diferente al de los osteosarcomas de menor edad, en cuanto a características clínicas, supervivencia, respuesta al tratamiento empleado, recidiva, factores pronósticos y evolución de la enfermedad.



## VII. OBJETIVOS

## 1. OBJETIVOS PRINCIPALES

Los objetivos principales de este estudio son los siguientes:

- Describir los factores pronósticos de supervivencia del osteosarcoma en pacientes de edad igual o superior a 40 años, tratados en el HSCSP durante los años 1986-2016.
- Evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, así como la mortalidad de la enfermedad.
- Demostrar la influencia de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento quirúrgico del tumor.
- Comparar los resultados obtenidos con la literatura publicada y con un grupo de pacientes con osteosarcoma y edad inferior a 40 años, diagnosticados y tratados en nuestro centro durante el mismo periodo de años.

## 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes:

- Describir las características epidemiológicas del grupo de pacientes del estudio.
- Evaluar la frecuencia de aparición de recidiva local y diseminación a distancia de la enfermedad.
- Determinar factores predisponentes a la aparición del osteosarcoma no descritos en la literatura.



## VIII. PACIENTES Y MÉTODO

## 1. PACIENTES. MUESTRA A ESTUDIO

Se han recogido los pacientes con edad igual o superior a 40 años, diagnosticados mediante confirmación histológica de osteosarcoma y tratados en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HSCSP de Barcelona, en el periodo comprendido entre los años 1986 y 2016.

De forma complementaria, se han recogido los datos de los pacientes con el mismo diagnóstico y edad inferior a 40 años, tratados en el mismo centro durante el mismo periodo.

La población objeto de estudio pertenece al área de referencia del HSCSP, que incluye pacientes procedentes de diversas comunidades autónomas de Cataluña, Galicia, La Rioja, País Vasco, Andalucía y Madrid. Los datos recogidos han sido obtenidos mediante la revisión de la historia clínica de cada uno de ellos, incluyendo estudios radiológicos e histológicos.

Este estudio está aprobado por el Comité de Ética del HSCSP, obteniendo el código del protocolo IIBSP-OST-2017-67.

## 2. MÉTODO

### 2.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo observacional protocolizado de todos los pacientes mayores y menores de 40 años de edad diagnosticados de osteosarcoma en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HSCSP, entre los años 1986 y 2016.

Se procede a realizar un protocolo de recogida de datos en cada uno de los grupos de edad, que incluye:

- **Datos epidemiológicos:**

- Edad del paciente, expresada en años, en el momento de la fecha de la primera visita realizada en nuestro centro.
- Sexo del paciente: masculino o femenino.
- Antecedentes patológicos de interés, incluyendo antecedentes familiares de neoplasia, tabaquismo y traumatismo previo sobre la región de aparición del osteosarcoma.

- **Datos clínicos del osteosarcoma:**

- Localización del osteosarcoma. Se ha determinado el hueso en el que se localiza el tumor primario en el momento del diagnóstico. En los huesos largos, además se ha descrito la posición dentro de la estructura ósea, como proximal (incluyendo epífisis y metáfisis), diafisaria o distal (incluyendo epífisis y metáfisis). En el caso de los osteosarcomas pélvicos, se han unificado los tumores localizados en las diferentes regiones pélvicas (ilion, isquion y pubis) bajo la denominación común de “tumores pélvicos”. Se han realizado dos grupos, en función de si el tumor se encuentra en región axial escapular (incluyendo tumores de escápula y clavícula) y pélvica (incluyendo tumores pélvicos), o en extremidades; y además se han agrupado, según la región anatómica afectada, en tumores de “Extremidad Superior”, “Extremidad Inferior” y “Pelvis”.
  - Lateralidad: Derecha o izquierda.
  - Motivo de consulta inicial: Sintomatología dolorosa, aumento de volumen de la región afectada o aparición de masa, hallazgo casual en estudios de imagen o analíticos, o bien, fractura patológica como debut de la enfermedad.
  - Intervalo de tiempo entre la sintomatología inicial y diagnóstico histológico del tumor, expresado en meses.
  - Existencia de una enfermedad o lesión predisponente a la aparición del osteosarcoma, tales como la enfermedad de Paget, radioterapia previa, tumor preexistente (determinando qué tipo de lesión inicial es) y si existe una lesión asociada al osteosarcoma.
- **Hallazgos radiológicos en pruebas de imagen y datos analíticos:**
- Características radiológicas del osteosarcoma en radiografías simples: lesión lítica, blástica o mixta.
  - Hallazgos en la GGO: lesión única o múltiple.
  - Parámetros analíticos iniciales y postquirúrgicos:
    - Fosfatasa alcalina (FA). Los valores normales, según datos del Laboratorio de Bioquímica del HSCSP, son 40-130 U/L.
    - Lactato deshidrogenasa (LDH). Los valores normales, según datos del Laboratorio de Bioquímica del HSCSP, son 125-243 U/L.

Los parámetros analíticos iniciales son considerados previamente al inicio de la quimioterapia neoadyuvante, o bien, antes del tratamiento quirúrgico en los casos en los que no se haya administrado quimioterapia previa a la cirugía.

En cuanto a los parámetros postoperatorios, los datos son tomados tras la realización de la quimioterapia adyuvante, o bien, tras el tratamiento quirúrgico

en los casos en los que no hayan precisado adyuvancia.

- **Diagnóstico, tratamiento empleado y evolución del osteosarcoma:**

- Biopsia tumoral:
  - Se ha cuantificado el tiempo (expresado en meses) desde que el paciente presentó el primer síntoma y la realización de la biopsia.
  - Se han establecido dos grupos, dependiendo de si la biopsia ha sido efectuada en el HSCSP o en el centro de procedencia del paciente.
  - Fecha de la biopsia tumoral, que correspondería a la fecha del diagnóstico del osteosarcoma.
  - Tipo de biopsia: cerrada/percutánea, incisional o escisional.
  - Tipo histológico de osteosarcoma, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (última actualización, 2013):
    - Osteosarcoma convencional:
      - Osteoblástico.
      - Condrolástico.
      - Fibroblástico.
    - Osteosarcoma parostal.
    - Osteosarcoma periostal.
    - Osteosarcoma telangiectásico.
    - Osteosarcoma de célula pequeña.
    - Osteosarcoma superficial de alto grado.
    - Osteosarcoma central de bajo grado.
    - Osteosarcoma secundario.
  - Determinación de si se trata de un osteosarcoma primario o secundario (si ha aparecido a partir de una lesión subyacente). En los casos de los osteosarcomas secundarios, se ha revisado el intervalo de malignización de la lesión previa hasta la aparición del osteosarcoma.
  - Se ha determinado si existe una lesión asociada al osteosarcoma.
- Estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico: localizado o diseminado.
- Existencia de fractura patológica inicial, independientemente de si ha sido el debut de la enfermedad o no.
- Tratamiento neoadyuvante. Se ha determinado la realización de quimioterapia preoperatoria, así como el número de ciclos, la pauta farmacológica empleada y la toxicidad inducida por el tratamiento.
- Tratamiento quirúrgico del osteosarcoma:

- Fecha de la intervención quirúrgica.
- Intervalo de tiempo entre la fecha de la realización de la biopsia y la fecha de la intervención quirúrgica, expresada en meses.
- Tipo de tratamiento empleado:
  - Resección: Tipo de resección ósea realizada, extra o intraarticular, además de si se trata de una resección intralesional (márgenes quirúrgicos afectados), marginal, amplia o radical.
  - Amputación.
  - Desarticulación.
- Tipo de reconstrucción realizada: Se ha determinado si se ha realizado una artrodesis o una artroplastia, asociada o no a un aloinjerto de soporte (sistema composite), aloinjerto estructural intercalar u osteoarticular, además del sistema de osteosíntesis o fijación del aloinjerto empleado.
- Tamaño tumoral. Se ha cuantificado el tamaño tumoral determinando el diámetro mayor de la lesión mediante el estudio anátomo-patológico del tumor, expresado en centímetros, o en su defecto, a través de los estudios de imagen preoperatorios.
- Estudio patológico:
  - Márgenes quirúrgicos. Tanto el tamaño de la resección ósea efectuada, como los márgenes de resección, ya sean óseos o de partes blandas, han sido valorados por el Servicio de Anatomía Patológica del HSCSP. En el caso de afectación de los márgenes, la resección es considerada como *intralesional o incompleta*, tomando como referencia el margen de resección más próximo a las células tumorales. En el caso de resecciones articulares o de segmentos óseos que incluyan una epífisis, el margen tomado como referencia ha sido el que comprende la resección realizada por el cirujano y la localización de la célula tumoral más cercana, teniendo en cuenta que la articulación actúa como barrera natural. Se han realizado dos grupos: cirugía amplia o radical, y cirugía marginal o intralesional.
  - Se ha evaluado la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante y la necrosis tumoral postquimioterapia (expresada en porcentaje). La necrosis tumoral se calcula mediante el estudio histológico de la pieza de resección, analizando la cantidad de tumor no viable respecto al volumen total del tumor. Se ha considerado, según los criterios de Picci, Wunder y Salzer-

Kuntschik, una respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante si el porcentaje es  $\geq 90\%$  o pobre si es  $< 90\%$ <sup>151</sup>.

- Tratamiento adyuvante:
  - Tipo de tratamiento:
    - Quimioterapia. Se ha determinado la realización de quimioterapia postoperatoria, así como el número de ciclos, la pauta farmacológica empleada y la toxicidad inducida por la misma.
    - Radioterapia. Se ha establecido la realización o no de radioterapia postoperatoria, así como la dosis absorbida por el paciente, calculada en Gy.
  - Complicaciones secundarias al tratamiento adyuvante.
- Complicaciones secundarias al tratamiento quirúrgico: dolor, rigidez articular, dismetría, infección postquirúrgica, fracaso mecánico, lesión vásculo-nerviosa, síndrome de dolor regional complejo y síndrome del miembro fantasma, entre otros. En el caso de las infecciones postquirúrgicas, se ha descrito el germen causante de la infección y el tratamiento empleado; en los fracasos mecánicos, se ha descrito el tiempo de aparición tras el tratamiento quirúrgico del osteosarcoma, así como el tratamiento realizado.
- Se ha determinado la necesidad de una intervención quirúrgica por parte del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva en algún momento de la evolución del tumor, tanto para la cobertura inicial tras la resección tumoral, como para tratar posibles complicaciones cutáneas postquirúrgicas.
- Recidiva de la lesión:
  - Fecha del diagnóstico. Se ha determinado la aparición de recidiva local tras la cirugía inicial, a través de la exploración física y los estudios de imagen, así como el intervalo de tiempo entre la fecha del diagnóstico del tumor inicial y la recidiva, expresado en meses.
  - Parámetros analíticos en el momento de la recidiva de la lesión:
    - Fosfatasa alcalina (FA).
    - Lactato deshidrogenasa (LDH).
  - Empleo de tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.
  - Tratamiento de la recidiva.
  - Aparición de segunda recidiva. Se ha determinado la fecha de aparición de la misma, expresada en meses, desde el diagnóstico de la primera, así como el tratamiento empleado y si ha requerido tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.

- Diseminación de la enfermedad. Se ha determinado la aparición de metástasis a distancia tras la cirugía inicial del osteosarcoma, así como el tiempo de aparición tras el diagnóstico del tumor, su localización, la existencia de metástasis satélite y si han sido tratadas quirúrgicamente.
- Seguimiento del paciente. Se ha considerado como punto inicial, la fecha de diagnóstico del tumor, y como punto final, la fecha de la última anotación en la historia clínica o fecha de exitus, en el caso de que el paciente haya fallecido. El seguimiento ha sido determinado en meses completos, entre las fechas mencionadas.
- Supervivencia global.
- Supervivencia libre de evento o enfermedad, es decir, el periodo desde la fecha del diagnóstico de la enfermedad hasta la progresión de la misma, recidiva o exitus, o el último seguimiento para el paciente sin eventos.
- Mortalidad. Se ha determinado si el paciente ha fallecido o no, incluyendo la fecha de exitus.

---

## 2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES

La muestra principal del trabajo cumple todos los criterios de inclusión que se presentan a continuación.

- **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico histológico de osteosarcoma.
- Edad igual o superior a 40 años.
- Localización tumoral en extremidades o pelvis.
- Seguimiento mínimo de 12 meses.

- **Criterios de exclusión:**

- Edad inferior a 40 años.
- Otras localizaciones (cabeza, cuello, tórax y columna cervical, dorsal o lumbosacra).
- Seguimiento inferior a 12 meses.
- Pacientes sometidos a una biopsia como única intervención quirúrgica.
- Incongruencias en el diagnóstico entre la biopsia y la pieza de resección tumoral.
- Pacientes intervenidos de la lesión tumoral en otros centros, a excepción de la biopsia diagnóstica.

La muestra secundaria del estudio, es decir, la formada por pacientes diagnosticados de osteosarcoma y edad inferior a 40 años, cumple todos los criterios de inclusión y exclusión, a excepción del rango de edad.

---

### 2.3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Los pacientes son valorados ambulatoriamente en Consultas Externas de la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HSCSP.

Se procede a realizar una historia clínica completa, anamnesis, exploración física y solicitud y/o revisión de exploraciones complementarias. Las pruebas de imagen realizadas en otros centros son incluidas en el programa informático de nuestro centro.

A continuación, se solicita una biopsia de la lesión, previa firma del consentimiento informado del paciente y analítica sanguínea con parámetros de hemostasia, con el objetivo de obtener tejido tumoral para filiar la histología del tumor.

En cuanto a las biopsias cerradas o percutáneas, se realizan bajo anestesia local y mediante una incisión cutánea inferior a 1 centímetro en la región donde se localiza el tumor, siguiendo el trayecto de la futura incisión quirúrgica que será empleada para el tratamiento quirúrgico definitivo. Se toma una trefina para poder acceder al hueso afecto, alcanzando la cortical y perforándola, hasta la región donde se localiza el tumor. Una vez tomada la muestra, se retira cuidadosamente la trefina, y la muestra es extraída con ayuda de una varilla que se introduce en el interior de la misma, para colocar su contenido en el interior del recipiente específico de Anatomía Patológica, y proceder al estudio histológico del mismo. Dicho procedimiento lo realiza el cirujano, bajo control con escopía, o bien el radiólogo, guiado mediante TC. La muestra debe de ser fijada con formol para que no se alteren las características celulares, y es remitida al Servicio de Anatomía Patológica para ser evaluada.

La biopsia incisional consiste en extirpar una pequeña porción de la lesión, mediante una incisión mayor que la empleada en las biopsias percutáneas o cerradas, con el objetivo de obtener mayor tejido tumoral. La biopsia escisional estaría indicada en los casos de tumores o lesiones pequeñas en los que se desee realizar una exéresis en su totalidad y posterior análisis histológico de la pieza tumoral.

El tejido tumoral obtenido tras la biopsia es fijado en un bloque de parafina y, posteriormente, se realizan secciones o laminillas de 4-5 micras, y tinción con hematoxilina-eosina. Posteriormente se procede a su estudio mediante el microscopio óptico; si existen dudas acerca del diagnóstico, se realizan estudios de inmunohistoquímica.

En el caso de pacientes procedentes de otros centros hospitalarios a los que previamente se les ha

realizado una biopsia en su centro de referencia, dichas muestras, fijadas con formol, son revaloradas por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro, con el objetivo de evitar una segunda biopsia, si no es imprescindible.

Una vez se ha obtenido el diagnóstico definitivo del osteosarcoma, cada caso es valorado en el Comité Multidisciplinar de Sarcomas del HSCSP, formado por especialistas de la unidad de Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía Ortopédica Oncológica, Radiología, Anatomía Patológica, Cirugía General y Digestiva, Cirugía Plástica y Reconstructiva, y Cirugía Torácica, para establecer el algoritmo terapéutico individualizado para cada paciente.

El seguimiento se ha determinado como punto inicial del estudio la fecha de diagnóstico histológico del tumor, y como punto final de seguimiento la fecha de la última anotación en la historia clínica o fecha de exitus, en el caso de que el paciente haya fallecido. El seguimiento ha sido determinado en meses completos, entre las fechas mencionadas.

---

#### 2.4. RECOGIDA DE DATOS

Los datos han sido recogidos en una tabla Excel mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

---

#### 2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha diseñado este trabajo como un estudio no experimental y observacional de tipo analítico de cohortes retrospectivas. Las variables de tipo categórico han sido expresadas en valor de recuento total y en frecuencia/porcentaje. Las variables no categóricas o cuantitativas han sido expresadas en medias, medianas y desviación estándar.

La relación entre variables categóricas se ha analizado mediante estadísticos de Chi-cuadrado (test exacto de Fisher para variables dicotómicas y Chi-Cuadrado de Pearson para politómicas). La relación respecto a variables cuantitativas de distribución normal se ha analizado mediante comparación de medias y análisis mediante T-Student y ANOVA (en caso de más de dos grupos de comparación).

Se ha establecido como supervivencia global el tiempo transcurrido en meses entre la fecha del diagnóstico de la enfermedad y la fecha de exitus, en el caso de que haya sucedido, siendo la fecha de referencia final para los pacientes que continúan vivos al final del estudio, la de última anotación en

la Historia Clínica. Se ha establecido como supervivencia libre de evento el tiempo transcurrido en meses entre la fecha del diagnóstico de la enfermedad y la fecha de exitus, metástasis a distancia o recidiva local, considerando el evento más cercano al inicio del estudio; en el caso de no aparecer ninguno de estos eventos, se ha considerado la fecha de última anotación en la Historia Clínica como referencia final.

La estimación de las tasas y la representación de las curvas de supervivencia, en caso de variables categóricas, se han realizado mediante el método de Kaplan-Meier, y las diferencias entre grupos han sido analizadas mediante test univariante log-rank; en variables cuantitativas, el análisis de supervivencia se ha realizado mediante un modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox. Para el estudio de factores de riesgo independientes se ha realizado un análisis multivariante mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Se ha establecido una significancia estadística en el valor usual del 5% ( $\alpha=0.05$ ).

Para el cálculo estadístico se ha utilizado como soporte el paquete el software IBM-SPSS (V 24.0).



## IX. RESULTADOS

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA PRINCIPAL

La muestra del estudio está formada por 37 pacientes con edad igual o superior a 40 años, diagnosticados de una tumoración confirmada histológicamente de osteosarcoma y tratados en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HSCSP, en el periodo comprendido entre los años 1986 y 2016.

El seguimiento medio es de 69.76 meses, con un rango de 15-277 meses, una mediana de 42 meses y una desviación estándar de 72.77 meses.

La muestra está formada por 22 varones (59.5%) y 15 mujeres (40.5%), con una edad media en el momento del diagnóstico de 52 años (40-89 años), una mediana de 50 años y una desviación estándar de 10.22 años.

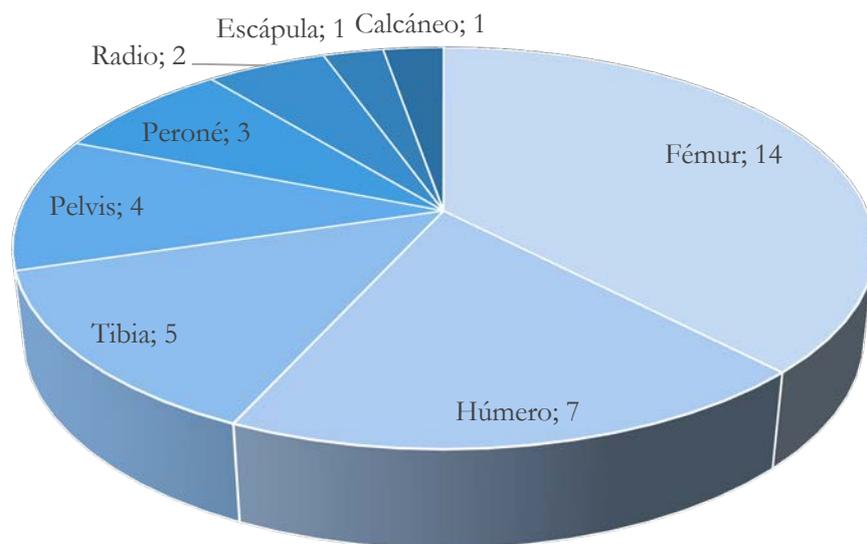
No se han objetivado diferencias significativas en la supervivencia global (SG) ni en la supervivencia libre de evento (SLE), en función del sexo de los pacientes ( $p=0.305$  y  $p=0.514$ , respectivamente).

Tampoco existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE, en función de la edad de los pacientes ( $p=0.336$  y  $p=0.135$ , respectivamente).

En el 27% de los casos, los pacientes presentan antecedentes personales o familiares oncológicos ( $n=10$ ). No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE y la existencia de antecedentes personales o familiares oncológicos ( $p=0.680$  y  $p=0.399$ , respectivamente).

En cuanto al tabaquismo, en el 27% ( $n=10$ ) de la muestra existe un antecedente de consumo actual o pasado. No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE y el tabaquismo ( $p=0.916$  y  $p=0.745$ , respectivamente).

En cuanto a la localización del osteosarcoma, el 38% del total se sitúa en el fémur ( $n=14$ ); el 19% ( $n=7$ ), en el húmero. La siguiente localización en frecuencia es la tibia, que afecta al 13.5% de los casos ( $n=5$ ), seguida de la pelvis en un 10.8% ( $n=4$ ), el peroné en un 8% ( $n=3$ ), el radio en un 5.3% ( $n=2$ ) y la escápula y el calcáneo en un 2.7% cada una de ellas ( $n=1$ ) (Gráfica de sectores 1).



**Gráfico de sectores 1:** Localización de los osteosarcomas, expresado en nº de casos (n).

El 39% de los osteosarcomas se sitúa a nivel de la epífisis y/o metáfisis proximal del hueso (n=12); el 3.2% a nivel diafisario (n=1), y el 57.8% restante (n=18), en metáfisis y/o epífisis distal del hueso. Del total de los osteosarcomas proximales, 7 casos se localizan en húmero, 1 en radio, 2 en peroné, 1 en fémur y 1 en tibia. La localización del osteosarcoma diafisario es la tibia. En cuanto a los osteosarcomas distales, 13 casos se localizan en fémur, 3 casos en tibia, 1 caso en peroné y 1 caso en radio. Por lo tanto, la localización más afectada es el fémur distal (n=13; 35%), seguida del húmero proximal (n=7; 19%), la pelvis (n=4; 10.8%) y la tibia distal (n=3; 8.1%).

El 86.5% se localiza en extremidades (n=32) y el 13.5% de los tumores, a nivel axial (n=5).

Si la agrupación se realiza en función de la región anatómica afectada, los osteosarcomas se pueden clasificar en: Extremidad Superior (incluyendo cintura escapular, hombro, brazo, codo, antebrazo, muñeca y mano), Extremidad Inferior (incluyendo cadera, muslo, rodilla, pierna, tobillo y pie) y Región Pélvica. El primer grupo lo forman el 27% de los casos (n=10); el segundo, el 62.2% (n=23) y el tercero, el 10.8% (n=4). Teniendo en cuenta la agrupación de la localización del osteosarcoma en función de las regiones anatómicas afectadas, no existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE entre las diferentes localizaciones ( $p=0.089$  y  $p=0.908$ ).

No existe ningún caso de osteosarcoma multicéntrico.

En cuanto a la lateralidad de los tumores de la muestra, el 40.5% son izquierdos (n=15) y el 59.5%, derechos (n=22).

En el 8% de los casos (n=3) existe un antecedente traumático sobre la región donde asienta el osteosarcoma. No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE y la existencia de un antecedente traumático sobre la región donde asienta el tumor ( $p=0.842$  y  $p=0.78$ , respectivamente).

En cuanto al primer síntoma que presentó el paciente y motivó realizar la primera consulta sobre la tumoración, y permitir así su diagnóstico, fue el dolor secundario al tumor en el 76% de los casos (n=28) y la aparición de una masa palpable en el 19% (n=7). En el 5% de los pacientes (n=2), el diagnóstico del tumor se estableció mediante un hallazgo casual en una exploración complementaria.

El 13.5% de los pacientes ha presentado una fractura patológica en algún momento de la evolución de la enfermedad (n=5). No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE y la existencia de fractura patológica ( $p=0.725$  y  $p=0.742$ , respectivamente).

En cuanto a las exploraciones complementarias realizadas en el momento del diagnóstico inicial del tumor, han sido evaluadas las radiografías simples iniciales, así como la GGO, la RM del tumor y parámetros analíticos en sangre, entre otras.

Las radiografías simples han podido ser analizadas en 35 de los 37 pacientes de la muestra, objetivando 23 tumores osteolíticos (65.7%), 8 tumores blásticos (22.8%) y 4 tumores con un patrón mixto (11.5%).

36 de los 37 pacientes disponen de una GGO preoperatoria. En 34 casos, el osteosarcoma no presenta lesiones compatibles con metástasis en el esqueleto axial (94.4%); en 2 casos, sí que existe una diseminación de la enfermedad en el momento inicial (5.6%).

Los parámetros analíticos estudiados en el momento inicial del diagnóstico del osteosarcoma son: la fosfatasa alcalina (FA) y la lactato deshidrogenasa (LDH). El valor medio de la FA es de 302 U/L, con un rango de 57-1108 U/L, una mediana de 140 U/L y una desviación estándar de 324.04 U/L. El valor medio de la LDH es de 272.44 U/L, con un rango de 169-427 U/L, una mediana de 227 U/L y una desviación estándar de 106.1 U/L.

No existen diferencias significativas en la SG y el valor de la FA ( $p=0.948$ ) o de la LDH ( $p=0.946$ ). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la FA ( $p=0.183$ ), o la LDH ( $p=0.498$ ).

El 86.5% de los pacientes presentaron un estadio localizado en el momento del diagnóstico de la enfermedad (n=32); el 13.5% restante, presentaron un estadio diseminado (n=5). Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad ( $p=0.05$ ). También existen diferencias significativas en la SLE y la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad ( $p<0.001$ ).

La localización del tumor (según la región anatómica afectada: Extremidad Superior-Extremidad Inferior-Pelvis), no influye de manera significativa en la SG, tanto si existen metástasis en el momento inicial de la enfermedad como si no ( $p=0.781$ ).

El tamaño tumoral se ha podido obtener en 35 de los 37 pacientes de la muestra. El valor medio es de 9.65 centímetros (4-18 centímetros), con una mediana de 8.5 centímetros y una desviación estándar de 3.65 centímetros. Esta medición se ha obtenido a partir del informe de Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica o, en su defecto, a partir de las pruebas complementarias preoperatorias del tumor. No existen diferencias significativas en la SG ni en SLE en función del tamaño del tumor ( $p=0.933$  y  $p=0.616$ , respectivamente).

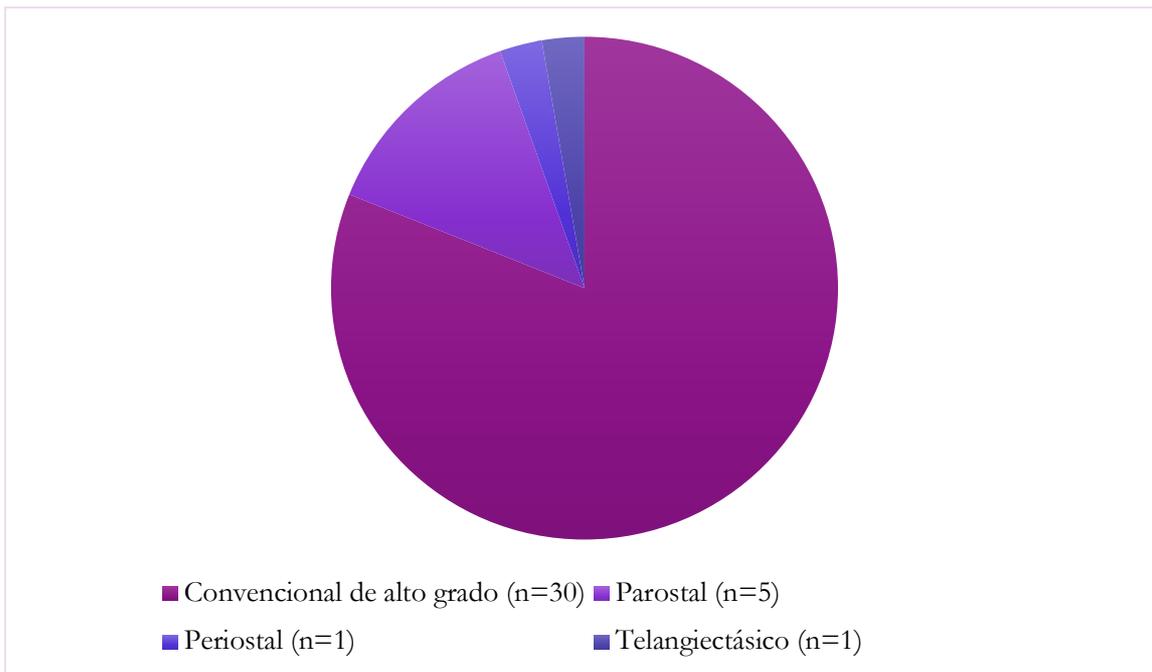
La localización del tumor (según la región anatómica afectada: Extremidad Superior-Extremidad Inferior-Pelvis), no influye de manera significativa en la SG según el tamaño tumoral ( $p=0.97$ ).

El intervalo del tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología secundaria al tumor y la realización de la biopsia y, por tanto, el diagnóstico del tumor, ha sido expresado en meses. La media es de 15.2 meses (1-240 meses), con una mediana de 5 meses y una desviación estándar de 39.81 meses. No existen diferencias significativas en la SG ( $p=0.114$ ) ni en la SLE ( $p=0.129$ ), en función de dicho intervalo de tiempo.

La mayoría de las biopsias realizadas fueron percutáneas o cerradas (83.8%,  $n=31$ ), guiadas o no, con una TC. El 16.2% restante, fueron biopsias incisionales ( $n=6$ ).

El 62.2% de las biopsias fueron realizadas en el HSCSP ( $n=23$ ); el 37.8% restante, en el centro hospitalario de origen de los pacientes ( $n=14$ ).

Según la última actualización de la Clasificación de los tumores óseos de la Organización Mundial de la Salud (2013), los osteosarcomas revisados han sido clasificados en: osteosarcomas convencionales de alto grado (81.1%,  $n=30$ ), osteosarcomas parostales (13.5%,  $n=5$ ), osteosarcoma periostal (2.7%,  $n=1$ ) y osteosarcoma telangiectásico (2.7%,  $n=1$ ) (Gráfica de sectores 2). En cuanto a los osteosarcomas convencionales de alto grado, el 66.7% de los casos son osteoblásticos ( $n=20$ ), el 23.3% son fibroblásticos ( $n=7$ ) y el 10% son condroblásticos ( $n=3$ ). No existen diferencias significativas en la SG y el tipo de osteosarcoma ( $p=0.517$ ).



**Gráfico de sectores 2:** Tipo de osteosarcoma, expresado en nº de casos (n).

No existen diferencias significativas en la SLE entre los diferentes tipos histológicos de osteosarcoma ( $p=0.128$ ).

El 81.1% de los osteosarcomas son primarios ( $n=30$ ); el 18.9% restante, secundarios ( $n=7$ ). No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE, en cuanto a si se trata de un osteosarcoma primario o secundario ( $p=0.402$  y  $p=0.197$ , respectivamente).

En los osteosarcomas secundarios, el intervalo medio de malignización desde la lesión inicial y el desarrollo del osteosarcoma es de 208.8 meses (50-516 meses), con una mediana de 149 meses y una desviación estándar de 191.63 meses. Tan sólo 1 paciente ha presentado una transformación sarcomatosa de enfermedad de Paget (2.7% del total de los osteosarcomas), y ningún paciente, un osteosarcoma radioinducido.

6 pacientes (16.2%) presentan el antecedente de la existencia de una lesión benigna sobre la localización donde posteriormente se ha desarrollado el osteosarcoma. El 33.3% ( $n=2$ ) de estas lesiones corresponden a un tumor de células gigantes, el 33.3% ( $n=2$ ) a un encondroma, el 16.7% ( $n=1$ ) a un quiste óseo aneurismático, y en el 16.7% ( $n=1$ ) no ha podido filiarse la lesión previa.

2 de los 37 osteosarcomas (5.41%) presentan una lesión asociada, que en ambos casos se trata de un quiste óseo aneurismático.

El 70.3% de los pacientes (n=26) han recibido quimioterapia neoadyuvante. El 29.7% de los pacientes (n=11) han sido sometidos a tratamiento quirúrgico de entrada. El número de ciclos de tratamiento neoadyuvante recibidos es de 3.6 (2-6 ciclos). No existen diferencias significativas en la SG y la realización de quimioterapia neoadyuvante (p=0.218).

Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la realización de quimioterapia neoadyuvante (p=0.325).

En cuanto al esquema farmacológico empleado, en el 86.5% de los casos ha sido Cisplatino-Adriamicina (n=19). En el 4.5% ha sido Cisplatino-Adriamicina-Metrotexate (MTX) (n=1). En el 4.5% ha sido Cisplatino-Doxorrubicina (n=1), y en el 4.5% restante (n=1), Cisplatino-Adriamicina-Doxorrubicina. No existen diferencias significativas en la SG, respecto al tipo de esquema farmacológico empleado (p=0.892). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el esquema farmacológico empleado en la quimioterapia neoadyuvante (p=0.73).

La toxicidad secundaria a la pauta farmacológica de la quimioterapia neoadyuvante es la que se presenta en la Tabla 4:

% pacientes	n	Toxicidad
23.1%	6	Hematológica
15.3%	4	Digestiva
15.3%	4	Auditiva
11.5%	3	Neurológica
7.7%	2	Cutánea
7.7%	2	Renal
3.84%	1	Hepática
3.84%	1	Complicaciones vasculares

**Tabla 4:** Toxicidad farmacológica secundaria a la quimioterapia neoadyuvante.

Ninguno de los pacientes realizó radioterapia preoperatoria.

Respecto al tratamiento quirúrgico empleado, el 70.3% de los casos ha sido sometido a una resección tumoral articular (n=26). El 5.4% (n=2) de los casos presenta un tumor diafisario o de pequeño tamaño, motivo por el que se ha realizado una resección extraarticular. En el 13.5% (n=5) se ha

practicado una amputación de la extremidad afectada, y en el 10.8% restante (n=4), una desarticulación de la extremidad.

Por lo tanto, en el 75.7% de los pacientes (n=28) se ha efectuado una cirugía de salvamento de extremidad; y en el 24.3% (n=9), no ha sido así.

En cuanto a la reconstrucción empleada, en el 48.7% de los pacientes ha sido mediante una endoprótesis (n=18). En el 10.8% del total (n=4), ha sido mediante la colocación de un aloinjerto osteoarticular. En el 5.4% (n=2) se ha realizado mediante un injerto intercalar; en el 5.4% (n=2), una plastia tendinosa, y en el 29.7% restante (n=11), no se ha empleado ningún sistema de reconstrucción.

En el 48.7% del total de la muestra (n=18) se ha empleado algún tipo de aloinjerto, tanto osteoarticular, óseo intercalar, óseo morselizado, o bien, osteotendinoso.

El 41.2% de los casos (n=7) no ha precisado un sistema de fijación del aloinjerto. En el 23.5% de los pacientes (n=4) se han empleado tornillos; en el 17.6% (n=3), placas con tornillos; en el 11.8% (n=2), tornillos y placas con tornillos, y en el 5.9% de los casos (n=1), placas con tornillos y agujas de Kirschner.

En cuanto a las endoprótesis empleadas para la reconstrucción del defecto óseo tras la resección tumoral (n=18), 7 son sistema composite (38.9%) y 11 son endoprótesis tumorales no composite (61.1%).

Tras el estudio de la pieza tumoral por parte de Anatomía Patológica, se confirma que en 11 casos se ha realizado una cirugía intralesional o marginal (29.7%); en el 70.3%, una cirugía amplia o radical (n=26). No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE ( $p=0.144$  y  $p=0.22$ , respectivamente).

Se ha objetivado que la localización del tumor (según la región anatómica afectada: Extremidad Superior-Extremidad Inferior-Región Pélvica), no influye de manera significativa en la SG según los márgenes quirúrgicos obtenidos tras la resección tumoral ( $p=0.648$ ).

En 20 casos se ha podido determinar el porcentaje de necrosis tumoral objetivado en la pieza tumoral, siendo igual o  $>90\%$  del total en 8 pacientes (36.4%) y, por tanto, una respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante. En 14 casos (63.6%), la respuesta ha sido desfavorable o  $<90\%$ . No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE, respecto a si existe una respuesta favorable al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o desfavorable ( $p=0.648$  y  $p=0.862$ , respectivamente).

El 75.7% de los pacientes ha sido sometido a quimioterapia adyuvante (n=28), con un número medio de ciclos de quimioterapia administrados de 4.8 (2-7 ciclos). No existen diferencias significativas en

la SG ni en la SLE y la realización de quimioterapia adyuvante ( $p=0.610$  y  $p=0.37$ , respectivamente).

Respecto al esquema farmacológico empleado, en el 33.3% de los casos ( $n=7$ ) ha sido Cisplatino-Adriamicina. En el 28.6% ( $n=6$ ) ha sido Cisplatino-Adriamicina-Ifosfamida. En el 14.3% ( $n=3$ ) ha sido Ifosfamida a altas dosis. En el 9.5% ( $n=2$ ) ha sido Cisplatino-Adriamicina-Etopósido. En el 9.5% ( $n=2$ ) ha sido Ifosfamida-Etopósido, y en el 4.8% restante ( $n=1$ ), Cisplatino-Adriamicina-Carboplatino. En 7 pacientes no ha podido determinarse la pauta farmacológica administrada.

La toxicidad secundaria a la pauta farmacológica de la quimioterapia adyuvante es la que se presenta en la Tabla 5:

% pacientes	n	Toxicidad
28.5%	8	Hematológica
14.3%	4	Auditiva
10.7%	3	Neurológica
7.1%	2	Infeciosa
3.6%	1	Cutánea
3.6%	1	Renal
3.6%	1	Urológica
3.6%	1	Cardíaca

**Tabla 5:** Toxicidad farmacológica secundaria a la quimioterapia adyuvante.

7 de los 37 pacientes de la muestra han recibido radioterapia adyuvante (18.9% del total de la muestra), con una media de dosis 56.67 Gy (48-70 Gy), una mediana de 53 Gy y una desviación estándar de 9.266 Gy.

Tras finalizar el tratamiento adyuvante, se han revisado los parámetros analíticos estudiados en el momento inicial del diagnóstico del osteosarcoma (FA y LDH). El valor medio de la FA es de 126.45 U/L, con un rango de 62-296 U/L, objetivándose un descenso respecto a los valores iniciales (valor medio de 302 U/L, con un rango de 57-1108 U/L). La mediana de la FA es de 95 U/L y la desviación estándar es de 71.9 U/L. No existen diferencias significativas en cuanto a la SG ni la SLE y la FA tras finalizar el tratamiento adyuvante ( $p=0.255$  y  $p=0.56$ , respectivamente).

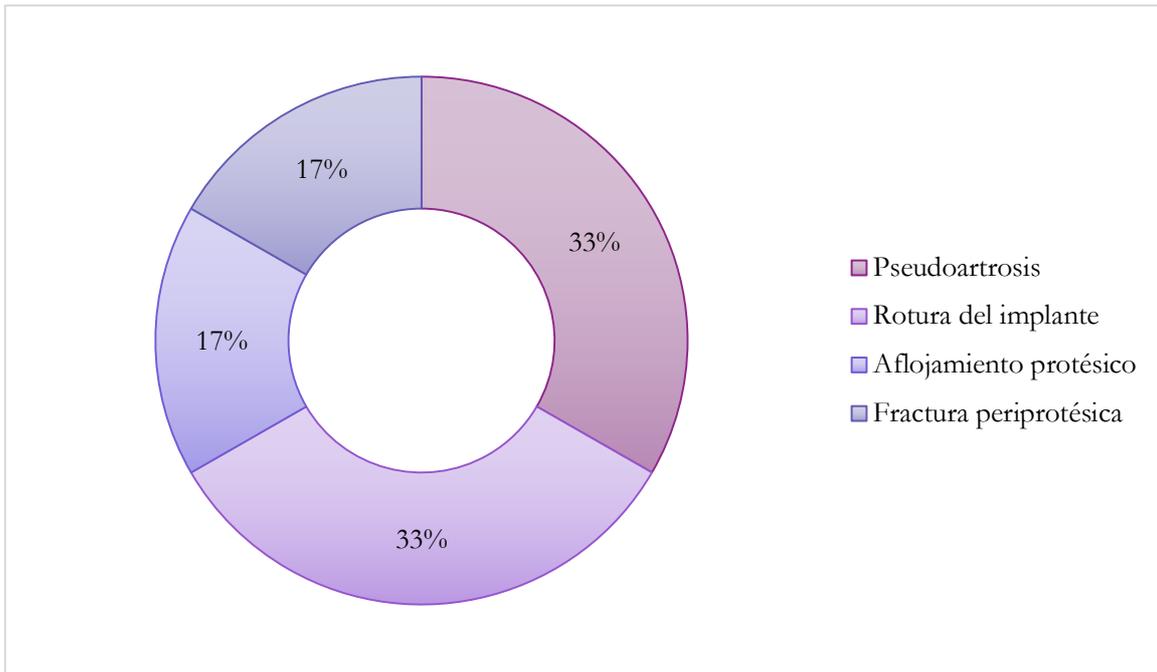
El valor medio de la LDH es de 245.37, con un rango de 127-464 U/L, objetivándose un valor similar al valor inicial (valor medio de 272.44 U/L, con un rango de 169-427 U/L), con una mediana de 219 U/L y una desviación estándar de 118 U/L. No existen diferencias significativas en cuanto a la SG o SLE y la LDH tras finalizar el tratamiento adyuvante ( $p=0.643$  y  $p=0.915$ , respectivamente).

En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas, el dolor ha sido documentado en el 24.3% de los casos ( $n=9$ ). La rigidez articular aparece en el 35.1% de los pacientes ( $n=13$ ).

El 13.5% de los pacientes ( $n=5$ ) ha presentado una infección tras el tratamiento quirúrgico del tumor. En el 60% ( $n=3$ ) de los casos, la infección ha sido tratada mediante un desbridamiento quirúrgico y administración de antibioterapia. En el 40% restante ( $n=2$ ), el tratamiento se ha limitado a tratamiento médico antibiótico. En 3 casos, se ha podido determinar el germen causante de la infección, siendo una infección monomicrobiana en 1 caso (*Streptococcus viridans*) y polimicrobiana en 2 casos (*Staphylococcus lugdunensis* – *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus epidermidis* – *Staphylococcus hominis* – *Pseudomona aeruginosa* – *Enterococcus gallinarum*).

Los fracasos mecánicos se han clasificado en: Fractura del homoinjerto, pseudoartrosis en la unión del hueso-homoinjerto, inestabilidad articular, rotura tendinosa, aflojamiento protésico, fracturas periprotésicas, desmontaje protésico, rotura de implante y luxación protésica.

En cuanto al porcentaje de fracasos mecánicos tras la cirugía, se ha objetivado en el 16.2% de los casos de la muestra ( $n=6$ ). El intervalo de tiempo de aparición tras la intervención quirúrgica es de 107 meses (17-256 meses). El 33.3% de los fracasos mecánicos ( $n=2$ ) se trata de una pseudoartrosis en la unión del hueso del paciente con el homoinjerto. El 33.3% de los casos ( $n=2$ ) se trata de una rotura del implante. 1 paciente presenta aflojamiento protésico (16.7%), y el último paciente, una fractura periprotésica (16.7%). Respecto El 33.3% de los casos ( $n= 2$ ) ha requerido una amputación de la extremidad afectada; en el 16.7% se ha realizado un recambio protésico ( $n=1$ ). En el 16.7% de los casos ( $n=1$ ) se ha efectuado una retirada del material de osteosíntesis, revisión del aloinjerto implantado en la intervención quirúrgica inicial y colocación de una nueva placa; en el 33.3% restante ( $n=2$ ), conducta expectante (Gráfico de sectores 3).



**Gráfico de sectores 3:** Gráfico de sectores, expresado en porcentaje, en función del tipo de fracaso mecánico de los pacientes de la muestra.

El 10.8% de la muestra (n=4) presenta una disimetría de la extremidad intervenida.

El 13.5% de la muestra (n=5) presenta un síndrome del miembro fantasma de la extremidad amputada o desarticulada de forma primaria, o bien, secundaria (tras un proceso infeccioso, fracaso mecánico o recidiva local). El 10.8% de la muestra (n=4) ha presentado una complicación vascular de la extremidad intervenida, tras la intervención quirúrgica. El 2.7% de la muestra (n=1) ha presentado síndrome de dolor regional complejo de la extremidad; y el 18.9% (n=7), una lesión neurológica secundaria a la cirugía tumoral.

En cuanto al número de pacientes de la muestra que han requerido una intervención quirúrgica por parte de Cirugía Plástica y Reconstructiva, tan sólo 1 paciente (2.7% del total) ha precisado la realización de un procedimiento quirúrgico de cobertura del defecto cutáneo originado por la dehiscencia de la herida quirúrgica, consecuencia de una infección postquirúrgica tras una hemipelvectomía por un osteosarcoma ilíaco.

Respecto a la tasa de recidiva local, el 32.4% de los pacientes ha presentado una recidiva tumoral (n=12). El intervalo medio desde la intervención quirúrgica inicial y la aparición de la recidiva tumoral ha sido de 37.75 meses (4-178 meses), con una mediana de 17.5 meses y una desviación estándar de 50.46 meses.

No existen diferencias significativas en la SG y la existencia de recidiva ( $p=0.559$ ), pero sí existen diferencias significativas en la SLE y la aparición de una recidiva local del tumor ( $p=0.001$ ).

En 3 pacientes se ha podido determinar la FA en el momento de la recidiva, siendo el valor medio de 91 U/L, con un rango de 46-138 U/L, la mediana de 89 U/L y la desviación estándar de 46 U/L. Sin embargo, la LDH no ha podido ser determinada en ningún paciente de la muestra.

De los 12 pacientes que han recidivado, 1 paciente ha realizado quimioterapia neoadyuvante, es decir, el 8.3% del total de la muestra. Ningún paciente ha recibido radioterapia neoadyuvante.

En cuanto al tratamiento quirúrgico empleado, en el 41.6% de los casos ( $n=5$ ), se ha realizado una exéresis de la tumoración (partes blandas). En el 16.7% ( $n=2$ ) se ha realizado una amputación de la extremidad. En el 16.7% ( $n=2$ ) se ha practicado una resección ósea amplia del tumoral; uno de los 2 casos se trataba de una recidiva de un osteosarcoma de radio proximal, y el segundo, una recidiva en hemipelvis derecha, que requirió una hemipelvectomía. En el 25% restante de casos recidivados ( $n=3$ ), no se ha procedido a una intervención quirúrgica de la recidiva tumoral.

El 16.7% de los pacientes recidivados ( $n=2$ ) ha realizado quimioterapia adyuvante; el 25% de la muestra ha recibido radioterapia adyuvante ( $n=3$ ).

El 41.7% de los pacientes que ha recidivado ( $n=5$ ) tras la intervención quirúrgica inicial, lo ha hecho por segunda vez, con un intervalo de tiempo desde la fecha de la cirugía de la recidiva al diagnóstico de la segunda de 16.4 meses (3-55 meses). No se ha podido determinar los valores medios de FA ni LDH en el momento del diagnóstico de la misma.

Ningún paciente ha realizado quimioterapia o radioterapia neoadyuvantes. En cuanto al tratamiento quirúrgico, a 2 pacientes (40%) se les ha realizado una exéresis de la tumoración (partes blandas). A 1 paciente (20%), se le ha realizado una amputación de la extremidad; a otro paciente (20%), una desarticulación de la extremidad afectada. Al paciente restante (20%), no se le practicó ningún procedimiento quirúrgico.

Un paciente (20%) ha sido sometido a quimioterapia adyuvante tras la intervención quirúrgica de la segunda recidiva tumoral; y un paciente (20%), ha realizado radioterapia adyuvante.

Respecto a la diseminación tumoral, el 43.2% de la muestra presenta diseminación a distancia del osteosarcoma ( $n=16$ ). El intervalo medio de aparición de metástasis (M1) a distancia, desde el momento inicial del diagnóstico tumoral, es de 21.5 meses (0-152 meses), con una mediana de 14.5 meses y una desviación estándar de 37 meses. Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de diseminación tumoral a lo largo de la evolución de la enfermedad ( $p<0.001$ ).

También existen diferencias significativas en la SLE y la diseminación de la enfermedad durante la evolución de la misma ( $p < 0.001$ ).

La localización de las metástasis es la que se presenta en la Tabla 6:

% pacientes	n	Localización de las M1
100%	16	Pulmonar
31.2%	5	Ósea
18.7%	3	Partes blandas
12.5%	2	Sistema nervioso central
6.3%	1	Peritoneal
6.3%	1	Vísceras abdominales
6.3%	1	Paravertebral

**Tabla 6:** Localización de las metástasis.

De los 5 pacientes que presentan diseminación ósea, ningún paciente ha presentado una “skip metástasis”.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de las metástasis, el 56.3% de los casos han sido intervenidas ( $n=9$ ); en el 43.7% ( $n=7$ ), se ha optado por realizar un tratamiento paliativo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la fecha final del seguimiento de los pacientes (31 de diciembre de 2016), el 32.4% del total de los pacientes que forman la muestra ha sido exitus ( $n=12$ ); el 67.6% restante, no ( $n=25$ ). Además, el 56.8% de la muestra ( $n=21$ ) está libre de enfermedad, es decir, no presenta recidiva tumoral ni metástasis a distancia.

## 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Al finalizar la revisión de los datos, 12 pacientes fueron exitus (32.4%), siendo la SG del grupo del 62.2% a los 5 años y 57% a los 10 años.

En cuanto a la SLE, 16 pacientes no presentaron una recidiva o diseminación de la enfermedad (43.2%), siendo la SLE del grupo del 52.2% a los 5 años y 42.5% a los 10 años.

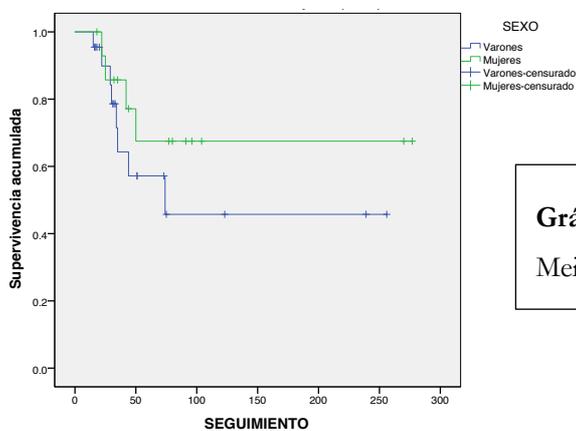
### 3. FACTORES PRONÓSTICOS

#### 3.1. EDAD

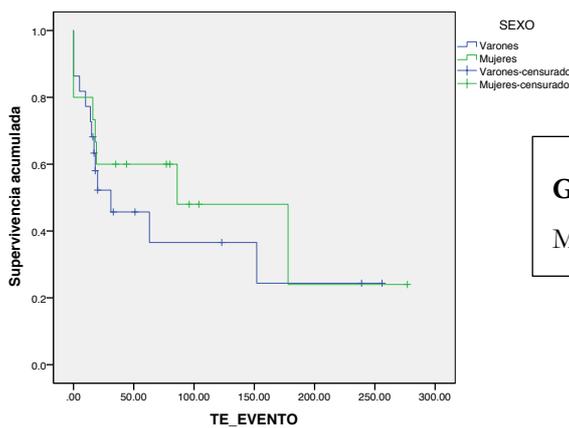
No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE, en función de la edad de los pacientes ( $p=0.336$  y  $p=0.135$ , respectivamente).

#### 3.2. SEXO

No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE en función del sexo de los pacientes ( $p=0.305$  y  $p=0.514$ , respectivamente), tal y como se objetiva en las gráficas 1 y 2.



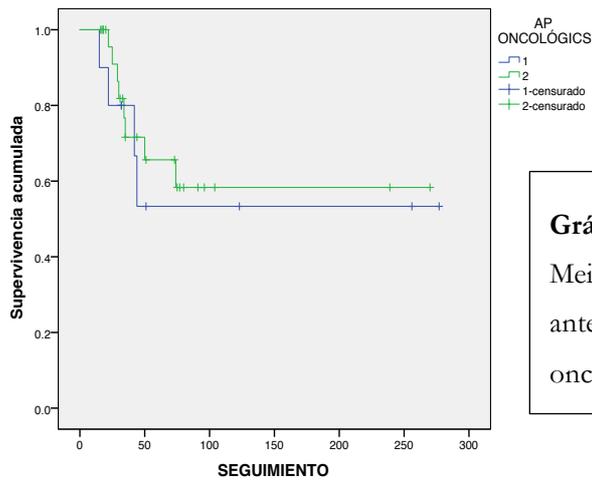
**Gráfica 1:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según el sexo.



**Gráfica 2:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según el sexo.

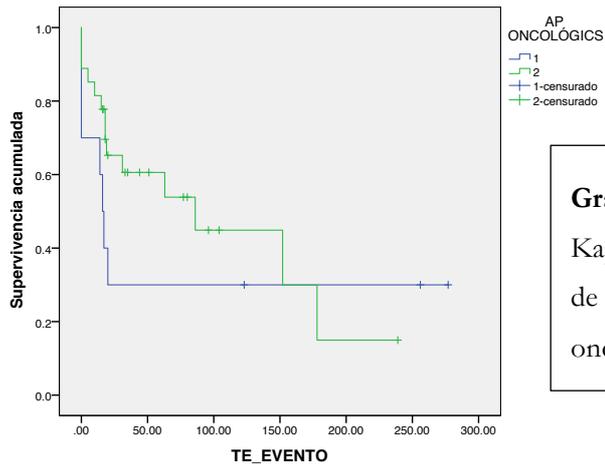
#### 3.3. ANTECEDENTES PERSONALES O FAMILIARES ONCOLÓGICOS

No existen diferencias significativas en la SG y la existencia de antecedentes personales o familiares oncológicos ( $p=0.680$ ), tal y como muestra la gráfica 3.



**Gráfica 3:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según la presencia de antecedentes personales o familiares oncológicos. 1. Sí, 2. No.

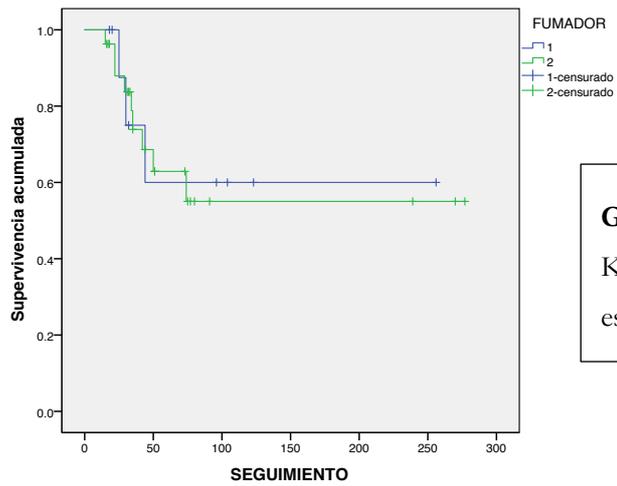
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la existencia de antecedentes personales o familiares oncológicos ( $p=0.399$ ), tal y como se objetiva en la gráfica 4.



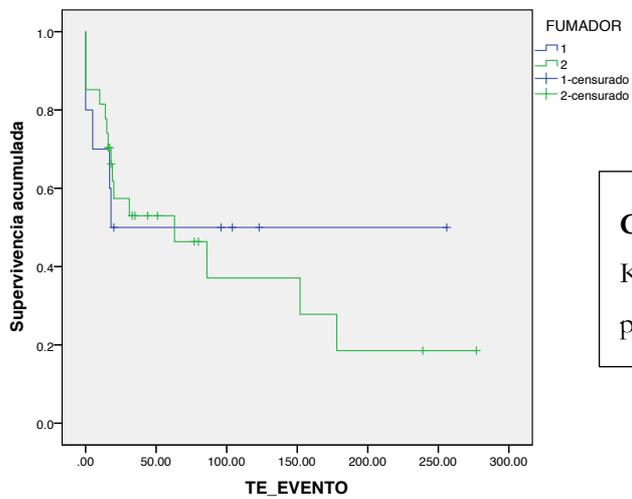
**Gráfica 4:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según la presencia de antecedentes personales o familiares oncológicos. 1. Sí, 2. No.

### 3.4. TABAQUISMO

No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE y la existencia de tabaquismo ( $p=0.916$  y  $p=0.745$ , respectivamente), tal y como se muestra en las gráficas 5 y 6.



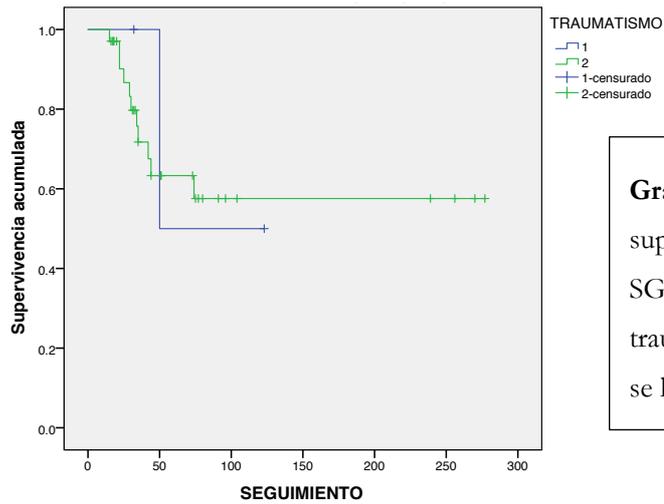
**Gráfica 5:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según si el paciente es fumador o no. 1. Sí, 2. No.



**Gráfica 6:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según si el paciente es fumador o no. 1. Sí, 2. No.

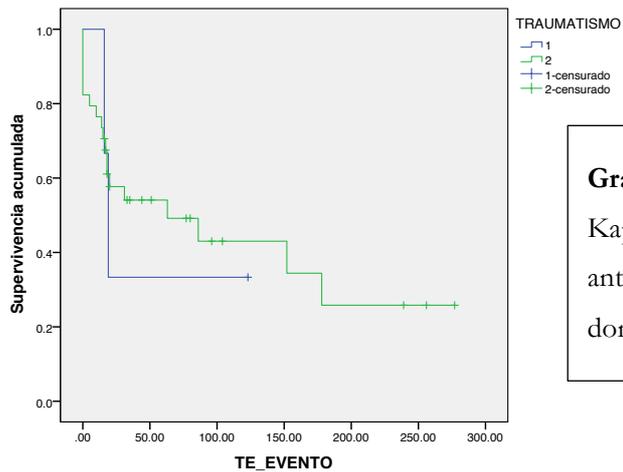
### 3.5. ANTECEDENTE TRAUMÁTICO

No existen diferencias significativas en la SG y el antecedente traumático sobre la región donde asienta el tumor ( $p=0.842$ ) (Gráfica 7).



**Gráfica 7:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según si existe antecedente traumático sobre la región donde se localiza el tumor. 1. Sí, 2. No.

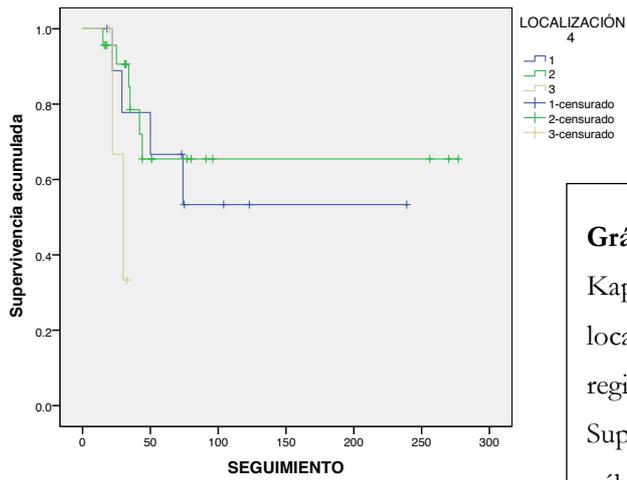
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el antecedente traumático ( $p=0.78$ ) (Gráfica 8).



**Gráfica 8:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según si existe antecedente traumático sobre la región donde se localiza el tumor. 1. Sí, 2. No.

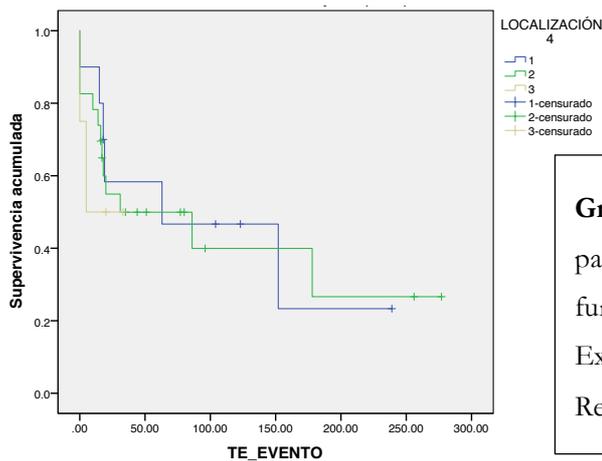
### 3.6. LOCALIZACIÓN

Teniendo en cuenta la agrupación de la localización del osteosarcoma en función de las regiones anatómicas afectadas, no existen diferencias significativas en la SG entre las diferentes localizaciones ( $p=0.089$ ) (Gráfica 9).



**Gráfica 9:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según la localización del tumor, en función de la región anatómica afectada. 1. Extremidad Superior, 2. Extremidad Inferior, 3. Región pélvica.

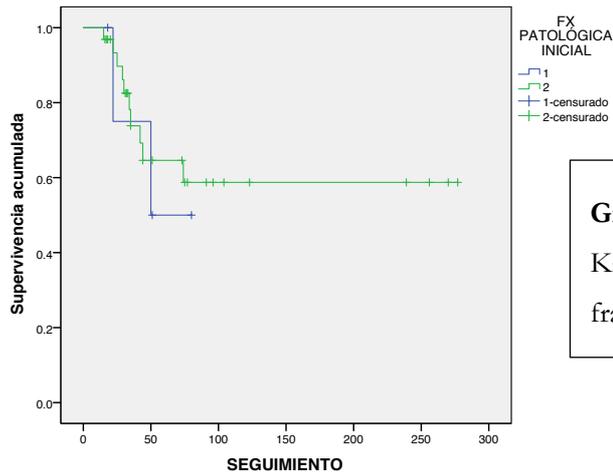
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE entre las diferentes localizaciones ( $p=0.908$ ) (Gráfica 10).



**Gráfica 10:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según la localización del tumor, en función de la región anatómica afectada. 1. Extremidad Superior, 2. Extremidad Inferior, 3. Región pélvica.

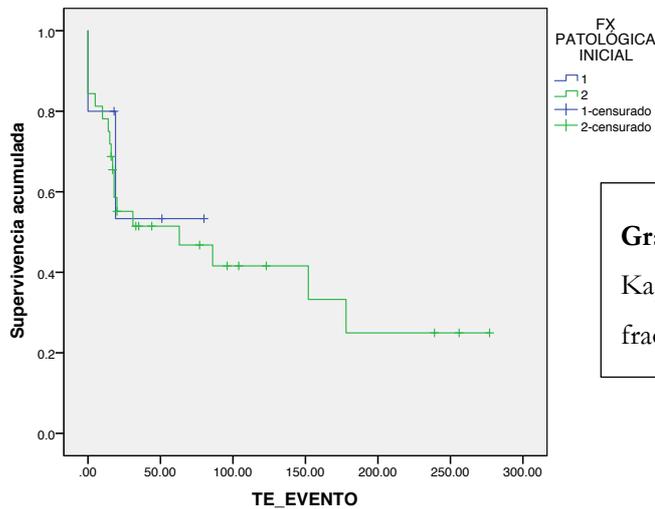
### 3.7. FRACTURA PATOLÓGICA

En cuanto a si existe una fractura patológica en el momento del diagnóstico del osteosarcoma o no, no existen diferencias significativas en la SG ( $p=0.725$ ) (Gráfica 11).



**Gráfica 11:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según si existe fractura patológica o no. 1. Sí, 2. No.

Si evaluamos la SLE, tampoco existen diferencias significativas respecto si existe una fractura patológica o no ( $p=0.742$ ), tal y como se objetiva en la gráfica 12.



**Gráfica 12:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según si existe fractura patológica o no. 1. Sí, 2. No.

### 3.8. BIOPSIA

En cuanto al intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas y la realización de la biopsia para el estudio histológico de la lesión, no existen diferencias significativas en la SG ( $p=0.114$ ).

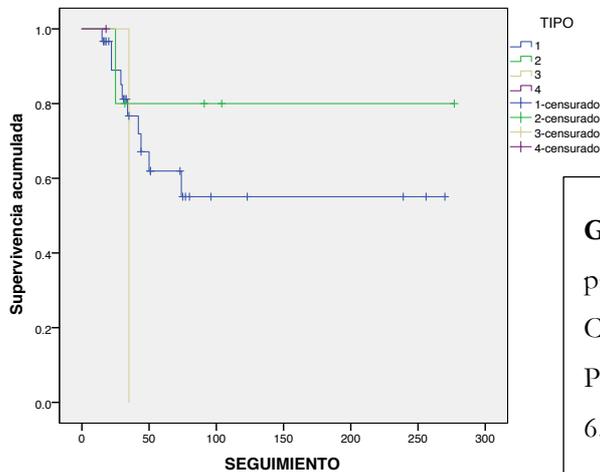
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas y la realización de la biopsia para el estudio histológico de la lesión ( $p=0.129$ ).

### 3.9. TAMAÑO TUMORAL

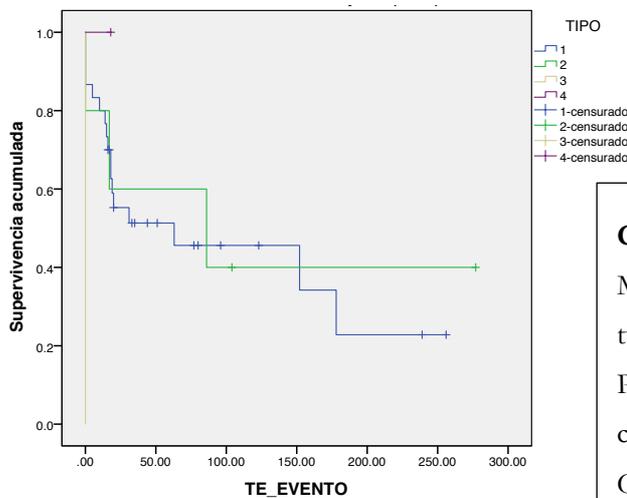
En cuanto al tamaño tumoral, no existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE ( $p=0.933$  y  $p=0.616$ , respectivamente).

### 3.10. TIPO DE OSTEOSARCOMA

Teniendo en cuenta el tipo de osteosarcoma, según la clasificación de la OMS del 2013, no existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE y el tipo de osteosarcoma ( $p=0.517$  y  $p=0.128$ , respectivamente), tal y como se objetiva en las gráficas 13 y 14.

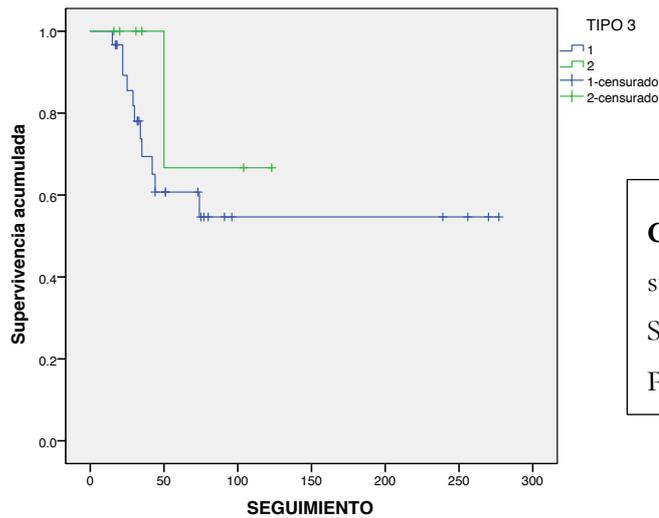


**Gráfica 13:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según el tipo histológico del tumor. 1. Convencional de alto grado, 2. Parostal, 3. Periostal, 4. Telangiectásico, 5. De célula pequeña, 6. Superficial de alto grado, 7. Central de bajo grado.



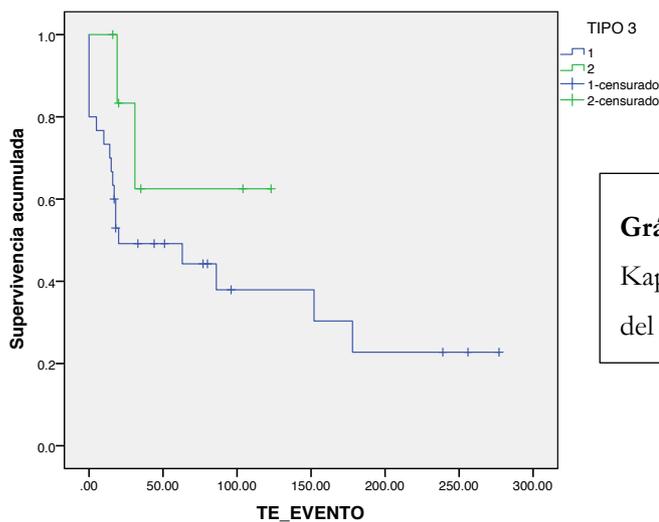
**Gráfica 14:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según el tipo histológico del tumor. 1. Convencional de alto grado, 2. Parostal, 3. Periostal, 4. Telangiectásico, 5. De célula pequeña, 6. Superficial de alto grado, 7. Central de bajo grado.

En cuanto al tipo de tumor, también se ha analizado si el hecho de ser primario o secundario puede resultar ser un factor pronóstico de la enfermedad. No existen diferencias significativas en la SG, en cuanto a si se trata de un osteosarcoma primario o secundario, siendo la  $p=0.402$  (Gráfica 15).



**Gráfica 15:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según el tipo del tumor. 1. Primario, 2. Secundario.

Tampoco existen diferencias significativas en la SLE en cuanto a si se trata de un osteosarcoma primario o secundario ( $p=0.197$ ) (Gráfica 16).



**Gráfica 16:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según el tipo del tumor. 1. Primario, 2. Secundario.

### 3.11. FOSFATASA ALCALINA

En cuanto a la fosfatasa alcalina (FA) sérica en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad, no existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE ( $p=0.948$  y  $p=0.183$ , respectivamente).

Tampoco existen diferencias significativas en cuanto a la SG ni en la SLE y la FA tras finalizar el tratamiento adyuvante ( $p=0.255$  y  $p=0.56$ , respectivamente).

### 3.12. LACTATO DESHIDROGENASA

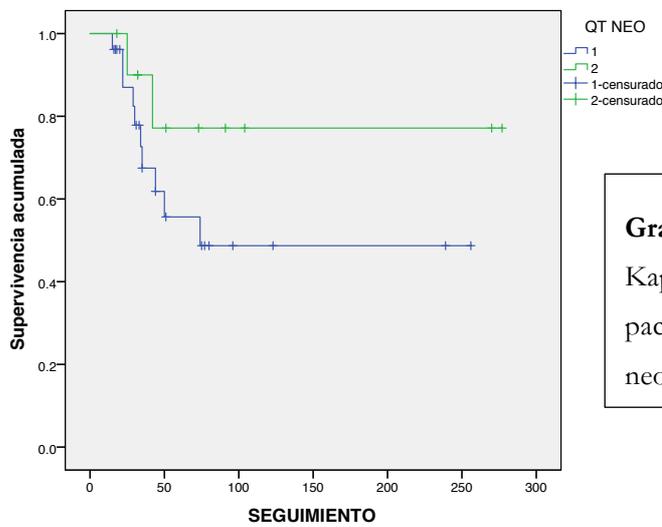
En cuanto a la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica en el momento del diagnóstico inicial de la

enfermedad, no existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE ( $p=0.946$  y  $p=0.498$ , respectivamente).

Tampoco existen diferencias significativas en cuanto a la SG ni en la SLE y la LDH tras finalizar el tratamiento adyuvante ( $p=0.643$  y  $p=0.915$ , respectivamente).

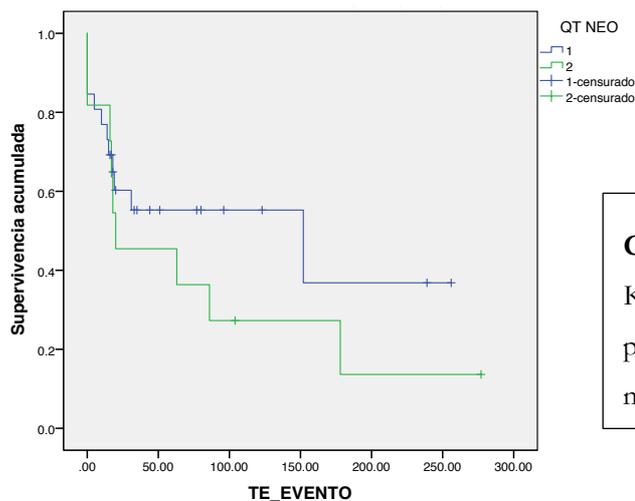
### 3.13. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

No existen diferencias significativas en la SG y los pacientes que han realizado quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.218$ ) (Gráfica 17).



**Gráfica 17:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según si el paciente ha recibido quimioterapia neoadyuvante o no. 1. Sí, 2. No.

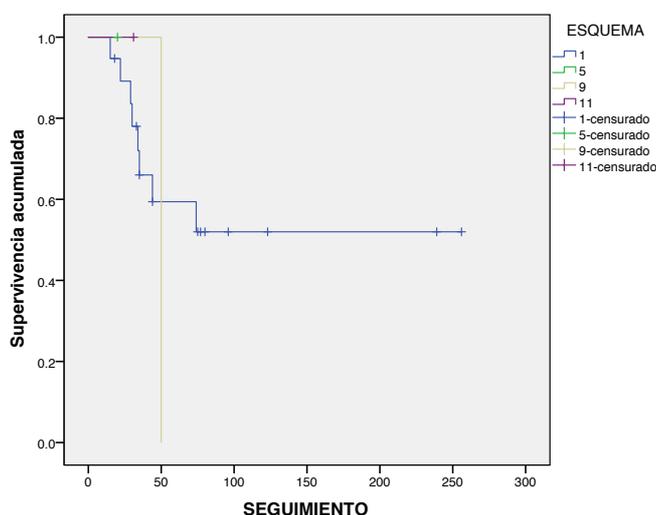
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la realización de quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.325$ ) (Gráfica 18).



**Gráfica 18:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según si el paciente ha recibido quimioterapia neoadyuvante o no. 1. Sí, 2. No.

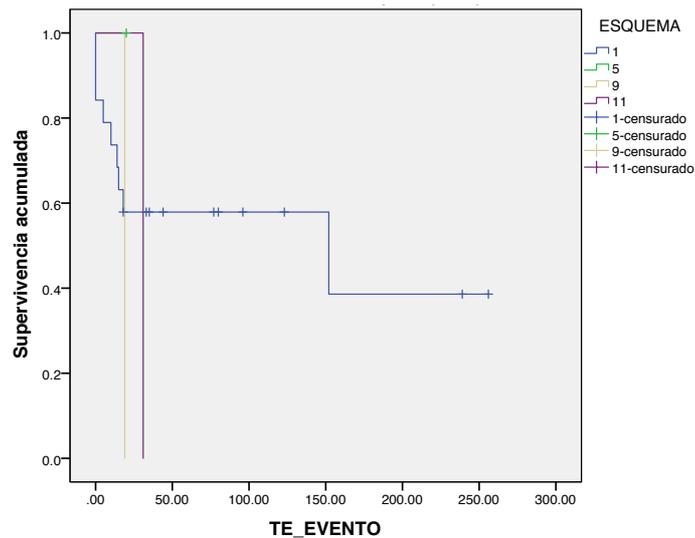
### 3.14. ESQUEMA FARMACOLÓGICO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En cuanto al esquema farmacológico empleado en la quimioterapia neoadyuvante, no existen diferencias significativas en la SG, respecto a si se utiliza un esquema u otro, con una  $p=0.892$  en la muestra, tal y como se objetiva en la gráfica 19.



**Gráfica 19:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según el esquema de quimioterapia neoadyuvante recibido. 1.Cisplatino-Adriamicina, 2.Cisplatino-Adriamicina-Ifosfamida (IF), 3.Cisplatino-Adriamicina-IF-Metrotexate (MTX), 4.MTX, 5.Cisplatino-Adriamicina-MTX, 6.Adriamicina-IF-MTX, 7.IF-Epirubicina, 8.Cisplatino-Adriamicina-MTX-BCD, 9.CDDP-Doxorrubicina, 10.IF-Adriamicina, 11.Cisplatino-Adriamicina-Doxorrubicina, 12.Cisplatino-Epirubicina, 13.Cisplatino-Adriamicina-IF-Bleomicina, 14.Cisplatino-Adriamicina-Bleomicina, 15.IF-Dexametasona (DXM)-Etopósido-Gemcitabina-Docetaxel, 16.Cisplatino-Adriamicina-IF-MTX-DXM, 17.Cisplatino-MTX-Etopósido, 18.Cisplatino-Doxorrubicina-IF, 19.Cisplatino-Adriamicina-IF-Doxorrubicina, 20.Cisplatino-Adriamicina-IF-Doxorrubicina-MTX, 21.IF, 22.Cisplatino-Adriamicina-IE, 23.IF-MTX, 24.IF-Etopósido.

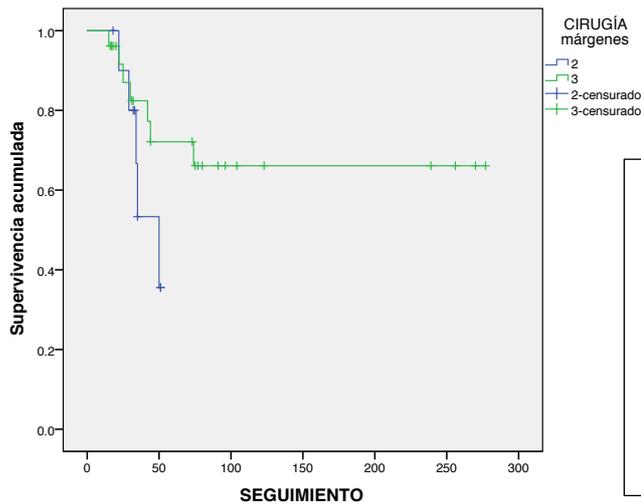
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el esquema farmacológico empleado en la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.73$ ), tal y como muestra la gráfica 20.



**Gráfica 20:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según el esquema de quimioterapia neoadyuvante recibido. 1.Cisplatino-Adriamicina, 2.Cisplatino-Adriamicina-Ifosfamida (IF), 3.Cisplatino-Adriamicina-IF-Metrotexate (MTX), 4.MTX, 5.Cisplatino-Adriamicina-MTX, 6.Adriamicina-IF-MTX, 7.IF-Epirrubicina, 8.Cisplatino-Adriamicina-MTX-BCD, 9.CDDP-Doxorrubicina, 10.IF-Adriamicina, 11.Cisplatino-Adriamicina-Doxorrubicina, 12.Cisplatino-Epirrubicina, 13.Cisplatino-Adriamicina-IF-Bleomicina, 14.Cisplatino-Adriamicina-Bleomicina, 15.IF-Dexametasona (DXM)-Etopósido-Gemcitabina-Docetaxel, 16.Cisplatino-Adriamicina-IF-MTX-DXM, 17.Cisplatino-MTX-Etopósido, 18.Cisplatino-Doxorrubicina-IF, 19.Cisplatino-Adriamicina-IF-Doxorrubicina, 20.Cisplatino-Adriamicina-IF-Doxorrubicina-MTX, 21.IF, 22.Cisplatino-Adriamicina-IE, 23.IF-MTX, 24.IF-Etopósido.

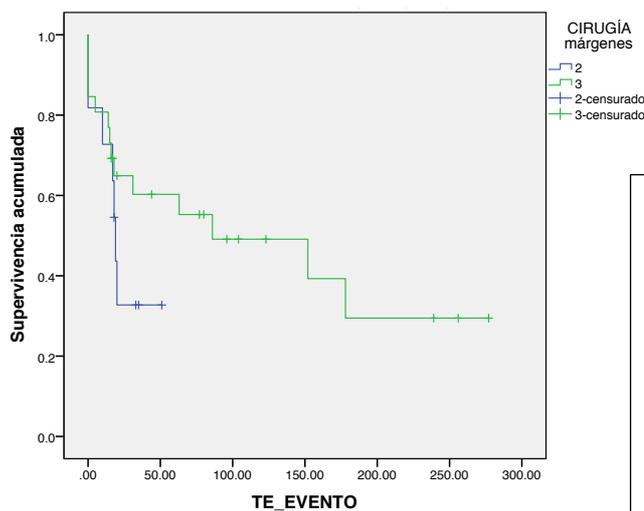
### 3.15. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

En cuanto a los márgenes quirúrgicos obtenidos tras la resección tumoral, no existen diferencias significativas en la SG ( $p=0.144$ ) (Gráfica 21).



**Gráfica 21:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, en función de los márgenes quirúrgicos. 1 y 2. Positivos (cirugía intralesional y marginal), 3. Negativos (cirugía amplia y radical).

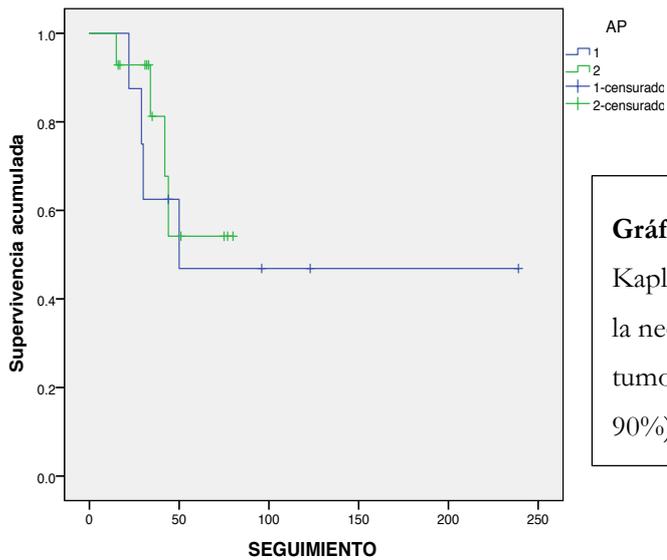
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el margen quirúrgico tras la resección del tumor ( $p=0.22$ ) (Gráfica 22).



**Gráfica 22:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, en función de los márgenes quirúrgicos. 1 y 2. Positivos (cirugía intralesional y marginal), 3. Negativos (cirugía amplia y radical).

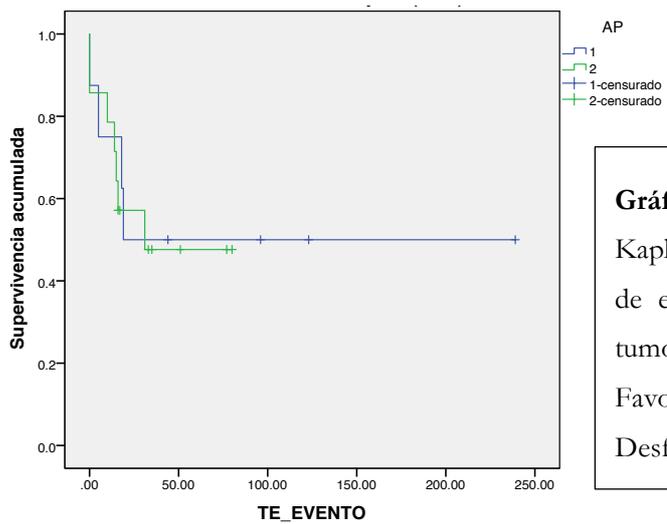
### 3.16. NECROSIS TUMORAL

En cuanto al porcentaje de necrosis tumoral objetivado en la pieza tumoral, tras el estudio por parte de Anatomía Patológica, no existen diferencias significativas en la SG, respecto a si existe una respuesta favorable al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (igual o superior a 90% del volumen tumoral) o desfavorable (respuesta inferior a 90%), con una  $p=0.648$  (Gráfica 23).



**Gráfica 23:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, en función de la necrosis tumoral hallada en la pieza tumoral. 1. Favorable ( $>$  o igual a 90%), 2. Desfavorable ( $<$  90%).

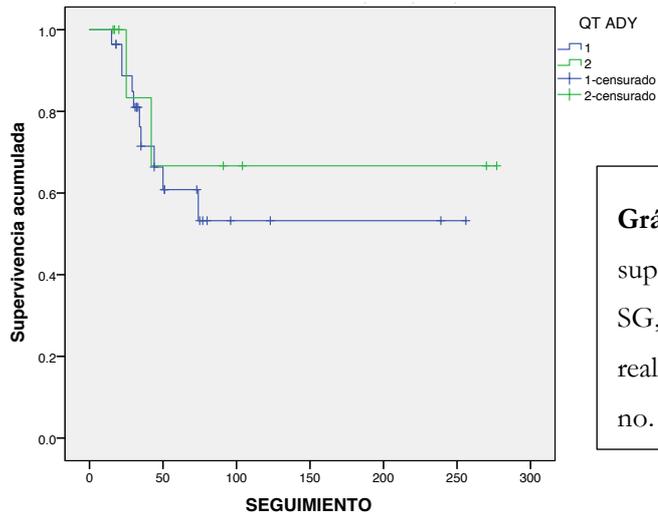
Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la existencia de una respuesta favorable o no a la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.862$ ), tal y como muestra la gráfica 24.



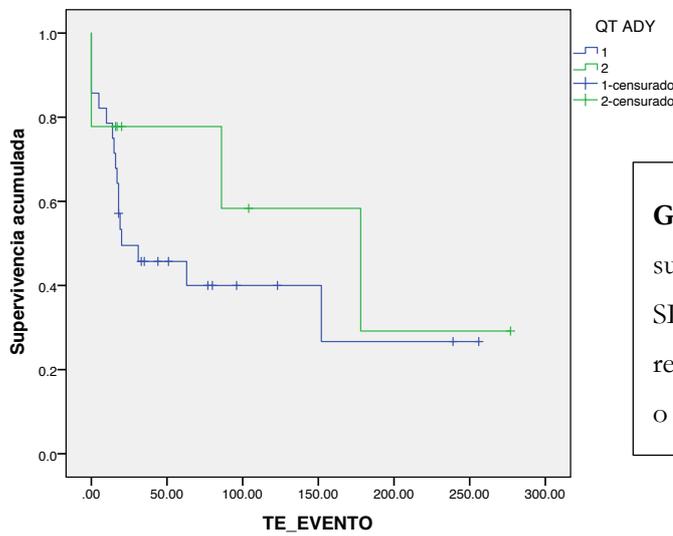
**Gráfica 24:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para supervivencia libre de evento, en función de la necrosis tumoral hallada en la pieza tumoral. 1. Favorable ( $>$  o igual a 90%), 2. Desfavorable ( $<$  90%).

### 3.17. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

No existen diferencias significativas en la SG ni en la SLE y la realización de quimioterapia adyuvante ( $p=0.610$  y  $p=0.37$ , respectivamente) (Gráficas 25 y 26).



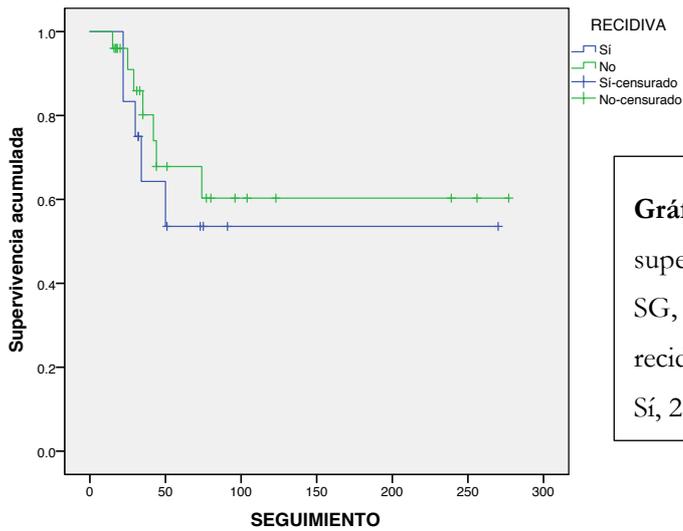
**Gráfica 25:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, en función si el paciente ha realizado quimioterapia adyuvante o no. 1. Sí, 2. No.



**Gráfica 26:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, en función si el paciente ha realizado quimioterapia adyuvante o no. 1. Sí, 2. No.

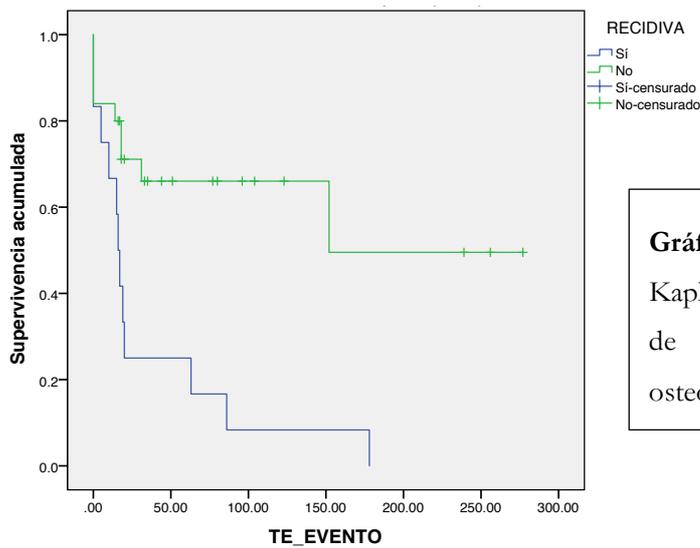
### 3.18. RECIDIVA

No existen diferencias significativas en la SG y la existencia de recidiva en el grupo de pacientes de la muestra ( $p=0.559$ ) (Gráfica 27).



**Gráfica 27:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, en función de si existe una recidiva del osteosarcoma o no. 1. Sí, 2. No.

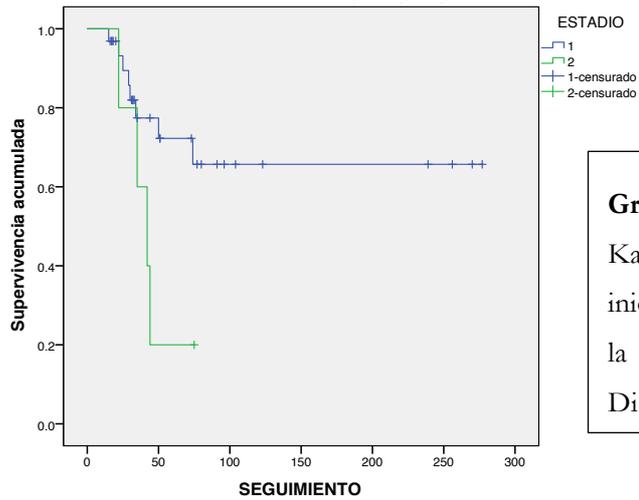
Si existen diferencias significativas en la SLE y la aparición de una recidiva local del tumor ( $p=0.001$ ), tal y como se objetiva en la gráfica 28.



**Gráfica 28:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, en función de si existe una recidiva del osteosarcoma o no. 1. Sí, 2. No.

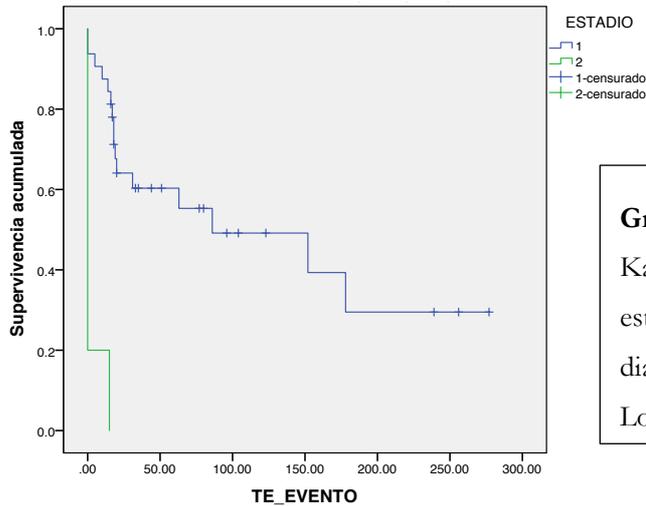
### 3.19. ESTADIO INICIAL

Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad ( $p=0.05$ ) (Gráfica 29).



**Gráfica 29:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, según el estadio inicial en el momento del diagnóstico de la enfermedad. 1. Localizado, 2. Diseminado.

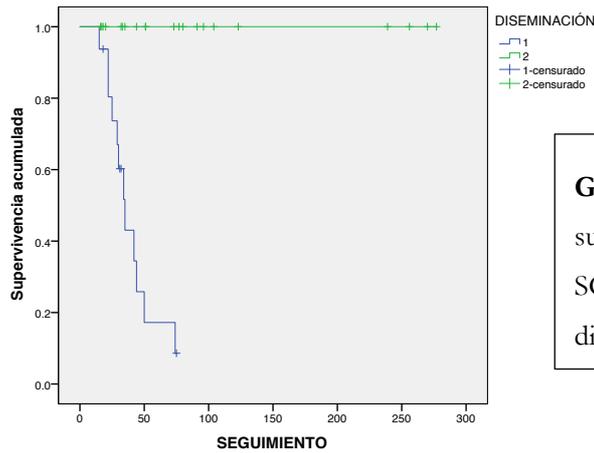
También existen diferencias significativas en la SLE y la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad ( $p < 0.001$ ) (Gráfica 30).



**Gráfica 30:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, según el estadio inicial en el momento del diagnóstico de la enfermedad. 1. Localizado, 2. Diseminado.

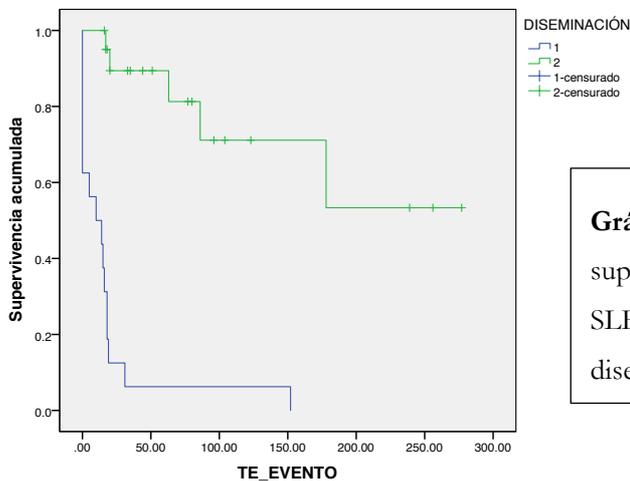
### 3.20. DISEMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de diseminación tumoral a lo largo de la evolución de la enfermedad ( $p < 0.001$ ) (Gráfica 31).



**Gráfica 31:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, en función de si el tumor ha diseminado o no. 1. Sí, 2. No.

También existen diferencias significativas en la SLE y la diseminación de la enfermedad durante la evolución de la misma ( $p < 0.001$ ) (Gráfica 32).



**Gráfica 32:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, en función de si el tumor ha diseminado o no. 1. Sí, 2. No.

#### 4. CIRUGÍA DE SALVAMENTO DE EXTREMIDAD Y AMPUTACIÓN

Respecto al tratamiento quirúrgico empleado, el 70.3% de los casos han sido sometidos a una resección tumoral articular ( $n=26$ ). Al 5.4% ( $n=2$ ) de los pacientes se les ha realizado una resección extraarticular, por tratarse de tumores diafisarios o de pequeño tamaño. En el 13.5% ( $n=5$ ) se ha practicado una amputación de la extremidad afectada, y en el 10.8% restante ( $n=4$ ), una desarticulación de la extremidad.

Por lo tanto, y como tratamiento quirúrgico del tumor, en el 75.7% de los pacientes ( $n=28$ ) se ha efectuado una cirugía de salvamento de extremidad; y en el 24.3% de los casos ( $n=9$ ), no ha sido así.

En cuanto a la tasa de amputación o desarticulación secundaria, dos pacientes han requerido una

amputación de la extremidad como complicación de un fracaso mecánico postoperatorio (5.4%). A dos pacientes se les ha realizado una amputación de la extremidad tras aparición de recidiva de la enfermedad (5.4%), 1 paciente tras una segunda recidiva del osteosarcoma (2.7%) y en otro paciente se ha practicado una desarticulación por aparición de segunda recidiva de la enfermedad (2.7%).

Globalmente, se ha realizado una cirugía de salvamento de extremidad en 22 pacientes (59.4%); en 15 pacientes, no (40.6%).

## 5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA MUESTRA PRINCIPAL Y LA MUESTRA DE PACIENTES CON EDAD < 40 AÑOS

### 5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Tal y como muestra la tabla 7, el seguimiento de la muestra de pacientes jóvenes es mayor que el de la muestra principal de este trabajo.

No existen diferencias significativas en la SG en función de la edad de los pacientes ( $p=0.336$  en la muestra igual o mayor de 40 años y  $p=0.297$  en la muestra menor de 40 años). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE, en función de la edad de los pacientes ( $p=0.135$  y  $p=0.056$ , respectivamente).

La distribución por sexos es similar entre ambos grupos, así como la lateralidad del tumor, el porcentaje de pacientes con antecedentes familiares o personales oncológicos y el hábito del tabaquismo de los pacientes.

No existen diferencias significativas en la SG en función del sexo de los pacientes ( $p=0.305$  y  $p=0.137$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE ( $p=0.514$  y  $p=0.053$ , respectivamente).

No existen diferencias significativas en la SG y la existencia de antecedentes personales o familiares oncológicos ( $p=0.680$  y  $p=0.538$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la existencia de antecedentes personales o familiares oncológicos ( $p=0.399$  y  $p=0.240$ , respectivamente).

No existen diferencias significativas en la SG y la existencia de hábito tóxico de tabaquismo en ambas muestras ( $p=0.916$  y  $p=0.114$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el hábito tóxico del tabaquismo ( $p=0.745$  y  $p=0.193$ , respectivamente).

La región anatómica donde suele asentar el osteosarcoma es la extremidad inferior en ambos grupos. Sin embargo, existe una mayor proporción de osteosarcomas pélvicos en la muestra de mayor edad.

En cuanto al hueso más comúnmente afectado, en la muestra de pacientes con edad igual o superior a 40 años, es el fémur; sin embargo, en el grupo de menor edad es la tibia. Dentro del hueso largo, la metáfisis y epífisis distal es la región más afectada en el grupo principal; la metáfisis y epífisis proximal es la más común en el grupo más joven.

Teniendo en cuenta la agrupación de la localización del osteosarcoma en función de las regiones anatómicas afectadas, no existen diferencias significativas en la SG entre las diferentes localizaciones y según los grupos de edad ( $p=0.089$  en la muestra de edad igual o superior a 40 años y  $p=0.223$  en la muestra de edad inferior a 40 años). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE entre las diferentes localizaciones ( $p=0.908$  y  $p=0.262$ , respectivamente).

En la muestra principal no se objetivó ningún caso de multicentricidad; en el grupo de menor edad, tan sólo 1 caso.

En cuanto a la existencia de un antecedente traumático sobre la región donde asienta el tumor, se objetivó un mayor porcentaje en el grupo joven.

No existen diferencias significativas en la SG y el antecedente traumático sobre la región donde asienta el tumor, tanto en la muestra principal ( $p=0.842$ ) como en la muestra de pacientes más jóvenes ( $p=0.440$ ). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el antecedente traumático ( $p=0.78$  y  $p=0.693$ , respectivamente).

**Tabla 7:** Tabla comparativa acerca de los datos demográficos de ambas muestras de edad.

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Nº de pacientes	37	100
Seguimiento	69.76 meses (15-277)	100.24 meses (12-360)
Distribución por sexos	22 Varones (59.5%) y 15 Mujeres (40.5%) SG: p=0.305 y SLE: p=0.514	61 Varones (61%) y 39 Mujeres (39%) SG: p=0.137 y SLE: p=0.053
Edad media	52 años (40-89) SG: p=0.336 y SLE: p=0.135	22.5 años (14-39) SG: p=0.297 y SLE: p=0.056
Lateralidad	15 I (40.5%) y 22 D (59.5%)	49 I (49%) y 51 D (51%)
Antecedentes oncológicos	27% (n=10) SG: p=0.680 y SLE: p=0.399	23% (n=23) SG: p=0.538 y SLE: p=0.240
Tabaquismo	27% (n=10) SG: p=0.916 y SLE: p=0.745	32% (n=32) SG: p=0.114 y SLE: p=0.193
Localización más frecuente	38% fémur (n=14)	43% tibia (n=43)
Localización en hueso largo	57.8% (n=18) en epífisis y/o metáfisis distal	47.37% (n=45) en epífisis y/o metáfisis proximal
Localización en extremidades/axial	86.5% extremidades (n=32) 13.5% axial (n=5)	97% extremidades (n=97) 3% axial (n=3)
Región anatómica más frecuente	Extremidades inferiores 62.2% (n=23) SG: p=0.089 y SLE: p=0.908	Extremidades inferiores 89% (n=89) SG: p=0.223 y SLE: p=0.262
Multicentricidad	0 %	1% (n=1)
Antecedente traumático previo	8.11% (n=3), SG: p=0.842 y SLE: p=0.78	16% (n=16), SG: p=0.440 y SLE: p=0.693

5.2. CLÍNICA Y HALLAZGOS EN EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Primer síntoma	76% dolor (n=28), 19% masa palpable (n=7) y 5% hallazgo casual (n=2)	75% dolor (n=75) y 25% masa palpable (n=25)
Características radiológicas del osteosarcoma	23 osteolíticos (65.7%), 8 blásticos (22.8%) y 4 patrón mixto (11.5%)	37 osteolíticos (48%), 20 blásticos (26%) y 20 patrón mixto (26%)
Existencia de fractura patológica	13.5% (n=5) SG: p=0.725 y SLE: p=0.742	9% (n=9) SG: p=0.17 y SLE: <b>p=0.016</b>
Hallazgos en GGO	34 lesión única (94.4%) y 2 múltiples localizaciones (5.6%)	95 lesión única (99%) y 1 múltiples localizaciones (1%)
FA inicial	302 U/L (57-1108 U/L) SG: p=0.948 y SLE: p=0.183	289.55 U/L (59-1694 U/L) SG: p=0.846 y SLE: p=0.651
LDH inicial	272.44 U/L (169-427 U/L) SG: p=0.946 y SLE: p=0.498	336.2 U/L (127-1554 U/L) SG: p=0.58 y SLE: p=0.286
Estadio inicial	Localizado 86.5% (n=32) y diseminado 13.5% (n=5) SG: <b>p=0.05</b> y SLE: <b>p&lt;0.001</b>	Localizado 84% (n=84) y diseminado 16% (n=16) SG: <b>p=0.032</b> y SLE: <b>p&lt;0.001</b>

**Tabla 8:** Tabla comparativa acerca de la sintomatología y hallazgos en exploraciones complementarias de ambas muestras de edad.

La tabla 8 refleja la sintomatología inicial en el momento del diagnóstico del tumor, siendo el síntoma principal el dolor en ambas muestras.

En cuanto al patrón radiológico del tumor en las radiografías simples, se objetiva la presencia de una lesión osteolítica casi en el 70% de los casos de la muestra principal. Otro dato a mencionar es el mayor porcentaje de tumores mixtos en el grupo de menor edad, respecto a la muestra principal del trabajo.

Existe un porcentaje levemente mayor de fractura patológica en el momento del diagnóstico de la enfermedad o durante la evolución de la misma en el grupo de pacientes mayores.

No existen diferencias significativas en la SG y la existencia de una fractura patológica en ambas muestras de edad ( $p=0.725$  y  $p=0.17$ , respectivamente).

Si evaluamos la SLE en la muestra principal, no existen diferencias significativas respecto si ha existido fractura patológica o no ( $p=0.742$ ), pero sí existen en la muestra de pacientes menores de 40 años ( $p=0.016$ ).

Los hallazgos en la GGO son similares en ambos grupos de edad.

Los valores de FA y LDH se encuentran elevados en ambas muestras; sin embargo, la FA tiende a elevarse más en el grupo de mayor de edad, y la LDH en la muestra de pacientes más jóvenes.

En cuanto a la FA, no existen diferencias significativas en la SG ( $p=0.948$  y  $p=0.846$  en cada una de las muestras). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la FA ( $p=0.183$  y  $p=0.651$ , respectivamente).

En cuanto a LDH sérica en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad, no existen diferencias significativas en la SG ( $p=0.946$  y  $p=0.58$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la LDH ( $p=0.498$  y  $p=0.286$ , respectivamente).

En cuanto a la tasa de diseminación en el momento del diagnóstico del osteosarcoma, es similar en ambas muestras.

Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad en ambas muestras ( $p=0.05$  y  $p=0.032$ , respectivamente). También existen diferencias significativas en la SLE y el estadio en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad ( $p<0.001$  en ambas muestras).

### 5.3. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR Y LA BIOPSIA

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Tamaño tumoral	9.65 centímetros (4-18) SG: p=0.933 y SLE: p=0.616	10.22 centímetros (4-24) SG: p=0.908 y SLE: p=0.801
Meses desde inicio de la sintomatología a biopsia	15.2 meses (1-240) SG: p=0.114 y SLE: p=0.129	5.75 meses (1-48) SG: p=0.228 y SLE: p=0.149
Tipo de biopsia	Percutánea (83.8%, n=31) Incisional (16.2%, n=6)	Percutánea (84.5%, n=82) Incisional (15.5%, n=15)
Biopsia HSCSP	62.2% (n=23)	87.8% (n=86)
Tipo histológico	Convencional de alto grado (81.1%, n=30), parostal (13.5%, n=5), periostal (2.7%, n=1) y telangiectásico (2.7%, n=1) SG: p=0.517 y SLE: p=0.128	Convencional de alto grado (81%, n=81), parostal (14%, n=14), periostal (1%, n=1), telangiectásico (3%, n=3) y superficial de alto grado (1%, n=1) SG: <b>p=0.001</b> y SLE: p=0.106
Osteosarcoma primario/secundario	Primarios 81.1% (n=30) y secundarios 18.9% (n=7) SG: p=0.402 y SLE: p=0.197	Primarios 99% (n=99) y secundarios 1% (n=1) SG: p=0.518 y SLE: <b>p=0.025</b>
Intervalo de malignización lesión inicial y desarrollo OS	208.8 meses (50-516)	84 meses

**Tabla 9:** Tabla comparativa acerca de los datos del osteosarcoma, en cuanto a tamaño, realización de biopsia y tipos histológicos en ambas muestras de edad.

Tal y como muestra la tabla 9, la media del tamaño tumoral es ligeramente superior en el grupo de pacientes de edad igual o superior a 40 años. No existen diferencias significativas en la SG de ambas muestras ( $p=0.933$  y  $p=0.908$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el tamaño tumoral ( $p=0.616$  y  $p=0.801$ , respectivamente).

En cuanto al intervalo de tiempo desde el inicio de la sintomatología originada por el tumor y la realización de la biopsia es claramente mayor en la muestra principal, respecto a la muestra de pacientes más jóvenes. No existen diferencias significativas en la SG global ( $p=0.114$  y  $p=0.228$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas y la realización de la biopsia para el estudio histológico de la lesión ( $p=0.129$  y  $p=0.149$ , respectivamente).

El porcentaje de biopsias percutáneas realizadas, respecto a las incisionales, es similar en ambas muestras. Sin embargo, existe un mayor número de pacientes biopsiados en el HSCSP en la muestra de pacientes de menor edad.

El tipo histológico del tumor más común en ambas muestras es el convencional, pero el porcentaje de tumores secundarios aumenta en la muestra principal del trabajo, así como el intervalo de malignización de la lesión inicial y el desarrollo del osteosarcoma. En cuanto a los osteosarcomas convencionales de alto grado, el 66.7% de los casos de la muestra principal son osteoblásticos ( $n=20$ ), el 23.3% son fibroblásticos ( $n=7$ ) y el 10% son condroblásticos ( $n=3$ ). En la muestra secundaria, el 67.90% de los casos son osteoblásticos ( $n=55$ ), el 17.28% son condroblásticos ( $n=14$ ), el 11.11% son fibroblásticos ( $n=9$ ) y el 3.70%, mixtos ( $n=3$ ). Existe un mayor número de osteosarcomas convencionales fibroblásticos y menor número de condroblásticos en la muestra principal.

Teniendo en cuenta el tipo de osteosarcoma, según la clasificación de la OMS del 2013, no existen diferencias significativas en la SG y el tipo de osteosarcoma en el grupo de la muestra principal ( $p=0.517$ ). Sin embargo, sí existen diferencias significativas en la SG y el tipo histológico de osteosarcoma en el grupo de pacientes menores de 40 años ( $p=0.001$ ). No existen diferencias significativas en la SLE entre los diferentes tipos histológicos de osteosarcoma ( $p=0.128$  y  $p=0.106$ , respectivamente).

También se ha analizado si el hecho de ser primario o secundario puede resultar ser un factor pronóstico de la enfermedad. No existen diferencias significativas en la SG, siendo la  $p=0.402$  y la  $p=0.518$ , respectivamente. Tampoco existen diferencias significativas en la SLE en la primera muestra, en cuanto a si se trata de un osteosarcoma primario o secundario ( $p=0.197$ ). Sin embargo, en la muestra de pacientes más jóvenes, sí existen diferencias significativas ( $p=0.025$ ), siendo peor en los osteosarcomas secundarios.

#### 5.4. TRATAMIENTO EMPLEADO Y HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
% pacientes que realizaron QT neoadyuvante	70.3% (n=26) SG: p=0.218 y SLE: p=0.325	83% (n=83) SG: p=0.823 y SLE: p=0.907
Esquema farmacológico de QT neoadyuvante más empleado	86.5% Cisplatino-Adriamicina (n=19) SG: p=0.892 y SLE: p=0.73	34.2% Cisplatino-Adriamicina (n=26) SG: p=0.920 y SLE: <b>p=0.039</b>
Nº ciclos QT neoadyuvante	3.6 ciclos (2-6)	5.1 ciclos (2-16)
Tratamiento quirúrgico	70.3% resección articular (n=26), 5.4% (n=2) resección extraarticular, 13.5% (n=5) amputación, 10.8% (n=4) desarticulación	71% resección articular (n=71), 17% (n=17) resección extraarticular, 8% (n=8) amputación, y 4% (n=4), una desarticulación
Cirugía de salvamento / Amputación	75.7% (n=28) / 24.3% (n=9)	88% (n=88) / 12% (n=12)
Reconstrucción empleada	48.7% endoprótesis (n=18)	61% endoprótesis (n=61)
Empleo de aloinjerto	48.7% (n=18)	70% (n=70)
Tipo de endoprótesis	7 sistema composite (38.9%) y 11 no composite (61.1%)	44 sistema composite (72.1%) y 17 no composite (27.9%)

**Tabla 10:** Tabla comparativa acerca del tratamiento neoadyuvante y procedimiento quirúrgico empleado.

Existe un porcentaje mayor de pacientes que realizaron QT neoadyuvante en el grupo de edad menor de 40 años. Sin embargo, el esquema farmacológico más comúnmente empleado ha sido la combinación de Cisplatino-Adriamicina en ambas muestras de edad.

No existen diferencias significativas en la SG y la realización de QT neoadyuvante ( $p=0.218$  y  $p=0.823$ , respectivamente). No existen diferencias significativas en la SLE y la realización de quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.325$  y  $p=0.907$ , respectivamente).

En cuanto al esquema farmacológico empleado en la QT neoadyuvante, no existen diferencias significativas en la SG, respecto a si se utiliza un esquema u otro, con una  $p=0.892$  y  $p=0.920$  en cada una de las muestras.

En la muestra de pacientes con edad igual o superior a 40 años, no existen diferencias significativas en la SLE y el esquema farmacológico empleado en la QT neoadyuvante ( $p=0.73$ ). Sin embargo, en la muestra de pacientes más jóvenes, sí existen diferencias significativas ( $p=0.039$ ).

La media de ciclos de la QT neoadyuvante ha sido mayor en el grupo de menor edad.

Existe un mayor porcentaje de cirugía de salvamento de extremidad en el grupo de pacientes de menos de 40 años, y una menor tasa de amputación o desarticulación, respecto al grupo de la muestra principal.

Existe un mayor número de pacientes en los que se ha empleado una endoprótesis como reconstrucción empleada tras la resección tumoral en el grupo de menor edad, siendo el sistema composite el tipo más común. Sin embargo, en el grupo de mayor edad, la endoprótesis más empleada es la “no composite”.

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Márgenes quirúrgicos obtenidos tras la resección tumoral	29.7% intralesional o marginal (n=11) y 70.3% amplia o radical (n=26) SG: p=0.144 y SLE: p=0.22	35.6% intralesional o marginal (n=32) y 64.4% amplia o radical (n=58) SG: p=0.67 y SLE: <b>p=0.001</b>
Necrosis tumoral en el estudio de la pieza tumoral	36.4% Favorable (n=8) y 63.6% Desfavorable (n=14) SG: p=0.648 y SLE: p=0.862	34.3% Favorable (n=24) y 65.7% Desfavorable (n=46) SG: p=0.364 y SLE: p=0.02
% pacientes que realizaron QT adyuvante	75.7% (n=28) SG: p=0.610 y SLE: p=0.37	90% (n=90) SG: p=0.615 y SLE: p=0.980
Esquema farmacológico de QT adyuvante más empleado	33.3% Cisplatino-Adriamicina (n=7)	33.3% Cisplatino-Adriamicina-Ifosfamida (n=21)
Media de número de ciclos QT adyuvante	4.8 ciclos (2-7)	7.2 ciclos (2-16)

**Tabla 11:** Tabla comparativa acerca de los datos histopatológicos obtenidos a partir del estudio de la pieza tumoral y el tratamiento adyuvante realizado en ambas muestras.

Tal y como muestra la tabla 11, en cuanto a los márgenes quirúrgicos obtenidos tras la cirugía tumoral, son amplios o radicales en más del 50% de los pacientes de ambas muestras, siendo superior en el

grupo de mayor edad.

No existen diferencias significativas en la SG en ambos grupos de edad ( $p=0.144$  y  $p=0.67$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y el margen quirúrgico tras la resección del tumor en la muestra principal ( $p=0.22$ ); sin embargo, sí existen diferencias significativas en la muestra de edad menor de 40 años ( $p=0.001$ ).

El porcentaje de necrosis tumoral tras la QT neoadyuvante es favorable (igual o superior al 90%) en un porcentaje de casos similar en ambos grupos de edad.

No existen diferencias significativas en la SG, respecto a si existe una respuesta favorable al tratamiento con QT neoadyuvante (igual o superior a 90% del volumen tumoral) o desfavorable (respuesta inferior a 90%), con una  $p=0.648$  y una  $p=0.364$  en ambas muestras. Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la existencia de una respuesta favorable o no a la QT neoadyuvante en la muestra principal ( $p=0.862$ ). En la muestra de pacientes más jóvenes, sí existen diferencias significativas ( $p=0.02$ ).

La QT adyuvante ha podido ser administrada en un mayor número de casos de la muestra de menor edad, siendo los esquemas farmacológicos más empleados los siguientes: Cisplatino-Adriamicina (en el grupo de edad igual o superior a 40 años) y Cisplatino-Adriamicina-Ifosfamida (en el grupo de edad inferior a 40 años).

No existen diferencias significativas en la SG y la realización de QT adyuvante ( $p=0.610$  y  $p=0.615$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la realización de QT adyuvante ( $p=0.37$  y  $p=0.980$ , respectivamente).

La media de ciclos de la QT adyuvante ha sido mayor en el grupo de menor edad, tal y como ocurrió con la neoadyuvante.

---

## 5.5. EVOLUCIÓN POSTQUIRÚRGICA

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
FA postratamiento	126.45 U/L (62-296 U/L) SG: p=0.255 y SLE: p=0.56	175.07 U/L (67-608 U/L) SG: p=0.656 y SLE: p=0.619
LDH postratamiento	245.37 (127-464 U/L) SG: p=0.643 y SLE: p=0.915	324.14 U/L (166-737 U/L) SG: p=0.452 y SLE: p=0.394
Fracaso mecánico y tiempo de aparición tras tratamiento quirúrgico	16.2% (n=6) 107 meses (17-256)	36% (n=36) 67.5 meses (1-248)
Proceso infeccioso y tratamiento empleado	13.51% (n=5) 60% (n=3) desbridamiento quirúrgico y antibioterapia, 40% (n=2) antibioterapia	23% (n=23) 52.17% (n=12) desbridamiento quirúrgico y antibioterapia, 21.74% (n=5) amputación y antibioterapia, 21.74% (n=5) antibioterapia, 4.35% (n=1) desbridamiento, recambio protésico y antibioterapia
Dolor y Rigidez articular	24.3% (n=9) y 35.1% (n=13)	7% (n=7) y 30% (n=30)
Dismetría y complicación vascular	10.8% (n=4) y 10.8% (n=4)	14% (n=14) y 5% (n=5)
Sínd. miembro fantasma	13.5% (n=5)	14% (n=14)
SDRS y lesión neurológica	2.7% (n=1) y 18.9% (n=7)	2% (n=2) y 11% (n=11)
Cir. Plástica Reconstructiva	2.7% (n=1)	13% (n=13)

**Tabla 12:** Tabla comparativa acerca de la evolución postquirúrgica, parámetros analíticos y complicaciones tras el tratamiento en ambas muestras de edad.

Tal y como muestra la tabla 12, los valores de la FA y LDH tras el tratamiento quirúrgico y quimioterapia adyuvante, descendieron en ambas muestras, respecto a los valores iniciales. Sin embargo, la LDH disminuyó en mayor cantidad en la muestra de pacientes de edad igual o superior a 40 años de edad.

No existen diferencias significativas en cuanto a la SG y la FA tras finalizar el tratamiento adyuvante ( $p=0.255$  y  $p=0.656$ , respectivamente). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la FA posterior al tratamiento ( $p=0.56$  y  $p=0.619$ , respectivamente).

No existen diferencias significativas en cuanto a la SG y la LDH tras finalizar el tratamiento adyuvante ( $p=0.643$  en la muestra principal y  $p=0.452$  en la muestra más joven). Tampoco existen diferencias significativas en la SLE y la LDH posterior al tratamiento ( $p=0.915$  y  $p=0.394$ , respectivamente).

En cuanto a las complicaciones objetivadas tras el tratamiento quirúrgico, se objetivó la aparición de fracasos mecánicos en un mayor porcentaje en el grupo de menor edad, y con un tiempo de aparición menor que en los pacientes de la muestra principal.

El número de pacientes con infecciones postquirúrgicas también fue mayor en el grupo de menos de 40 años.

El dolor fue una de las complicaciones más comunes tras el tratamiento, sobretodo en la muestra de mayor edad, así como la rigidez articular, las complicaciones vasculares y las lesiones neurológicas.

Sin embargo, la dismetría de la extremidad intervenida fue más frecuente en el grupo de edad más joven.

Complicaciones como la aparición de un síndrome de miembro fantasma de la extremidad amputada o desarticulada, y el síndrome de dolor regional complejo, fueron hallados en un porcentaje similar en ambas muestras.

En un mayor porcentaje de casos del grupo de pacientes de menor edad, fue necesaria la colaboración del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva para realizar un procedimiento quirúrgico, tras el tratamiento quirúrgico del tumor.

---

## 5.6. RECIDIVA TUMORAL

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Recidiva local y tiempo de aparición tras el tratamiento inicial	32.4% (n=12) 37.75 meses (4-178) SG: p=0.559 y SLE: <b>p=0.001</b>	30% (n=30) 19 meses (2-78) SG: <b>p&lt;0.001</b> y SLE: <b>p&lt;0.001</b>
FA y LDH recidiva	FA 91 U/L (46-138 U/L), LDH –	FA 117.2 U/L (72-204 U/L), LDH 378.7 U/L (239-481 U/L)
QT neoadyuvante recidiva	8.3% (n=1)	16.7% (n=5)
Tratamiento quirúrgico empleado recidiva	41.6% (n=5) exéresis (partes blandas), 16.7% (n=2) amputación, 16.7% (n=2) resección ósea, 25% (n=3) abstención terapéutica	40% (n=12) amputación, 26.7% (n=8) exéresis, 13.3% (n=4) resección ósea, 6.7% (n=2) desarticulación, 13.3% (n=4) abstención terapéutica
QT y RT adyuvante recidiva	16.7% (n=2) y 25% (n=3)	46.2% (n=12) y 3.85% (n=1)
Aparición de segunda recidiva	41.7% (n=5) 16.4 meses (3-55)	26.7% (n=8) 28 meses (2-175)
FA y LDH segunda recidiva	-	FA 549.5 U/L, LDH 747 U/L
Tratamiento quirúrgico de la segunda recidiva	40% (n=2) exéresis, 20% (n=1) amputación, 20% (n=1) desarticulación, 20% (n=1) abstención terapéutica	37.7% (n=3) exéresis, 37.7% (n=3) amputación, 12.5% (n=1) desarticulación, 37.7% (n=3) abstención terapéutica
QT y RT adyuvante 2ª recidiva	20% (n=1) y 20% (n=1)	25% (n=2) y 12.5% (n=1)

**Tabla 13:** Tabla comparativa acerca de la recidiva tumoral en ambas muestras de edad.

Tal y como se objetiva en la tabla 13, el porcentaje de recidiva tumoral fue similar en ambos grupos; sin embargo, el tiempo de aparición tras el tratamiento quirúrgico de la lesión inicial es menor en el grupo de menor edad.

No existen diferencias significativas en la SG y la existencia de recidiva en el grupo de pacientes de la muestra principal ( $p=0.559$ ); sin embargo, sí existen en el grupo de edad inferior a 40 años ( $p<0.001$ ). También existen diferencias significativas en la SLE y la aparición de una recidiva local del tumor ( $p=0.001$  y  $p<0.001$ , respectivamente).

Los valores de FA y LDH en el momento de la recidiva, tan sólo pudieron ser recogidos en un número reducido de ambas muestras. Se objetivó que los valores de FA fueron normales en ambas muestras, sin embargo, la LDH se mostró elevada en el grupo de menor edad.

El tratamiento neoadyuvante pudo ser empleado en un mayor número de pacientes jóvenes. El tratamiento quirúrgico fue realizado en el 75% de los pacientes de la muestra principal (16.7% cirugía de amputación de extremidad); en la muestra de menor edad, fue realizado en el 87% (33.3% cirugía de amputación de extremidad). En cuanto al tratamiento adyuvante empleado, en un mayor porcentaje del segundo grupo fue administrada QT; y en un mayor porcentaje de pacientes de la muestra principal, se empleó RT adyuvante.

La segunda recidiva fue más común en el grupo de mayor edad, y de más rápida aparición. El tratamiento quirúrgico fue realizado en el 80% de los pacientes de la muestra principal (40% cirugía de amputación de extremidad); en la muestra de menor edad, fue realizado en el 70% (40% cirugía de amputación de extremidad). El tratamiento adyuvante empleado fue similar en ambos grupos.

---

## 5.7. DISEMINACIÓN TUMORAL

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Diseminación tumoral y tiempo de aparición tras el diagnóstico inicial	43.3% (n=16) 21.5 meses (0-152) SG: <b>p&lt;0.001</b> y SLE: <b>p&lt;0.001</b>	46% (n=46) 24.85 meses (0-191) SG: <b>p&lt;0.001</b> y SLE: <b>p&lt;0.001</b>
Localización más frecuente de las metástasis (M1)	56.3% Pulmonar (n=9)	53.3% Pulmonar (n=24)
Aparición de metástasis satélite (skip metástasis)	0	Diseminación ósea n=8, pero metástasis satélite en 2 pacientes
Tratamiento quirúrgico de las M1	56.3% (n=9)	53.3% (n=24)

**Tabla 14:** Tabla comparativa acerca de la diseminación tumoral en ambas muestras de edad.

La tabla 14 muestra las características de la diseminación de la enfermedad. La localización más común de las metástasis es la pulmonar. El porcentaje de pacientes de ambas muestras es similar, y el tiempo de aparición es ligeramente superior en el grupo de menor edad.

Existen diferencias significativas en la SG y la existencia de diseminación tumoral a lo largo de la evolución de la enfermedad, visible en ambos grupos de edad ( $p<0.001$ ). También existen diferencias significativas en la SLE y la diseminación de la enfermedad durante la evolución de la misma ( $p<0.001$ ).

En cuanto a la aparición de skip metástasis o metástasis satélite, son más frecuentes en el grupo de menor edad.

El porcentaje de pacientes intervenidos de las metástasis pulmonares es similar en ambos grupos de edad.

## 5.8. CIRUGÍA DE SALVAMENTO DE EXTREMIDAD Y SUPERVIVENCIA

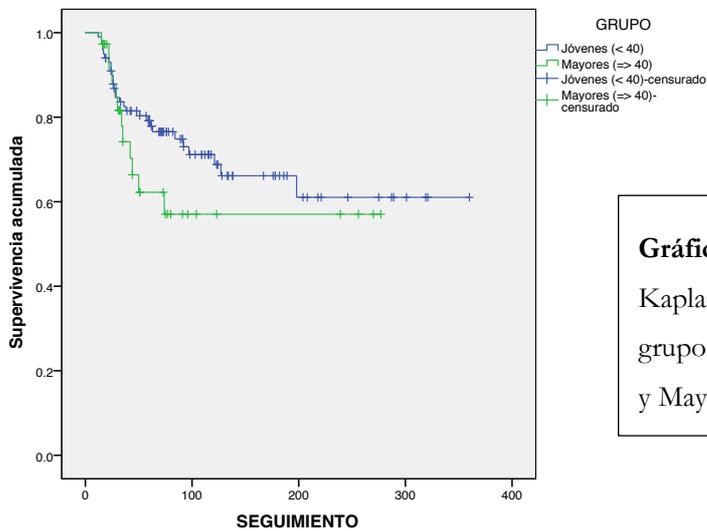
	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Cirugía de salvamento de extremidad	75.7% (n=28)	88% (n=88)
Cirugía de amputación y desarticulación de extremidad	24.3% (n=9)	12% (n=12)
Cirugía de amputación y desarticulación secundaria de extremidad	16.2% (n=6) 2 fracasos mecánicos, 2 recidivas y 2 segundas recidivas	23% (n=23) 5 infecciones, 14 recivas, 4 segundas recidivas
Cirugía de salvamento de extremidad global	59.4% (n=22)	65% (n=65)
Cirugía de amputación y desarticulación de extremidad global	40.6% (n=15)	35% (n=35)
SG	62.2% a los 5 a 57% a los 10 a	79.1% a los 5 a 71.1% a los 10 a
SLE	52.2% a los 5 a 42.5% a los 10 a	46.7% a los 5 a 45.3% a los 10 a

**Tabla 15:** Tabla comparativa acerca de la cirugía de salvamento de extremidad y supervivencia en ambas muestras de edad.

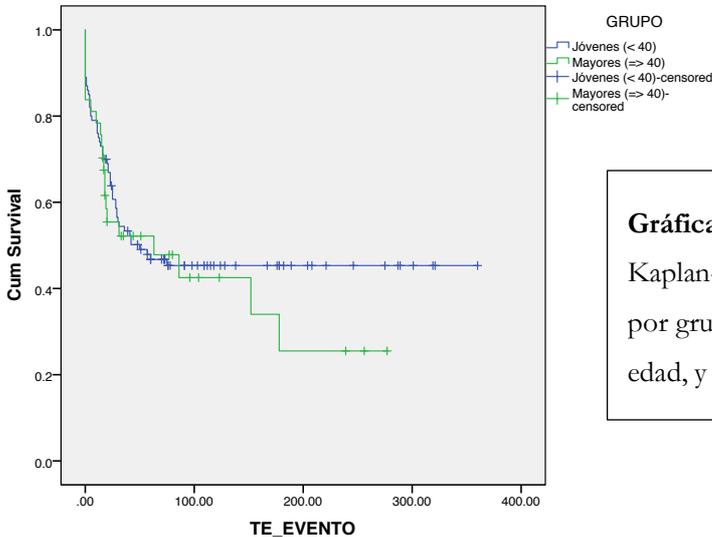
Tal y como muestra la tabla 15, el porcentaje de cirugía de salvamento de extremidad, tanto en el tratamiento quirúrgico inicial del tumor, como a nivel global, es superior en el grupo de edad inferior a 40 años, y por tanto, el de amputación es mayor en la muestra principal del trabajo. Sin embargo,

la tasa de amputación secundaria es mayor en el grupo de menor edad.

La tasa de exitus es superior en el grupo de la muestra principal. La SG a los 5 y 10 años es superior en el grupo de edad más joven (Gráfica 33), así como la SLE a los 10 años. Sin embargo, la SLE a 5 años es superior en la muestra principal (Gráfica 34).



**Gráfica 33:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SG, por distribución por grupos de edad (Jóvenes: < 40 años de edad, y Mayores: Igual o > 40 años de edad).



**Gráfica 34:** Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para SLE, por distribución por grupos de edad (Jóvenes: < 40 años de edad, y Mayores: Igual o > 40 años de edad).

## 6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante en SG se ha realizado a partir de los siguientes datos: Edad, localización de osteosarcoma según región anatómica, tipo histológico de osteosarcoma, estadio de la enfermedad

en el momento del diagnóstico, recidiva y diseminación.

Según el modelo de regresión multivariante de Cox para el estudio de factores predictivos independientes para la SG, en la muestra principal del estudio (pacientes con edad igual o superior a 40 años), los parámetros que han resultado ser estadísticamente significativos han sido: el estadio de la enfermedad ( $p=0.05$ ) y la diseminación ( $p<0.001$ ); por lo tanto, la edad igual o superior a 40 años, la localización del tumor, la recidiva y el tipo histológico del osteosarcoma no afectan de manera significativa a la mortalidad.

En el segundo grupo de edad (pacientes con edad inferior a 40 años), los parámetros estadísticamente significativos han sido: la recidiva y la diseminación ( $p<0.001$  en ambos); por lo tanto, la edad inferior a 40 años, la localización del tumor y el estadio de la enfermedad no afectan de manera significativa a la mortalidad.

Sumando las dos muestras, el parámetro estadísticamente significativo ha sido la diseminación tumoral ( $p<0.001$ ).

	Edad igual o > 40 años	Edad < 40 años
Edad	$p=0.333$	$p=0.295$
Localización de osteosarcoma	$p=0.091$	$p=0.224$
Tipo histológico de osteosarcoma	$p=0.836$	$p=0.92$
Estadio de la enfermedad	<b><math>p=0.05</math></b>	$p=0.33$
Recidiva	$p=0.56$	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
Diseminación	<b><math>p&lt;0.001</math></b>	<b><math>p&lt;0.001</math></b>

**Tabla 16:** Análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictores para la aparición de mortalidad en el osteosarcoma.



## X. DISCUSIÓN

El osteosarcoma es un tumor maligno del esqueleto caracterizado por la formación directa de hueso inmaduro o tejido osteoide por las células tumorales. Representa el 0.2% de todos los tumores malignos y el 15-20% de las neoplasias primarias de hueso, y tiene una incidencia estimada de 3 casos/millón de población/año, constituyendo el segundo tumor óseo maligno primario en frecuencia, tras el mieloma múltiple<sup>1</sup>. El ratio varón/mujer es de 1.5/1 en la bibliografía publicada<sup>2,11,152</sup>, dato similar al recogido en nuestra muestra principal del estudio de pacientes con edad igual o superior a 40 años (1.46/1). Los factores de riesgo para la aparición de osteosarcoma incluyen radioterapia previa, enfermedad de Paget del hueso y anomalías en la línea germinal, como el síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Werner, síndrome de Rothmund-Thomson, Síndrome de Bloom y retinoblastoma hereditario<sup>152</sup>.

El osteosarcoma tiene dos picos de incidencia. La mayoría aparecen en edad adolescente, pero existe otro segundo pico significativo en la edad avanzada, clásicamente atribuible a la enfermedad de Paget y a tratamientos previos con radioterapia<sup>2</sup>. De hecho, la proporción de los pacientes mayores de 40 años es del 13-30%<sup>88</sup>, y la edad de los pacientes con osteosarcoma está aumentando<sup>10,153</sup>, además de que su incidencia también<sup>9</sup>.

La literatura publicada acerca de los osteosarcomas en pacientes mayores de 40 años se basa sobretudo en las características clínico-patológicas de la enfermedad, aunque Bacci comentó que la supervivencia global en sus 29 pacientes era similar a la de los pacientes menores de 40 años<sup>84</sup>. Sin embargo, la experiencia de Naka fue de una supervivencia del 18% a los 5 años para los 12 pacientes incluidos en este grupo de edad<sup>154</sup>. En general, la bibliografía publicada afirma que el osteosarcoma en pacientes mayores de 40 años suele tener una predilección por la localización axial, diagnosticarse en un estadio diseminado, ser secundario a la enfermedad de Paget o radioterapia, presentar una menor tolerancia a la quimioterapia y, en términos generales, un peor pronóstico<sup>2,11,13</sup>.

En la población occidental, el osteosarcoma secundario representa una gran parte de los osteosarcomas en pacientes de edad avanzada, generalmente debido a la transformación sarcomatosa de la enfermedad de Paget del hueso, lesiones óseas benignas o complicaciones de la irradiación<sup>57,155</sup>. Sin embargo, la enfermedad de Paget ósea es poco frecuente en la población asiática, así como su transformación sarcomatosa<sup>2,154</sup>, motivo por el que la mayoría de pacientes mayores asiáticos afectados de un osteosarcoma presentan un osteosarcoma primario.

Debido a la existencia de escasa bibliografía acerca del manejo y pronóstico de los osteosarcomas en mayores de 40 años de edad, la Sociedad Europea de Oncología del Músculo Esquelético (EMSOS) llevó a cabo un análisis retrospectivo multicéntrico (11 centros hospitalarios), en el que se incluyeron 481 pacientes de más de 40 años en el momento del diagnóstico, desde el año 1955 al 1998<sup>2</sup>. Joo

también llevó a cabo un análisis retrospectivo multicéntrico (10 centros hospitalarios en 6 países) de los datos de los miembros del Grupo de Oncología Musculoesquelética de Asia Oriental (EAMOG), y analizaron las características clínicopatológicas y los factores pronósticos de 232 osteosarcomas en pacientes mayores de 40 años<sup>6</sup>. Okada examinó 645 casos de osteosarcoma registrados en la Tohoku Musculoskeletal Tumor Society y en el National Cancer Center entre 1972 y 2002<sup>11</sup>; del total de los pacientes, agrupó a los pacientes afectados de osteosarcoma y con una edad igual o superior a 50 años, que fueron 64. Nishida analizó los osteosarcomas en pacientes mayores de 60 años, mediante el Grupo Japonés de Oncología Musculoesquelética, y realizó un estudio retrospectivo multicéntrico formado por 95 pacientes entre los años 1983 y 2001<sup>9</sup>. En el estudio de Iwata, se describieron 86 pacientes con un osteosarcoma y edad superior a 40 años<sup>88</sup>. Dae revisó 665 pacientes afectados de osteosarcoma de alto grado tratados en su centro desde mayo del 1985 a septiembre del 2002, de los cuales, tan sólo 39 casos fueron incluidos en su estudio (con edad igual o superior a 40 años)<sup>7</sup>. Longhi revisó 43 pacientes diagnosticados de osteosarcoma durante el periodo de 1961 al 2006, con edad igual o superior a 65 años<sup>10</sup>. Nagano registró 746 pacientes con tumor óseo maligno, de los cuales, 398 correspondían a un osteosarcoma y edad superior a 40 años de 2006 al 2013, a través del Registro de tumores óseos de Japón, y 160 fueron los que se analizaron definitivamente<sup>13</sup>. Carsi evaluó 47 pacientes diagnosticados de osteosarcoma, con una edad superior a 40 años, en un periodo comprendido entre los años 1977 al 1998<sup>8</sup>.

En la tabla 17, que se presenta a continuación, se exponen de forma resumida los datos demográficos de cada uno de los estudios previamente mencionados. Dichos artículos son los más relevantes, en cuanto al tema tratado en este trabajo: el comportamiento y las características del osteosarcoma en pacientes mayores de 40 años. Se expone la edad a partir de la cual se han recogido los pacientes, el número de pacientes de la muestra (n), la edad media, el ratio varones/mujeres (V/M), la localización más común de los osteosarcomas, el número de pacientes con osteosarcoma pélvico y el tamaño tumoral medio, en los casos en los que se haya recogido dicho valor.

Autor	Edad (años)	n	Edad media	Varones/ Mujeres	Ratio V/M	Localización más frecuente	Localización pélvica	Tamaño tumoral
Nishida <sup>9</sup>	> 60	95	69 a (60-88)	44/51	1/1.16	Fémur (35)	22 (23%)	-
Joo <sup>6</sup>	> 40	232	50 a (40-80)	116/116	1/1	Fémur (124)	24 (10.3%)	-
Grimer <sup>2</sup>	> 40	481	55 a (40-93)	272/206	1.32/1	Fémur (189)	72 (15%)	11 cm (1-34)
Okada <sup>11</sup>	> 50	64	63 a (51-78)	34/30	1.13/1	Fémur (21)	10 (15.6%)	9.7 cm (4-22)
Longhi <sup>10</sup>	> 65	43	69 a (65-80)	22/21	1.05/1	Fémur (18)	7 (16.2%)	-
Nagano <sup>13</sup>	> 40	398	62 a (40-95)	-	-	-	-	8.5 cm (1.5-34)
Dae <sup>7</sup>	> 40	39	53 a (40-72)	17/22	1/1.23	Fémur (19)	7 (18%)	-
Iwata <sup>12</sup>	> 40	86	61 a (41-87)	39/47	1/1.2	Extremidades (44)	27 (31.4%)	-
Carsi <sup>8</sup>	> 40	47	53 a (41-80)	27/20	1.35/1	Fémur (18)	13 (27.6%)	-

**Tabla 17:** Datos demográficos de la bibliografía publicada. a: años, cm: centímetros.

La media de edad de la muestra de nuestro estudio fue de 52 años (40-89 años), siendo muy similar a la de los estudios que revisaron los mismo datos en el mismo grupo de edad, como el de la EMSOS (55 años)<sup>2</sup>, Joo<sup>6</sup> (50 años) y Dae<sup>7</sup> (53 años).

En cuanto a la proporción entre sexos de nuestra muestra fue de 22 varones / 15 mujeres, es decir, de 1.46/1, dato similar al de Grimer<sup>2</sup> y Carsi<sup>8</sup>.

## 1. La localización del tumor

En cuanto a la localización del osteosarcoma de los pacientes de nuestro estudio, la localización más afectada fue el fémur distal en 13 casos (35%), seguida del húmero proximal (n=7; 19%), la pelvis (n=4; 10.8%) y la tibia distal (n=3; 8.1%). El 86.49% de osteosarcomas se localizaron en las extremidades, y el 13.51%, a nivel axial. Autores como Grimer<sup>2</sup>, Joo<sup>6</sup>, Nishida<sup>9</sup>, Dae<sup>7</sup> y Longhi<sup>10</sup> comparten estas características, ya que la región más frecuentemente afectada se trató de la región metafisaria distal del fémur. En el caso de estos autores, el porcentaje de tumores localizados a nivel axial fue del 15%; en el caso de Nishida<sup>9</sup> y el de Longhi<sup>10</sup>, alcanzaron cifras del 25%.

Existe literatura que afirma que el osteosarcoma localizado en extremidades tiene mejores tasas de supervivencia que el axial. Lin comparó resultados en 68 pacientes con osteosarcoma “clásico” (alto grado histológico, edad inferior a 40 años, localización en extremidades y ausencia de metástasis detectables en el diagnóstico primario) y 30 pacientes con osteosarcoma “no clásico”. Objetivó que la localización del tumor es un factor pronóstico independiente para el resultado, y que el osteosarcoma “clásico” tiene mejores tasas de supervivencia global y libre de evento. La amputación y cirugía de salvamento de extremidad no produjo cambios significativos en la supervivencia global y libre de evento en los osteosarcomas localizados en extremidades.

Tanto en nuestro estudio, como en la literatura publicada, se objetiva que la localización axial es más común en los osteosarcomas de pacientes mayores de 40 años que en grupos más jóvenes. La localización axial se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad, debido a que puede provocar un retraso en el diagnóstico, que el tratamiento quirúrgico en la población sea técnicamente más complejo, y que la resección quirúrgica sea incompleta, sobretodo en pacientes de edad más avanzada<sup>11</sup>.

## 2. Las características del osteosarcoma pélvico

El osteosarcoma pélvico es un tumor particularmente difícil de tratar, ya que suele diagnosticarse de forma tardía, con un tamaño grande y/o estar asociado a metástasis en el momento inicial del diagnóstico. La complejidad de su anatomía dificulta la resección completa del tumor; además, suele ser de estirpe condroide y, por tanto, resistente a la quimioterapia.

Tal y como afirmó Fuchs, la supervivencia global de los pacientes con osteosarcoma de pelvis es peor que la de los osteosarcomas de extremidades<sup>152</sup>. Revisó 43 pacientes con osteosarcoma pélvico, obteniendo una tasa de supervivencia a los 5 años del 38%. El 18% de los pacientes de la muestra

presentaban metástasis pulmonares en el momento inicial del diagnóstico de la enfermedad, y el 56% las desarrollaron durante el seguimiento. La tasa de recidiva local fue del 34%. Concluyó afirmando que la localización anatómica del osteosarcoma (ilíaca), la recidiva local y la diseminación son factores adversos de la supervivencia. El tamaño de la lesión influye negativamente en la aparición de metástasis y recidiva local, mientras que un margen quirúrgico inadecuado también es importante en la diseminación de la enfermedad. Los pacientes con un estadio diseminado inicial tienen peores resultados que los que desarrollan metástasis en el transcurso de su enfermedad<sup>152</sup>.

Existen estudios que afirman que la afectación sacra del tumor primario o una lesión ilíaca que cruce o invada la articulación sacroilíaca es el predictor más importante del desarrollo de recidivas locales<sup>156,157</sup>. Además se ha de tener en cuenta si el tumor es primario o secundario, es decir, resultado de la transformación osteosarcomatosa de la enfermedad de Paget, de la malignización de una displasia fibrosa, o bien, secundario a radioterapia previa, ya que estos se asocian a un peor pronóstico, tal y como describió Grimer<sup>2</sup>.

Ferrari también analizó los osteosarcomas pélvicos en un estudio, objetivando que, a pesar de realizar un tratamiento con quimioterapia intensiva y una cirugía agresiva, estos pacientes tienen un peor pronóstico que aquellos pacientes con osteosarcoma localizado en extremidades<sup>158</sup>. La supervivencia global a 5 años fue del 33%, en comparación con la de osteosarcomas en extremidades tratados en el mismo centro, que fue del 75%. Según este autor, el factor determinante para obtener un buen resultado es alcanzar una remisión quirúrgica completa; y los factores que contribuirán al mal pronóstico son la mala quimiosensibilidad y la elevada tasa de fracaso local. Tan sólo el 20% de los pacientes de su estudio obtuvieron una respuesta histológica satisfactoria, siendo uno de los principales motivos, la mayor incidencia del tipo histológico condroblástico. Tan sólo el 20% de los casos de la muestra se consideraron pacientes operables, y los tratados quirúrgicamente presentaron una incidencia del 46% de recidiva local<sup>158</sup>.

Además de la complejidad del tratamiento quirúrgico, no se puede excluir que la respuesta histológica pobre de estos pacientes desempeñe un papel esencial en el control local de la enfermedad. Ferrari menciona que la adición de la radioterapia adyuvante, tal y como también se describe en otros artículos<sup>159,160</sup>, debe considerarse para mejorar las tasas de recidiva local.

El osteosarcoma se ha sido considerado un tumor radiorresistente durante mucho tiempo, pero existen pequeñas series publicadas con osteosarcomas tratados mediante radioterapia basada en protones, y que demuestran que puede controlar de forma local la enfermedad, aplicando dosis elevadas. Los haces de protones e iones de carbono tienen la ventaja que distribuyen la dosis biológica de forma superior, permitiendo así la radiación alta, incluso cerca de órganos vitales.

El empleo de elevadas dosis de samario se ha sugerido también como un tratamiento adicional en los pacientes a los que se les ha realizado una resección incompleta de un osteosarcoma pélvico. La pobre respuesta histológica y una mayor incidencia de la variante histológica condroblástica en este tipo de tumores, según Ferrari, indican diferentes características biológicas del osteosarcoma pélvico y el de la extremidad.

Según Parry, los factores asociados a un mal pronóstico en los osteosarcomas pélvicos son: la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial y el hecho de tratarse de un osteosarcoma secundario. En el osteosarcoma primario, factores como la extensión sacra del tumor, el margen quirúrgico intralesional y tamaños tumorales superiores a 10 cm, también se asocian a un mal resultado<sup>161</sup>.

El 10.8% de los pacientes de nuestra muestra presentaron un osteosarcoma pélvico, con un tamaño tumoral medio de 10.13 cm (8.5-12.4 cm). El tipo histológico de todos los osteosarcomas localizados en esta región fue: Osteosarcoma convencional. El estadio inicial de la enfermedad era localizado en la totalidad de los pacientes. Todos fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante. El 75% de los casos se trataba de una lesión primaria; sin embargo, el 25% restante, una lesión secundaria (malignización de un osteocondroma). En el 50% de los casos, los márgenes quirúrgicos tras la resección tumoral fueron amplios; en el 50%, marginales. En cuanto al porcentaje de necrosis tumoral, en el 50% de los casos fue favorable tras el tratamiento neoadyuvante; en el 25% fue desfavorable, y en el 25% restante, se desconocía este dato. La tasa de recidiva y diseminación fue del 50% para cada una de ellas, y la supervivencia global a los 5 años fue del 50%, y por tanto, menor a la global de la muestra (62.2%).

Las cifras de nuestro estudio son similares a las de Joo<sup>6</sup> (10.3%). Sin embargo, son inferiores a las de autores como Grimer<sup>2</sup> (15%), Dae<sup>7</sup> (18%), Carsi<sup>8</sup> (27.6%), Nishida<sup>9</sup> (23%), Longhi<sup>10</sup> (16.2%), Okada<sup>11</sup> (15%) e Iwata<sup>12</sup> (31.4%).

### 3. El aspecto radiológico del osteosarcoma

Las características radiológicas pueden variar de un osteosarcoma a otro. El osteosarcoma suele localizarse en la región metafisaria de los huesos largos, pero su aspecto puede ser lítico, blástico o mixto<sup>11</sup>.

Las lesiones osteolíticas son más comunes en la población con edad igual o superior a 40 años que en pacientes más jóvenes<sup>6,11</sup>. Sin embargo, dado que el cáncer metastásico y el mieloma múltiple son

frecuentes en los pacientes de edad avanzada, los hallazgos radiológicos pueden dar lugar a confusión en el diagnóstico y conducir a un retraso en la confirmación diagnóstica por biopsia y, por tanto, empeorar el pronóstico<sup>11</sup>.

El patrón radiológico más común de la muestra fue una lesión lítica en 23 casos (65.71%), tal y como ocurre en la literatura publicada. 8 tumores fueron blásticos (22.86%) y 4 tumores presentaron un patrón mixto (11.43%).

En el estudio de Okada, el hallazgo más común también fue el de un tumor osteolítico en 27 casos de los 59 que dispusieron de estudios radiológicos<sup>11</sup>. Dae también describió lesiones osteolíticas en 19 pacientes de los 29 que disponían de radiografías simples<sup>7</sup>. Además, en el 65.5% de los casos se objetivó una ausencia de reacción perióstica, hecho que también contribuyó al diagnóstico erróneo del tumor y, por tanto, condujo al retraso en el diagnóstico del osteosarcoma. Joo, sin embargo, describió que las lesiones osteoblásticas fueron los hallazgos más frecuentes en su estudio, en 71 de los 173 pacientes que dispusieron de los estudios radiológicos iniciales<sup>6</sup>.

Por lo tanto, es importante tener en cuenta la variabilidad con la que puede presentarse un osteosarcoma, y que, en ocasiones, el aspecto radiológico en el adulto y paciente de edad avanzada puede dar lugar a confusión y diagnósticos erróneos, hecho que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico de la enfermedad.

#### 4. La existencia de una fractura patológica

La presencia de una fractura patológica es otro de los signos y síntomas que pueden motivar al paciente a realizar una consulta médica<sup>5</sup>. Ésta puede conducir a la diseminación de las células tumorales a los tejidos circundantes y aumentar el riesgo de recidiva local, motivo por el que lo prioritario será identificar la tumoración donde asienta la fractura y tratarla<sup>5</sup>. La fijación interna está contraindicada, ya que el mismo acto quirúrgico puede conducir a la diseminación del tumor.

La existencia de una fractura patológica provocará dolor, impotencia funcional y una disminución en la calidad de vida y la función de la extremidad afectada. Antiguamente, el hecho de presentar una fractura patológica excluía al osteosarcoma de realizar una cirugía de salvamento, ya que se consideraba que el hematoma de la fractura podía provocar una contaminación tumoral de los tejidos adyacentes y las articulaciones vecinas. Afortunadamente, los avances en la quimioterapia neoadyuvante y en la cirugía de salvamento de extremidad, han permitido el tratamiento local del osteosarcoma con fractura patológica<sup>123,162,163</sup>.

Zuo<sup>164</sup> y Bacci<sup>165</sup> afirmaron que la existencia de una fractura patológica no se asocia a una diferencia en la supervivencia global ni libre de evento, ya que la clave es realizar un correcto tratamiento quimioterápico neoadyuvante y adyuvante, así como un tratamiento quirúrgico agresivo<sup>162,163</sup>.

Scully realizó un estudio multicéntrico retrospectivo, en el que sí objetivó que la existencia de una fractura patológica se asociaba a un aumento de la tasa de recidiva local y una disminución en la supervivencia global. Sin embargo, en los pacientes a los que se les había realizado una cirugía de salvamento no existió un aumento del riesgo de recidiva o exitus; por lo tanto, la fractura patológica fue un factor de riesgo independiente para la recidiva local, pero no para el exitus<sup>60</sup>.

Ebeid evaluó 31 pacientes diagnosticados de tumores óseos primarios con una fractura asociada, todos ellos tratados quirúrgicamente mediante cirugía de salvamento de extremidad. Tan sólo 2 casos presentaron una recidiva local, motivo por el que se realizó una amputación secundaria. Concluyó afirmando que la fractura patológica no debe considerarse una indicación absoluta de amputación, y que el tratamiento debe consistir en una combinación de quimioterapia neoadyuvante y un tratamiento quirúrgico agresivos con márgenes quirúrgicos amplios<sup>123</sup>.

Sanluke, Jiang y Yin realizaron diversos metanálisis, en los que no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidiva local entre los pacientes a los que se realizó una cirugía de salvamento de extremidad o amputación. Demostraron que la presencia de una fractura patológica es un factor pronóstico negativo, y que se asocia a una reducción en la supervivencia libre de evento y una posible elevación en la tasa de recidiva local; sin embargo, no existe una indicación absoluta de amputación, ya que los resultados muestran cifras similares en los pacientes con fractura patológica tratados mediante cirugía de salvamento y amputación<sup>115, 166</sup>.

Han realizó otro metanálisis en 2016, en el que evaluó un total de 934 pacientes diagnosticados de osteosarcoma que fueron sometidos a una cirugía de salvamento de extremidad, y 662 a una amputación. No se objetivaron diferencias significativas en la tasa de recidiva local postoperatoria entre ambos grupos. La tasa de SG a 5 años fue significativamente menor en el grupo de amputados ( $p=0.015$ ), con lo que concluyó que la cirugía de salvamento de extremidad proporciona mayores tasas de supervivencia a los 5 años y mejores resultados funcionales, valorados mediante la MSTS.

El 13.5% de los pacientes de nuestra muestra presentaron una fractura patológica. El 80% de los casos fue tratado mediante una cirugía de salvamento de extremidad. La recidiva local apareció en el 40% de la muestra, y el 40% de los pacientes fallecieron. No se objetivaron diferencias significativas en la SG ( $p=0.725$ ).

Sin embargo, sí que se objetivó una mayor supervivencia libre de evento en el grupo de pacientes de edad inferior a 40 años y ausencia de fractura patológica, dato estadísticamente significativo ( $p=0.016$ ).

## 5. Factores y lesiones predisponentes a presentar un osteosarcoma

La enfermedad de Paget del hueso es un trastorno esquelético crónico que afecta hasta el 2-3% de la población mayor de 60 años y es principalmente una enfermedad del osteoclasto<sup>19</sup>. La anormalidad patológica en pacientes con enfermedad de Paget implica un aumento de la resorción ósea por los osteoclastos, seguida de una abundante formación de hueso nuevo de mala calidad. Por lo tanto, existe una alteración en la remodelación ósea normal<sup>20</sup>; el desequilibrio entre la destrucción excesiva y la formación de hueso nuevo produce una mayor susceptibilidad a fracturas. La enfermedad puede presentar un patrón monostótico o poliostótico, y la mayoría de los pacientes son asintomáticos. El mecanismo lesional es desconocido, aunque se ha sugerido como posible desencadenante una pérdida de heterocigosidad que afectaría al cromosoma 18<sup>21</sup>. Los osteosarcomas pagéticos son más comunes en el sexo masculino, y suelen localizarse en fémur y pelvis<sup>2</sup>. Los resultados demuestran un pronóstico sombrío y una dificultad en la obtención del control local del tumor con el tratamiento quirúrgico.

Tan sólo uno de los osteosarcomas de nuestra muestra se trataba de la transformación sarcomatosa de una enfermedad de Paget, cifras similares al 0% de Joo<sup>6</sup>, Nishida<sup>9</sup> y Okada<sup>11</sup>; este hecho demuestra que la incidencia del osteosarcoma pagético está disminuyendo. Sin embargo, existen estudios en los que el porcentaje de osteosarcomas pagéticos alcanza tasas del 10-30%<sup>2,10</sup>. Longhi afirmó que no siempre se asocia a un peor pronóstico del osteosarcoma<sup>10</sup>.

En cuanto al osteosarcoma radioinducido, se requieren unas condiciones mínimas para su desarrollo: la exposición ósea al campo de la radiación, un periodo de latencia determinado y la confirmación histológica del osteosarcoma<sup>27</sup>. La incidencia de aparición de un sarcoma tras irradiación es del 0.1-0.78%, incluyendo tumores óseos y de partes blandas. El intervalo más común desde la exposición a la aparición del tumor es de 5-9 años<sup>28</sup>, pero puede aparecer en cualquier momento desde los 2 años hasta varias décadas después<sup>29</sup>, y el período de latencia suele estar inversamente relacionado a la dosis de radiación. Las dosis suelen ser superiores a 20 Gy; la mayoría de sarcomas ocurren en asociación con dosis de aproximadamente 55 Gy. El osteosarcoma inducido por radiación es más susceptible de tratamiento que el osteosarcoma secundario a la enfermedad de Paget, presentando mejores resultados con un tratamiento combinado con tratamiento quirúrgico y quimioterapia<sup>167,168</sup>.

Ningún caso de nuestra muestra presentó un osteosarcoma radioinducido. Sin embargo la literatura relata porcentajes que varían del 3%<sup>6,10</sup> al 15.6%<sup>11</sup>.

La mayoría de los osteosarcomas radioinducidos del estudio de Grimer se trataron de pacientes de sexo femenino, previamente irradiados por neoplasias de ovario, mama y región cervical. Las localizaciones más comunes fueron la pélvica y escapular; la tasa de recidiva fue del 25%, y la SG fue del 39%<sup>2</sup>. La localización pélvica fue la más frecuente de los pacientes con osteosarcoma secundario a la radioterapia del estudio de Joo<sup>6</sup>, hecho que provocó una SG pobre (16.7%), debido a la irreseccabilidad del tumor. En el caso de Okada<sup>11</sup>, 10 pacientes presentaron un osteosarcoma radioinducido; en el caso de Nishida<sup>9</sup>, 12 casos. En el estudio de Longhi<sup>10</sup>, tan sólo un paciente tuvo un osteosarcoma secundario a la radioterapia localizado en escápula izquierda.

Diversas enfermedades hereditarias han sido identificadas como factores predisponentes de aparición del osteosarcoma, aunque éste suele aparecer en la infancia, tales como, el síndrome de Rothmund-Thomson y el síndrome de Bloom<sup>27</sup>. Ninguno de los pacientes de nuestras muestras presentaba ninguna de estas patológicas. Tampoco se objetivaron antecedentes de neurofibromatosis (NF) tipo 1, la presencia de un adenoma paratiroideo, osteomielitis crónica o hiperparatiroidismo, que también se han asociado a la aparición de este tipo de tumor<sup>45,41,49</sup>.

El osteosarcoma también puede asentar sobre una lesión previa, como un osteocondroma solitario<sup>9,11</sup>, un infarto óseo preexistente<sup>11</sup> o una displasia fibrosa<sup>9</sup>. El 16.22% de los osteosarcomas de nuestra muestra (n=6) presentaban el antecedente de una lesión benigna previa sobre la localización donde posteriormente se desarrolló el osteosarcoma. El 33.33% (n=2) de estas lesiones correspondieron a un tumor de células gigantes, el 33.33% (n=2) a un encondroma, el 16.67% (n=1) a un quiste óseo aneurismático, y en el 16.67% (n=1) de los casos, no pudo filiarse la lesión previa. Además, 2 de los 37 osteosarcomas (5.41%) presentaron una lesión coexistente, que en ambos casos se trató de un quiste óseo aneurismático.

El 18.92% de los osteosarcomas de la muestra fueron secundarios (n=7), sin objetivarse diferencias significativas en la SG ( $p=0.402$ ); el intervalo medio de malignización desde la lesión inicial y el desarrollo del osteosarcoma fue de 208.8 meses (50-516 meses).

En cuanto a los antecedentes personales o familiares oncológicos de la muestra principal, no se objetivaron diferencias significativas en la SG y la existencia de los mismos ( $p=0.680$ ). Tampoco fue significativo en la SG de los pacientes el tabaquismo ( $p=0.916$ ) ni la presencia de un antecedente traumático sobre la región donde asentaba el osteosarcoma ( $p=0.842$ ).

Por lo tanto, no se han hallado nuevos factores o lesiones significativos predisponentes a la aparición del osteosarcoma en pacientes con edad igual o superior a 40 años.

## 6. Procedimientos diagnósticos del osteosarcoma

Existen exploraciones complementarias, además de las radiografías simples y la resonancia magnética, que pueden proporcionarnos información acerca de la evolución del osteosarcoma. Parámetros analíticos como la fosfatasa alcalina (FA) y la lactatodeshidrogenasa (LDH) contribuyen al seguimiento del paciente con osteosarcoma. Se ha sugerido que la elevación pre-tratamiento de la FA, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, puede asociarse a un riesgo aumentado de recidiva<sup>65</sup>. La elevación de la LDH se relaciona con un peor pronóstico, pues presumiblemente es indicativa de un tumor con mayor agresividad biológica<sup>66</sup>.

En nuestro estudio, dichos parámetros fueron analizados en el momento inicial del diagnóstico de la enfermedad, tras finalizar el tratamiento adyuvante y en la recidiva local.

En el momento del diagnóstico inicial, el valor medio de la FA fue de 302 U/L y el valor medio de la LDH fue de 272.44 U/L. Tras finalizar el tratamiento, el valor medio de la FA fue de 126.45 U/L, y el de la LDH fue de 245.37. Globalmente, se objetivó un descenso de los valores de la FA tras el tratamiento adyuvante del osteosarcoma; sin embargo, los parámetros de la LDH se mantuvieron estables. En el momento de la recidiva, pudo determinarse la FA en 3 pacientes, siendo el valor medio de 91 U/L; sin embargo, la LDH no fue registrada en ningún paciente.

El 35% de los pacientes de la muestra (n=13) presentó un valor de FA inicial elevado; tan sólo el 15.4% presentó una recidiva. Sin embargo, el 54% de los casos diseminaron y fueron exitos.

El 10.8% de los pacientes de la muestra (n=4) presentó un valor de LDH inicial elevado; ninguno de estos casos recidivó, y el 50% presentó una diseminación y fue exitos.

## 7. Estadio inicial de la enfermedad

El estadio inicial de la enfermedad, es decir, la presencia de una enfermedad localizada o diseminada en el momento del diagnóstico de la enfermedad, es un factor determinante en la evolución de la enfermedad<sup>1</sup>.

El 86.49% de los pacientes del estudio presentaron un estadio localizado de la enfermedad en el momento del diagnóstico de la misma; sin embargo, el 13.51% de los casos, presentaron un estadio diseminado. Los datos se correlacionan con los de Grimer<sup>2</sup>, Joo<sup>6</sup> y Okada<sup>11</sup>; Longhi<sup>10</sup> describe tasas de diseminación en el momento inicial de la enfermedad que alcanzan el 32%.

## 8. El análisis histológico de la biopsia y la clasificación del osteosarcoma

Establecer el diagnóstico definitivo del osteosarcoma puede ser un procedimiento complejo. Por este motivo, todo paciente con una sospecha de una tumoración ósea maligna debe ser remitido a un centro de referencia oncológico, idealmente, previo a la biopsia<sup>72</sup>. Ésta debe ser llevada a cabo por el cirujano que realizará la resección tumoral definitiva, o bien, un miembro del Servicio de Radiología del equipo<sup>72</sup>. Los principios básicos para realizar una biopsia son:

- Minimizar la contaminación de los tejidos peritumorales sanos.
- Asegurar un muestreo adecuado de las áreas representativas para la histología.
- Enviar muestras para cultivo microbiológico en todos los casos que impliquen un posible diagnóstico diferencial.
- Interpretar las muestras obtenidas por un patólogo, con colaboración del equipo multidisciplinar, para obtener el estudio histológico definitivo del tumor.

El intervalo del tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología secundaria al tumor y la realización de la biopsia y, por tanto, el diagnóstico del tumor de los pacientes de la muestra principal de nuestro estudio fue de 15.2 meses (1-240 meses), mucho mayor que el publicado en la literatura<sup>10</sup>.

El tumor debe clasificarse utilizando los códigos de la Nomenclatura sistemática de la medicina (SNOMED) o la Clasificación internacional de enfermedades para la oncología (ICD-O)<sup>5</sup>. La Clasificación de los tumores óseos de la Organización Mundial de la Salud actualmente empleada es la publicada en 2013.

Los osteosarcomas de nuestra muestra se clasificaron en: osteosarcomas convencionales de alto grado (81.08%, n=30; a su vez se clasificaron en 66.67% osteoblásticos (n=20), 23.33% fibroblásticos (n=7) y 10% condroblásticos (n=3)), osteosarcomas parostales (13.51%, n=5), osteosarcoma periosteal (2.7%, n=1) y osteosarcoma telangiectásico (2.7%, n=1). Tal y como se objetiva, el tipo histológico más común fue el convencional de alto grado, tal y como se describe en la literatura (Grimer<sup>2</sup>, Joo<sup>6</sup>, Nishida<sup>9</sup>, Longhi<sup>10</sup>, Okada<sup>11</sup> y Nagano<sup>13</sup>).

El tipo histológico de bajo grado de nuestra muestra fue del 16.2% (n=6), cifras superiores a las de Grimer<sup>2</sup> (5.4%), Joo<sup>6</sup> (6.7%), Nishida<sup>9</sup> (8.4%), Okada<sup>11</sup> (3.1%) y Nagano<sup>13</sup> (7.3%).

Huvos<sup>57</sup> objetivó una clara preponderancia de variantes fibrohistiocíticas y fibrosas en los pacientes con osteosarcoma de alto grado y edad superior a 40 años (38.5%), hecho que puede conducir a pensar que dichos pacientes tienen un comportamiento patológico diferente y, como consecuencia,

unos hallazgos radiológicos diferentes al grupo de edad inferior a 40 años. El porcentaje de esta variante de osteosarcoma de alto grado de nuestra muestra fue del 23.33%. En el caso de Joo<sup>6</sup>, Nishida<sup>9</sup>, Longhi<sup>10</sup> y Okada<sup>11</sup>, el subtipo histológico fibroblástico representó el segundo subtipo más frecuente, tras el osteoblástico, tal y como ocurrió en nuestro caso.

## 9. La quimioterapia

El osteosarcoma requiere un tratamiento realizado por un equipo multidisciplinar, hecho que minimizará el riesgo de errores en el diagnóstico, estadificación, evaluación de riesgos y tratamiento<sup>5</sup>. El estadiaje del osteosarcoma debe llevarse a cabo para evaluar la extensión de la enfermedad a distancia, mediante la historia clínica y las pruebas complementarias necesarias<sup>1</sup>. La RM y la tomografía por emisión de positrones PET-TC son útiles para la evaluación y el estadiaje del tumor, así como para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>69</sup>.

El osteosarcoma debe de ser considerado una enfermedad sistémica. Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes tienen enfermedad micrometastásica en el momento del diagnóstico, a pesar de que sólo en un 10-20% de los casos, ésta puede ser inicialmente detectada mediante técnicas de imagen convencionales, motivo por el que se emplea la quimioterapia sistémica que, conjuntamente con la cirugía, produce un claro beneficio. Los mejores resultados, en cuanto a supervivencia, se evidencian en pacientes con enfermedad no metastásica. Una vez es detectada la diseminación, el tratamiento es más complejo; aun así, con la quimioterapia y cirugía combinadas, es posible obtener periodos de supervivencia prolongada alrededor del 50% de los casos<sup>84</sup>. Según la ESMO, en comparación con el tratamiento quirúrgico aislado, el tratamiento multimodal del osteosarcoma localizado de alto grado aumenta las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad al 60%<sup>5</sup>.

La eficacia de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en el osteosarcoma no metastásico de la extremidad ha sido bien definida en el niño, adolescente y adulto joven<sup>84,94,169,170</sup>, mientras que en el adulto mayor de 60 años parece ser ineficaz, debido a la reducción de la dosis de los fármacos e intensidad de los tratamientos<sup>57</sup>.

Bacci realizó un estudio en 1998, donde evaluó 29 pacientes con osteosarcoma y edades de 40 a 60 años, con osteosarcoma no metastásico de la extremidad y tratados con un régimen de quimioterapia que incluyó adriamicina y cisplatino. Se hallaron mejores resultados en los pacientes del estudio que otro grupo de 24 pacientes tratados únicamente con cirugía<sup>84</sup>.

Más tarde, Bacci realizó un nuevo estudio en el que trató a 34 pacientes con osteosarcoma de extremidades no diseminado y con una media de edad de 50 años<sup>87</sup>, y edades comprendidas entre los

41 y 60 años. Estos pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia (1 preoperatorio y 3 postoperatorios), y cada ciclo consistió en una combinación de Cisplatino/Adriamicina, Ifosfamida/Cisplatino e Ifosfamida/Adriamicina. 30 pacientes fueron sometidos a cirugía de salvamento de extremidad y a 3 pacientes se les realizó una amputación. 1 paciente falleció antes de la cirugía. 16 pacientes obtuvieron una respuesta histológica a la quimioterapia buena, y en 17 casos, fue deficiente. 14 pacientes presentaron una recidiva local, y la supervivencia global a los 5 años y la libre de evento a los 5 años fue del 56% y 70%, respectivamente. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio de 296 pacientes menores de 40 años de edad, hecho que indica que la quimioterapia neoadyuvante mejora el pronóstico en los pacientes con osteosarcoma y edad adulta, y que también reduce la tasa de amputación, así como la toxicidad que se evita cuando no se administran altas dosis de metrotexate.

Efectos secundarios como la toxicidad cardíaca o la supresión de la médula ósea pueden requerir el reajuste o incluso la suspensión del tratamiento, motivo por el que previamente al inicio del mismo deben realizarse diversas exploraciones complementarias, como una radiografía de tórax, un ecocardiograma, una analítica sanguínea con la función renal y un audiograma (en el caso del tratamiento con derivados de platino), con el objetivo de evaluar la función hepática, cardíaca y renal antes de iniciar un tratamiento potencialmente tóxico, y poder definir el protocolo farmacológico a emplear, el tiempo de administración y efectos secundarios o toxicidad potenciales<sup>87</sup>. De hecho, existe bibliografía que demuestra que la quimioterapia en pacientes de edad avanzada afecta de un osteosarcoma es beneficiosa, pero que es importante tener en cuenta las diferencias existentes respecto a pacientes más jóvenes, en cuanto a farmacocinética y baja sensibilidad a la quimioterapia, aumento de intolerancia a determinados fármacos y deterioro del estado general del paciente<sup>88</sup>. Por lo tanto, siempre será necesario adaptar el tratamiento de forma individualizada<sup>87</sup>.

La toxicidad más común en los pacientes de nuestra muestra durante la quimioterapia neoadyuvante, o tras completarla, fue la hematológica, en 6 casos, seguida de la digestiva y la auditiva, en 4 casos cada una de ellos.

O'Kane<sup>171</sup> realizó una revisión retrospectiva de 97 pacientes diagnosticados de osteosarcoma, que dividió en dos grupos: edad igual o inferior a 40 años, y edad superior a 40 años. El protocolo de quimioterapia neoadyuvante consistió en 2 ciclos de metrotexate alterno con doxorubicina/cisplatino, seguido del tratamiento quirúrgico del tumor; según la respuesta histológica obtenida, se realizó el mismo protocolo (si la respuesta era favorable) o se modificó a ifosfamida y etopósido (si la respuesta era desfavorable). La SG a los 5 años fue del 63%. Los pacientes con edad igual o inferior a 40 años y enfermedad localizada obtuvieron una SG a los 5 años del 74%; los de edad superior a 40 años, del 42%. El análisis multivariante confirmó que la edad y el estadio inicial son factores pronósticos, pero no las tasas de necrosis en la población del estudio. La ifosfamida y

etopósido en pacientes con una respuesta histológica deficiente demostraron ser una alternativa a tener en cuenta, ya que permitió una SG a los 5 años del 68% en el grupo de edad que lo recibió.

Según la ESMO<sup>5</sup>, el tratamiento multimodal del osteosarcoma localizado de alto grado aumenta las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad del 10% al 60%, respecto al tratamiento quirúrgico aislado. En general, la quimioterapia se administra antes y después de la cirugía, aunque no disponemos de una exploración complementaria que nos confirme que la quimioterapia neoadyuvante mejora la evolución sistemáticamente en todo osteosarcoma. Para conocer exactamente el efecto producido tras la administración de quimioterapia neoadyuvante necesitamos la pieza quirúrgica y su estudio histológico, que nos permitirá conocer el grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante mediante el porcentaje de necrosis tumoral. El grado de respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria predice la supervivencia<sup>172</sup>. El osteosarcoma central y el osteosarcoma de bajo grado son tumores malignos con un potencial metastásico más bajo que el osteosarcoma convencional; por tanto, pueden ser tratados mediante tratamiento quirúrgico sin quimioterapia asociada<sup>86</sup>.

La quimioterapia neoadyuvante, a pesar de retrasar la cirugía aproximadamente 3 meses, permite la valoración del grado de necrosis tumoral en el momento de la resección; este hecho permite obtener una importante información acerca del comportamiento del tumor. Un valor igual o superior al 90% de necrosis tumoral es considerado una buena respuesta a la quimioterapia, por lo que se ha convertido en uno de los parámetros más importantes en el manejo de esta enfermedad, teniendo en cuenta la correlación existente entre la necrosis observada y el pronóstico<sup>84</sup>. Otra de las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante es que muchos tumores experimentan una disminución o compactación del tamaño tumoral, hecho que facilita la resección quirúrgica del tumor<sup>89</sup>.

El 70.3% de los pacientes (n=26) de nuestra muestra recibieron quimioterapia neoadyuvante, y el 29.7% restante (n=11) fue sometido a tratamiento quirúrgico de entrada. El número de ciclos recibidos fue de 3.6 (2-6 ciclos). No se objetivaron diferencias significativas en la SG y SLE y el empleo de dicho tratamiento (p=0.218 y p=0.325, respectivamente).

La quimioterapia también ha demostrado ser útil en los casos de osteosarcoma con fractura patológica, ya que, administrada preoperatoriamente, puede disminuir el tamaño del hematoma secundario a la fractura y permitir la resección posterior del tumor y tejidos blandos implicados, sin necesidad de practicar la amputación de la extremidad afectada. Sin embargo, en casos con respuesta deficiente a la quimioterapia, debe considerarse la cirugía de forma temprana, e incluso, la amputación como opción quirúrgica<sup>90</sup>. El 100% de los pacientes con fractura patológica inicial de nuestro estudio fueron tratados mediante quimioterapia neoadyuvante previa al tratamiento quirúrgico definitivo del tumor.

Los protocolos habituales para el tratamiento del osteosarcoma incluyen fármacos como la doxorubicina, el metotrexate en altas dosis, el etopósido, el cisplatino y la ifosfamida<sup>91</sup>. La doxorubicina, el cisplatino y el metotrexate en dosis altas son los fármacos más empleados<sup>92</sup>. La quimioterapia debe incluir un soporte adecuado que incluya factores de crecimiento<sup>93</sup>.

Aunque muchos ensayos clínicos de quimioterapia excluyen a pacientes mayores, el Instituto Rizzoli<sup>84</sup>, el estudio EMSOS<sup>2</sup> y el Memorial Sloan Kettering<sup>173</sup> han demostrado una mejoría en la SG en pacientes mayores de 40 años, tras la administración de quimioterapia. Los pacientes con osteosarcoma y edad superior a 40 años suelen recibir un tratamiento farmacológico neoadyuvante similar al que se administra en pacientes más jóvenes, que incluye fármacos como el cisplatino, la doxorubicina, el metotrexate y la ifosfamida<sup>13</sup>.

Los fármacos más empleados en la muestra descrita por Grimer fueron doxorubicina, cisplatino, ifosfamida y metotrexate<sup>2</sup>. Aproximadamente el 75% de los pacientes descritos por Joo, recibieron quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante<sup>6</sup>; la diferencia en la tasa de quimioterapia fue significativa entre los grupos de edad: 40-60 años (78.6%) y más de 60 años (57.6%) ( $p = 0.014$ ).

Okada describió en su estudio que 22 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, es decir, el 34% de la muestra, debido a que el resto presentaban condiciones sistémicas insuficientes para la administración de la misma o bien, se trataba de osteosarcomas de bajo grado o que inicialmente habían sido diagnosticados de forma errónea de otras patologías<sup>11</sup>. En este caso, la pauta farmacológica empleada más común fue la combinación de dosis altas de metotrexate, doxorubicina y cisplatino con o sin ifosfamida; 6 pacientes no pudieron finalizar el tratamiento, debido a la toxicidad severa o intolerancia farmacológica que presentaron. Tal y como demuestra Okada<sup>11</sup>, es conocido que la farmacocinética en pacientes de edad avanzada está relacionada con la edad y que los efectos secundarios farmacológicos son más relevantes que en pacientes más jóvenes<sup>174</sup>.

En el estudio de Nishida, 51 pacientes recibieron quimioterapia: 26 casos de quimioterapia neoadyuvante, 8 casos de quimioterapia adyuvante y 13 casos, ambas<sup>9</sup>. Los fármacos más comúnmente empleados fueron los siguientes: cisplatino, doxorubicina, ifosfamida y metotrexate. Tras el estudio estadístico, se objetivó que la quimioterapia no prolongó la supervivencia de los pacientes que la recibieron. Una posible explicación fue que no pudo completarse la dosis-intensidad planificada, o bien, que se evitó la administración de altas dosis de los fármacos empleados.

El esquema farmacológico más común en el estudio de Dae fue una combinación de dosis altas de metotrexate (12 g/m<sup>2</sup>) asociada a cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) y doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup>). Los pacientes que recibieron una respuesta histológica favorable, recibieron un tratamiento de quimioterapia adyuvante similar al preoperatorio; en caso contrario, recibieron cisplatino, doxorubicina, ifosfamida

y bleomicina<sup>7</sup>.

Iwata comparó las características clínicas de los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, sin metástasis en el momento del diagnóstico de la enfermedad, en función de si realizaron quimioterapia o no<sup>88</sup>. El grupo que no había recibido quimioterapia mostró una media de edad más elevada, así como predominio de sexo femenino y tamaño tumoral más pequeño. La tasa de recidiva fue similar para ambos grupos.

En el estudio de Longhi, tan sólo 2 casos fueron sometidos a tratamiento neoadyuvante. Los fármacos administrados fueron: doxurubicina, epirrubicina, cisplatino, ifosfamida y dacarbazina, durante una media de 6 ciclos. Todos los medicamentos se administraron en dosis reducidas en un 20%<sup>10</sup>.

En la muestra de Nagano, tan sólo el 54.6% de los osteosarcomas de más de 40 años de edad recibieron tratamiento quimioterápico, y sólo el 41.8% de los pacientes mayores de 60 años recibieron más de un ciclo de quimioterapia<sup>13</sup>.

También existen estudios que no muestran un beneficio del tratamiento quimioterápico en pacientes con osteosarcoma en adultos<sup>6,57,8</sup>. Las tasas de SG no mejoraron significativamente en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico aislado y en pacientes que recibieron tratamiento combinado con quimioterapia y cirugía<sup>57,8</sup>. En el estudio de Nagano también se objetivó que el tratamiento quirúrgico aislado proporcionó un pronóstico relativamente bueno, no sólo para el osteosarcoma sino para también otros tumores óseos, siendo la clave la ausencia de metástasis en el momento inicial del diagnóstico y la obtención de márgenes quirúrgicos amplios en el acto quirúrgico<sup>13</sup>.

El esquema farmacológico más empleado en nuestro estudio fue la combinación de Cisplatino-Adriamicina en el 86.4% de los casos (n=19). No se objetivaron diferencias significativas en la SG ni en la SLE, respecto a si se utilizó un esquema u otro ( $p=0.892$  y  $p=0.73$ , respectivamente).

En cuanto al tratamiento quirúrgico empleado en el grupo de pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante, en el 76.9% de los casos (n=20) se realizó una cirugía de salvamento de extremidad y en el 23.1% restante (n=6), una amputación o desarticulación de la extremidad afectada (n=6). En el primer grupo, la tasa de recidiva fue del 25% y la tasa de exitus fue del 35%; en el segundo, la recidiva apareció en el 17% de los casos y el 33% de los pacientes fueron exitus.

El grupo de pacientes no sometidos a tratamiento neoadyuvante estaba formado por 11 pacientes (29.8% de la muestra). En el 72.7% de los casos se efectuó una cirugía de salvamento de extremidad (n=8), de los cuales, recidivaron en el 62.5% y ningún paciente fue exitus. Al 27.3% de la muestra se

realizó una amputación o desarticulación de la extremidad afectada; recidivó el 33.33% de la muestra y el 66.6% fueron exitus.

Bacci demostró en un estudio de 881 pacientes con osteosarcoma de extremidades y diseminación de la enfermedad, tratados con quimioterapia neoadyuvante y cirugía, que la SLE y SG a los 5 años se correlacionaba significativamente con la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante<sup>84</sup>.

En la muestra del trabajo, la SG y la SLE no se correlacionaron significativamente con los márgenes quirúrgicos obtenidos en el tratamiento quirúrgico empleado tras la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.102$  y  $p=0.303$ , respectivamente); sin embargo, sí lo hizo en la muestra de edad inferior a 40 años ( $p<0.001$  y  $p=0.006$ , respectivamente).

Tampoco se correlacionó la SG y la SLE con la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.166$  y  $p=0.862$ , respectivamente). Sin embargo, en la muestra de pacientes menores de 40 años, sí se correlacionó la SLE de forma significativa con la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.02$ ).

Por lo tanto, la quimioterapia neoadyuvante, a pesar de retrasar el tratamiento quirúrgico del osteosarcoma, va a disminuir el tamaño tumoral, facilitar su resección quirúrgica y mejorar las cifras de SG en los pacientes con osteosarcoma<sup>89</sup>, además de ser útil en los osteosarcomas con fractura patológica y permitir la cirugía de salvamento de extremidad en estos casos<sup>90</sup>.

## 10. El tratamiento quirúrgico del osteosarcoma

El tratamiento quirúrgico debe ser llevado a cabo por un equipo quirúrgico familiarizado con la amplia gama de opciones quirúrgicas reconstructivas existentes. El objetivo de la cirugía es la resección tumoral, obteniendo unos márgenes quirúrgicos amplios, para disminuir la tasa de recidiva local y maximizar la función de la extremidad intervenida<sup>1,127,175</sup>. La resección amplia del tumor implica márgenes quirúrgicos histológicamente negativos. La evaluación patológica final de la pieza tumoral debe incluir la evaluación de los márgenes quirúrgicos y el tamaño de osteosarcoma, así como la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante mediante un mapeo patológico<sup>65,142,176</sup>.

Los estudios que han comparado la cirugía conservadora de extremidades y la amputación en pacientes con osteosarcoma no metastásico de alto grado no han mostrado ninguna diferencia significativa en la supervivencia y las tasas de recidiva local entre estos procedimientos. Sin embargo, la cirugía conservadora de extremidades se asocia a mejores resultados funcionales. En pacientes con osteosarcomas de alto grado con buena respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, la

cirugía de salvamento de extremidad se considera la opción quirúrgica de elección siempre que puedan obtenerse márgenes quirúrgicos amplios. La amputación generalmente se reserva para pacientes con tumores en localizaciones anatómicas desfavorables, no susceptibles de cirugía de salvamento de extremidades con márgenes quirúrgicos adecuados<sup>127</sup>.

El 70.3% de los casos de nuestra muestra fueron sometidos a una resección tumoral articular (n=26). Al 5.4% (n=2) de los pacientes se les realizó una resección extraarticular, por tratarse de tumores diafisarios o de pequeño tamaño. En el 13.5% de los casos (n=5), se practicó una amputación de la extremidad afectada, y en el 10.8% restante (n=4), una desarticulación de la extremidad.

En cuanto a la reconstrucción empleada, en el 48.7% de los pacientes se empleó una endoprótesis (n=18); en el 10.8% del total (n=4), se colocó un aloinjerto osteoarticular. En el 5.4% (n=2), la reconstrucción del defecto tras la resección del tumor fue mediante un injerto intercalar; en el 5.4% (n=2), mediante una plastia tendinosa, y en el 29.7% restante (n=11), no se empleó ningún sistema de reconstrucción. En cuanto a las endoprótesis empleadas (n=18), 7 de las mismas fueron sistema composite (38.9% del total), y las 11 endoprótesis restantes (61.1%), no composite.

En el 48.7% del total de la muestra (n=18) se empleó algún tipo de aloinjerto, tanto osteoarticular, como óseo intercalar, óseo morselizado, o bien, osteotendinoso. Respecto al sistema de fijación del aloinjerto empleado, el 41.2% de los casos (n=7) no lo precisaron. En el 23.5% de los pacientes (n=4) se emplearon tornillos; en el 17.6% (n=3), placas con tornillos; en el 11.8% (n=2), tornillos y placas con tornillos, y en el 5.9% de los casos (n=1), placas con tornillos y agujas de Kirschner.

En el estudio de Grimer, se realizó una cirugía de salvamento de extremidad en 126 pacientes, y amputación en 86 casos. El manejo quirúrgico en el grupo de edad mayor de 40 años fue similar al utilizado en el grupo de menor edad, con un 60% de pacientes con intervenciones quirúrgicas de cirugía de salvamento de extremidad (sobre todo en los pacientes menores de 60 años) y un 40% de amputaciones<sup>2</sup>. Joo describió un tratamiento quirúrgico en 154 pacientes (96.9%) con osteosarcoma de alto grado y localizado en extremidad: cirugía de salvamento en el 81.8% de los casos y amputación en el 18.2%<sup>6</sup>. En el estudio de Okada, en 40 casos de los 54 intervenidos quirúrgicamente se realizó una resección amplia del tumor, y tan sólo 1 osteosarcoma recidivó localmente tras la cirugía<sup>11</sup>. Nishida describió que la tasa de cirugía de salvamento de extremidad fue del 72.8% (n=59) y la de amputación del 27.2% (n=22)<sup>9</sup>. En el estudio de Iwata, 55 pacientes fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico y 8 casos recibieron además radioterapia (convencional y con iones de carbono)<sup>88</sup>. En el estudio de Longhi, 32 pacientes de los 43 de la muestra fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico del tumor primario (18 resecciones con endoprótesis posterior, 13 amputaciones y 1 cirugía paliativa); los 11 pacientes restantes recibieron radioterapia paliativa como único tratamiento local<sup>10</sup>.

## 11. La cirugía de salvamento de extremidad versus la amputación

El osteosarcoma es una enfermedad quirúrgica, ya que, tras el diagnóstico de la lesión, el tumor debe ser resecado para garantizar la curación. El principal objetivo de la cirugía es reseca el tumor de manera completa y segura<sup>1,65,91</sup>.

Los objetivos del tratamiento quirúrgico en un tumor óseo localizado son los siguientes: garantizar una buena funcionalidad de la extremidad, preservar la viabilidad del miembro y asegurar la supervivencia del paciente. En el caso de que aparezcan complicaciones locales que comprometan la funcionalidad y viabilidad de la extremidad, se deberá plantear la amputación como opción terapéutica definitiva<sup>105</sup>.

Históricamente, la mayoría de los pacientes eran sometidos a una amputación. Las primeras cirugías de resección y reconstrucción se realizaron en 1930, momento en el que se empleaba injerto para solventar el defecto óseo tras la resección tumoral. Una vez se introdujo la quimioterapia, se objetivó un aumento en la supervivencia global de los pacientes. Gracias a Mankin y Enneking, se realizó una expansión de este principio y popularizaron el concepto de la endoprótesis y los injertos estructurales<sup>4,79</sup>.

En los últimos 30 años, los procedimientos conservadores de la extremidad se han convertido en el tratamiento estándar, gracias a los avances concomitantes en la quimioterapia y técnicas de imagen, que han permitido preservar el miembro afectado, incluso tras una fractura patológica, que previamente era indicación absoluta de amputación<sup>60</sup>. Las técnicas de preservación de la extremidad pueden ofrecer en la actualidad tasas de control local y supervivencia a largo plazo equivalentes a las de la amputación<sup>3</sup>.

El aumento de la supervivencia y la mejora del control de la diseminación conllevan un mayor número de pacientes candidatos a tratamientos menos radicales, en cuanto a salvamento de extremidad se refiere, y con mayor funcionalidad, pudiéndose realizar mayor número de técnicas de resección local y posterior reconstrucción, y evitando así, la amputación. De la misma manera, el aumento cuantitativo de dicha cirugía, y la adquisición de mayor experiencia por parte de los cirujanos, permite su desarrollo y perfeccionamiento, consiguiendo resultados cada vez más satisfactorios, tanto en capacidad de salvamento de extremidad como en funcionalidad y calidad de vida del paciente<sup>79</sup>.

La cirugía requiere gran cantidad de planificación y evaluación preoperatoria. Tras la quimioterapia neoadyuvante, el paciente debe de ser estadificado de nuevo, para valorar la respuesta al tratamiento farmacológico sistémico, mediante radiografías convencionales, RM de la lesión primaria y TC

torácico; y así poder realizar una planificación quirúrgica y descartar la existencia de nuevas lesiones o metástasis<sup>65,91</sup>.

Si el tumor puede researse de forma segura, conservando simultáneamente la extremidad viable, la técnica de conservación de la extremidad puede ser la apropiada. Si existe afectación de grandes vasos o nervios, o en caso de que la resección completa del tumor conlleve una pérdida significativa de función, la amputación debe ser planteada como mejor elección. También deben tenerse en cuenta factores como la edad del paciente, el nivel de funcionalidad deseado, preferencias estéticas y el pronóstico a largo plazo<sup>3</sup>. Clásicamente, cuando existía afectación de estructuras nerviosas y vasculares por parte del tumor, así como un tumor difícil de resear por completo o una fractura patológica asociada, se indicaba de forma sistemática la amputación. Actualmente, la afectación de estructuras neurovasculares y la fractura patológica suponen una indicación relativa de amputación, ya que es posible realizar una cirugía de salvamento de extremidad con la ayuda de técnicas microquirúrgicas y reparación vascular mediante *by pass*<sup>4</sup>.

Eiser afirma que uno de los mayores riesgos de la cirugía de salvamento de extremidad es la mayor incidencia de recidiva local, infección o aflojamiento mecánico, que pueden conducir al fracaso protésico y, por tanto, a la necesidad de una amputación secundaria. Además, afirma que los pacientes sometidos a una amputación secundaria, son más receptivos y obtienen mejores resultados, ya que se sienten más involucrados en la toma de la decisión definitiva de realizar la amputación<sup>114</sup>.

Existe una escala para valorar el resultado funcional tras la cirugía tumoral en la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos, MSTS, y se basa en seis categorías. En las extremidades inferiores valora: el nivel de actividad y la restricción, la aceptación emocional, el uso de soportes ortopédicos para la marcha y la habilidad para el paso y la deambulación. En las extremidades superiores valora: el dolor, la función, la aceptación emocional, la posición de las manos, la destreza y la capacidad de elevación de objetos. A cada elemento se le asigna un valor de 0-5 puntos, siendo 5 puntos la mejor función. Los valores para cada categoría se suman y el resultado funcional se transforma en un porcentaje de la puntuación máxima posible (30 puntos)<sup>123</sup>. Se considera resultado "pobre" si el MSTS es inferior al 25% de la puntuación máxima, "correcto" o "razonable" entre 25% y 49%, "bueno" entre el 50% y el 75% y "excelente" en valores superior al 75%. Renard publicó una mejor función del salvamento de extremidad, con MSTS del 77%, sobre amputación, con MSTS 60% ( $p < 0.0001$ ) en 77 casos de sarcomas óseos. Zahlten-Hinguranage también comparó la función tras el salvamento de extremidad y amputación, obteniendo un MSTS superior en el primer grupo<sup>125</sup>.

Aksnes evaluó 118 pacientes tratados de un osteosarcoma o sarcoma de Ewing en extremidades y seguimiento mínimo de 5 años. Objetivó que los pacientes sometidos a una amputación presentaban una función significativamente menor que los pacientes a los que se les había realizado una cirugía

de salvamento de extremidad, valorada mediante el MSTTS, pero no existieron diferencias si se evaluaba mediante la Toronto Extremity Salvage Score (TESS). Tampoco existieron diferencias significativas en la calidad de vida entre ambos grupos, valorada mediante el Short Form-36 (SF-36). En el análisis multivariante, la amputación, la localización del tumor a nivel proximal a la rodilla y el dolor muscular crónico se asociaron a una baja función física. En cuanto al empleo de los pacientes, el 89% de los casos trabajaban a tiempo completo o parcial, o todavía estudiaban, sin existir diferencias entre los pacientes amputados y lo que no; tampoco se evidenciaron diferencias entre los sexos en el estado laboral. Aproximadamente el 50% de los casos supervivientes afirmó que la enfermedad oncológica había influido en su elección de carrera profesional<sup>122</sup>.

Ayerza evaluó 251 pacientes tratados de un osteosarcoma de alto grado, mediante quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico posterior. Se compararon las tasas de supervivencia y el tratamiento quirúrgico empleado durante tres periodos de tiempo: 1980-89, 1990-99 y 2000-04. Según la evolución cronológica, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 36%, 60% y 67%. La tasa de salvamento de extremidad fue del 53%, 91% y 97%; en cuanto a los valores de amputación secundaria, tan sólo el 10% de los pacientes la requirieron, sobretodo por motivos de infección o por recidiva local de la enfermedad. Concluyó que los pacientes con osteosarcoma tratados en los dos últimos periodos presentaron tasas más elevadas de salvamento de extremidad y supervivencia, con una amputación secundaria inferior<sup>126</sup>.

Bacci estudió en 2002 560 pacientes con osteosarcoma de extremidad, tratados mediante quimioterapia neoadyuvante, para analizar la incidencia de recidiva local y sistémica, según el tipo de tratamiento quirúrgico empleado. Concluyó que los procedimientos de salvamento de extremidad son relativamente seguros en el osteosarcoma tratado con quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, sólo debe realizarse en instituciones de referencia donde los márgenes quirúrgicos y la respuesta histológica puedan ser evaluados de forma correcta. En el caso de que los márgenes quirúrgicos sean inadecuados y la respuesta histológica sea deficiente, deberá considerarse la amputación de forma inmediata<sup>127</sup>.

Li realizó un metanálisis en 2016, donde evaluó la tasa de recidiva local tras la cirugía de salvamento de extremidad y la amputación, siendo del 11.8% y 7.73%, respectivamente, sin ser estadísticamente significativo. En cuanto a la supervivencia global a 5 años, fue del 58.6% en los casos de salvamento de extremidad, y del 49.8% en los casos de amputación. Por último, la incidencia de aparición de metástasis fue del 22.67% en el grupo de salvamento de extremidad, y del 44% en el grupo de amputación. Por lo tanto, concluyó que los pacientes tratados con cirugía de salvamento de extremidad tuvieron una tasa de recidiva local similar al segundo grupo, una supervivencia global a 5 años mayor y una menor tasa de diseminación metastásica; estos hallazgos apoyan el hecho de que

realizar una cirugía de salvamento es un tratamiento seguro<sup>15</sup>.

Mavrogenis evaluó 42 pacientes con osteosarcoma de tibia distal tratados entre 1985 y 2010, a los que se realizó una amputación (9 casos) y una cirugía de salvamento (23 casos). La elección del tratamiento quirúrgico empleado se basó en la afectación neurovascular del tumor, no en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia en ambos grupos fue similar: 74% (amputados) y 84% (cirugía de salvamento). La puntuación en la escala MSTTS fue superior en el grupo de salvamento de extremidad. La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y los márgenes microscópicamente negativos obtenidos con la cirugía de salvamento de extremidad o mediante la amputación fueron factores pronósticos para el control local del osteosarcoma<sup>49</sup>. Las complicaciones más comunes tras la cirugía de salvamento de extremidad y reconstrucciones megaprotésicas en la tibia distal fueron: la infección, la fractura del aloinjerto, la pseudoartrosis, la falta de cobertura y necrosis de las partes blandas, la inestabilidad articular tibioastragalina, la deformidad residual tras la resección de los maleolos y la disimetría<sup>128,129</sup>. Las complicaciones en los casos en los que se había realizado una resección tumoral y reconstrucción con aloinjerto fueron las siguientes: retraso de consolidación, pseudoartrosis y fractura<sup>116</sup>. Concluyó que la tasa de supervivencia, recidiva local y complicaciones es similar en ambos grupos de tratamiento, pero la función obtenida tras la cirugía de salvamento de extremidad es superior, así como el número de recidivas locales y complicaciones postquirúrgicas, hecho que obliga a realizar un seguimiento postquirúrgico muy estricto<sup>130</sup>.

Según Zahlten-Hinguranage, no existen diferencias en cuanto a la calidad de vida y la percepción de la calidad de vida entre pacientes a los que se ha realizado cirugía de salvamento de extremidad o una amputación. Los pacientes a los que se les ha realizado una cirugía de salvamento basan su vida en una mayor actividad física, mientras que los amputados, en una adaptación social y autopercepción. Sin embargo, otros estudios apoyan el hecho de que los pacientes que preservan la extremidad tienen una mejor reintegración en las actividades de la vida diaria<sup>125</sup>.

En cuanto a la amputación, el pronóstico funcional tras la cirugía es variable y depende de varios factores. Aunque inicialmente es más económica que la cirugía de salvamento de extremidad, a largo plazo puede ser más cara, debido al coste de las prótesis y a la necesidad de su sustitución periódica<sup>131</sup>. La gran ventaja de este procedimiento quirúrgico es que se trata de una única intervención con una tasa de complicaciones postoperatorias baja<sup>4</sup>. Sin embargo, la amputación tiene un impacto negativo en la función y calidad de vida del paciente, y la cirugía de salvamento de extremidad suele ser una mejor alternativa. La amputación puede ser necesaria según la localización del tumor y la evolución de la enfermedad; sin embargo, compromete la imagen corporal del paciente<sup>114</sup>. Existen estudios que sugieren que existen más ventajas funcionales con la cirugía de salvamento que con la amputación<sup>115,116,117,118,119</sup>. Existen estudios que afirman que la calidad de vida en ambos grupos de

edad es similar, mientras que otros concluyen que es mejor en los pacientes en los que se ha realizado una cirugía de salvamento<sup>114,120,121</sup>.

Respecto al tratamiento quirúrgico empleado de los pacientes de nuestro estudio, el 70.3% de los casos han sido sometidos a una resección tumoral articular (n=26). Al 5.4% (n=2) de los pacientes se les ha realizado una resección extraarticular, por tratarse de tumores diafisarios o de pequeño tamaño. En el 13.5% (n=5) se ha practicado una amputación de la extremidad afectada, y en el 10.8% restante (n=4), una desarticulación de la extremidad. Por lo tanto, y como tratamiento quirúrgico del tumor, en el 75.7% de los pacientes (n=28) se ha efectuado una cirugía de salvamento de extremidad; y en el 24.3% de los casos (n=9), no ha sido así.

En cuanto a la tasa de amputación o desarticulación secundaria, dos pacientes requirieron una amputación de la extremidad como complicación de un fracaso mecánico postoperatorio (5.4%). A dos pacientes se les realizó una amputación de la extremidad tras aparición de recidiva de la enfermedad (5.4%), 1 paciente tras una segunda recidiva del osteosarcoma (2.7%) y en otro paciente se practicó una desarticulación por aparición de segunda recidiva de la enfermedad (2.7%).

Globalmente, se realizó una cirugía de salvamento de extremidad en 22 pacientes (59.4%); en 15 pacientes, no (40.6%).

En el estudio de Grimer, se realizó una cirugía de salvamento de extremidad en 126 pacientes, y amputación en 86 casos. El manejo quirúrgico en el grupo de edad mayor de 40 años fue similar al utilizado en el grupo de menor edad, con un 60% de pacientes con intervenciones quirúrgicas de cirugía de salvamento de extremidad (sobre todo en los pacientes menores de 60 años) y un 40% de amputaciones<sup>2</sup>. En el estudio de Joo<sup>6</sup>, la tasa de salvamento de extremidad de los osteosarcomas de alto grado localizados en extremidades fue del 81.8%, y la tasa de amputación, del 18.2%. En el estudio de Okada, en 40 casos de los 54 intervenidos quirúrgicamente se realizó una resección amplia del tumor, y tan sólo 1 recidivó localmente tras la cirugía<sup>11</sup>. Nishida describió que la tasa de cirugía de salvamento de extremidad fue del 72.8% (n=59) y la de amputación del 27.2% (n=22)<sup>9</sup>. En el estudio de Iwata, la tasa de cirugía de salvamento de extremidad fue del 64%; además, 8 casos recibieron radioterapia adyuvante (convencional y con iones de carbono)<sup>88</sup>. En la muestra de Nagano, 492 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (66%). En el estudio de Longhi<sup>10</sup>, 32 pacientes de los 43 de la muestra fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico del tumor primario (18 resecciones con endoprótesis posterior, 13 amputaciones y 1 cirugía paliativa); los 11 pacientes restantes recibieron radioterapia paliativa como único tratamiento local.

Las cifras de cirugía de salvamento de extremidad de nuestra muestra son similares a las de trabajos como el de Nishida<sup>9</sup>, e inferiores a las de Joo<sup>6</sup> y superiores a las de Grimer<sup>2</sup>.

## 12. Los márgenes quirúrgicos y la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante

Una vez realizada la resección quirúrgica del osteosarcoma, el informe patológico debe incluir el tipo y grado histológico, la localización y tamaño tumoral (en tres dimensiones), la extensión compartimental, la existencia de posibles lesiones satélite, los márgenes de resección y la valoración del efecto del tratamiento neoadyuvante.

Enneking clasificó los tipos de cirugía de resección tumoral en función de los márgenes quirúrgicos de seguridad obtenidos<sup>79</sup>. Se distinguen cuatro tipos:

- *Intralesional* o *subtotal*, en la que el margen de resección atraviesa el tumor, hallándose restos tumorales macroscópicos en los márgenes.
- *Marginal*, en la que el margen de resección es externo al tumor, pero se realiza a través de la pseudocápsula o zona reactiva, pudiéndose hallar implantes tumorales microscópicos residuales.
- *Amplia*, siendo los márgenes externos a la zona reactiva, con una distancia extensa entre el límite tumoral y el margen.
- *Radical*, en la que los márgenes superan los límites compartimentales de la región que contiene el tumor, que, en el caso de los tumores óseos, supone la exéresis completa del hueso, y en partes blandas, la resección de los compartimentos musculares afectados.

En el 29.7% de los pacientes de nuestro estudio (n=11) se realizó una cirugía intralesional o marginal (29.73%); en el 70.3%, una cirugía amplia o radical (n=26). No se objetivaron diferencias significativas en la SG y SLE según el margen quirúrgico resecado ( $p=0.144$ ) y  $p=0.22$ , respectivamente), ni tampoco se correlacionó de forma significativa la localización del tumor y los márgenes quirúrgicos obtenidos tras la resección del tumor ( $p=0.648$ ). Sin embargo, en la muestra de pacientes más jóvenes, sí se correlacionó la supervivencia libre de enfermedad y el margen quirúrgico ( $p=0.001$ ), y localización del tumor y los márgenes quirúrgicos obtenidos tras la resección del tumor ( $p=0.039$ ).

En cuanto a la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, tan sólo pudo determinarse en 20 casos, siendo igual o  $> 90\%$  del total en 8 pacientes (36.4%) y, por tanto, una respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante, y desfavorable o  $< 90\%$  en 14 casos (63.6%). No se objetivaron diferencias en la SG y SLE en función de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.648$  y  $p=0.862$ , respectivamente). Sin embargo, en la muestra de pacientes más jóvenes, sí se correlacionó la supervivencia libre de enfermedad y la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.02$ ).

En el estudio de Grimer, 129 pacientes presentaron márgenes quirúrgicos adecuados (amplios o

radicales) y 37 pacientes presentaron cirugía marginal o intralesional; el resto de pacientes del grupo, no tenían reportados los datos histopatológicos. 19 de los 62 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (31%) presentaron más del 90% de necrosis tumoral, y, por tanto, una respuesta histológica favorable<sup>2</sup>, datos similares a los de la muestra principal de nuestro trabajo.

En el estudio de Joo, 212 casos del total de la muestra fueron intervenidos quirúrgicamente, de los cuales, en 202 (94.4%) se realizó una cirugía amplia o radical y en 12 casos, una cirugía marginal o intralesional (5.6%)<sup>6</sup>. Respecto a los osteosarcomas de extremidades de alto grado, los márgenes quirúrgicos fueron amplios en 147 pacientes, marginal en 5 pacientes e intralesional en 2 pacientes. El empleo de quimioterapia en pacientes de 40 a 60 años fue mayor que en el grupo de pacientes de edad superior a 60 años. La respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante fue desfavorable para la mayoría de los pacientes, tal y como ya se objetivó en estudios previos<sup>2,11</sup>, ya que en 61 casos de los 83 que disponían de la información, el porcentaje de necrosis tumoral de la pieza fue inferior al 90%. Éste es un hecho que demuestra que la quimioterapia no influyó en la supervivencia global. Estas diferencias podrían haber surgido debido a diferencias farmacocinéticas a la quimioterapia, a la modificación del esquema de quimioterapia por intolerancia a alguno de los fármacos, a la negativa del paciente o decisión terapéutica por parte del equipo médico<sup>88,10</sup>.

Okada<sup>11</sup> clasificó la respuesta histológica en: buena (superior a 95%), moderada (90-95%) y pobre (inferior a 90%). La tasa de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica fue del 90% en 18 pacientes de los 22 pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante. 6 de los 22 pacientes no pudieron completar el tratamiento neoadyuvante debido a la toxicidad severa o intolerancia farmacológica que presentaron; la tasa de necrosis tumoral fue del 90% en 5 pacientes y 95% en 1 paciente.

Nishida<sup>9</sup> demostró que 61 de los 81 pacientes tratados quirúrgicamente en su estudio presentaban un margen quirúrgico amplio, 6 casos fue marginal, 11 casos fue intralesional, y desconocido en 3 pacientes. En el estudio de Iwata<sup>88</sup>, el 71% de los casos obtuvo una resección con margen adecuado (amplio y radical); sin embargo, en el 22% de los pacientes, los márgenes estaban afectados (marginal o intralesional). En la muestra de Nagano, 492 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (66%), obteniendo márgenes quirúrgicos intralesionales en el 9.3% de los casos, marginal en el 5.3% y amplios en el 85.4% de los osteosarcomas intervenidos. En el estudio de Dae<sup>7</sup>, 33 casos fueron tratados quirúrgicamente: 29 resecciones amplias (6 casos desarrollaron una recidiva local) y 4 resecciones marginales o intralesionales (2 casos desarrollaron una recidiva local). Los 6 casos restantes no pudieron ser tratados mediante un tratamiento quirúrgico del tumor, debido a una condición sistémica desfavorable o inoperable.

Bramer sugirió que los tumores localizados a nivel proximal tienen peor pronóstico, con una

disminución en la tasa de supervivencia global a 10 años. Además, también afirma que los márgenes quirúrgicos inadecuados son un factor predictor negativo de la supervivencia global<sup>90</sup>.

No se objetivaron hallazgos estadísticamente significativos en la muestra principal de pacientes de nuestro estudio; sin embargo, el porcentaje de márgenes quirúrgicos amplios o radicales son similares a los reportados en la literatura publicada<sup>9,2,88</sup>, así como el número de pacientes con respuesta histológica favorable tras la quimioterapia neoadyuvante<sup>2</sup>.

### 13. El papel de la radioterapia

La radioterapia (RT) se emplea como adyuvante a la cirugía en pacientes con tumores resecables y márgenes quirúrgicos positivos o como terapia definitiva en pacientes con tumores no susceptibles de tratamiento quirúrgico. En un estudio de 119 pacientes con osteosarcoma de cabeza y cuello, el tratamiento de modalidad combinada con cirugía y RT (versus cirugía sola) mejoró el control local y la supervivencia global para pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o inciertos.

Terapias novedosas, como la radioterapia con iones de carbono, pueden lograr una excelente conformidad de dosis, sin exceder los límites de tolerancia del tejido sano circundante<sup>177,178</sup>, asociadas o no al empleo de quimioterapia sistémica, para así mejorar las tasas de supervivencia en pacientes mayores de 60 años con un osteosarcoma inoperable<sup>9</sup>. Por lo tanto, dicho tratamiento debe ser considerado en casos de cirugía con márgenes intralesionales donde existan focos residuales microscópicos<sup>15</sup>.

En nuestro estudio, 7 de los 37 pacientes de la muestra principal recibieron radioterapia adyuvante (18.9% del total de la muestra), con una media de dosis 56.67 Gy (48-70 Gy).

En el estudio de Grimer, tan sólo el 4.5% de los pacientes recibieron dicho tratamiento<sup>2</sup>; el motivo básico fue la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza tumoral tras la resección del osteosarcoma. En el estudio de Nishida<sup>9</sup>, la radioterapia fue empleada en el 18% de los casos, siendo el objetivo principal realizar un tratamiento paliativo, o bien, en fracturas patológicas. Longhi, sin embargo, describió el uso de la radioterapia en el 25% de los casos<sup>10</sup>; Iwata en el 10.4% de los casos<sup>12</sup>, y Carsi en el 4.2%<sup>8</sup>.

Por lo tanto, la radioterapia puede ser considerada en casos de cirugía con márgenes intralesionales donde existan focos residuales microscópicos<sup>15</sup>.

## 14. La recidiva local y la diseminación tumoral

La supervivencia a largo plazo para los pacientes con osteosarcoma tratados mediante quimioterapia adyuvante agresiva y resección quirúrgica es del 60-70%. Sin embargo, sigue siendo motivo de preocupación que el intento de realizar una cirugía de salvamento de extremidad provoque que los márgenes quirúrgicos sean positivos, y que puedan tener un efecto adverso en la supervivencia<sup>1</sup>.

Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes con enfermedad localizada y el 80% de los pacientes con enfermedad metastásica pueden desarrollar una recidiva local. La presencia de metástasis solitarias, el intervalo de aparición de la primera recidiva y la reseccabilidad completa de la enfermedad en la primera recidiva son indicadores pronósticos para una mejor supervivencia, mientras que los pacientes no susceptibles de tratamiento quirúrgico y la presencia de una segunda o tercera recidiva se asocian a un peor pronóstico<sup>179</sup>. Pacientes con un osteosarcoma no metastásico primario, un intervalo más prolongado sin recidivas ni diseminación pulmonar se han asociado significativamente a una mejor supervivencia<sup>180</sup>.

La tasa de recidiva local de nuestra muestra fue del 32.4% (n=12), con un intervalo medio desde la intervención quirúrgica inicial y la aparición de la recidiva tumoral de 37.75 meses (4-178 meses). No se objetivaron diferencias significativas en la SG y la existencia de recidiva ( $p=0.559$ ), pero sí se objetivaron diferencias significativas en la SLE y la aparición de una recidiva local del tumor ( $p=0.001$ ). En la muestra de pacientes más jóvenes, sí se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia global y libre de evento y la existencia de recidiva ( $p<0.001$  en ambos casos).

No se correlacionó la SG y la SLE según la localización del tumor (según región anatómica afectada) y la aparición de una recidiva del tumor ( $p=0.544$ ). Tampoco se correlacionó la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante y la existencia de una recidiva ( $p=0.421$ ); sin embargo, sí existe una relación estadísticamente significativa en el grupo de edad inferior a 40 años ( $p=0.004$ ).

En el estudio de Grimer, la recidiva local apareció en el 12% de los pacientes de los pacientes diagnosticados de osteosarcoma de alto grado no metastásico<sup>2</sup>; en el de Nishida, en el 17% de los pacientes<sup>9</sup>.

Bertrand analizó 241 pacientes diagnosticados de osteosarcoma en extremidades, de alto grado histológico y sin metástasis en el momento inicial del diagnóstico. La recidiva local apareció en el 14% de los casos, a los 3.4 años. La presencia de un margen positivo comparado con un margen negativo  $> 1$  mm fue el único factor independiente predictor de la recidiva local<sup>181</sup>, además del hecho de que los pacientes con márgenes positivos tienen más probabilidad de exitus que los que presentan márgenes negativos.

Li también mostró que los márgenes quirúrgicos positivos se asocian a una elevada tasa de recidiva local y que actúan como factor pronóstico negativos en la recidiva local tras el análisis multivariante; sin embargo, también debe considerarse que incluyeron osteosarcomas localizados en pelvis y tórax, donde los márgenes positivos son más comunes, debido a las limitaciones anatómicas<sup>182</sup>.

Bacci también objetivó que los márgenes quirúrgicos son un factor pronóstico independiente para la recidiva local<sup>65</sup>.

En el estudio de Takeuchi<sup>183</sup>, la supervivencia global a los 5 años fue del 54% y a los 10 años del 16%; tras la recidiva, fue del 30% a los 5 años y 13% a los 10 años. La mediana del tiempo hasta la recidiva local fue de 18 meses. Tras el análisis multivariante, se objetivó que el tamaño tumoral mayor de 5 cm ( $p < 0.0001$ ) y las metástasis concurrentes ( $p = 0.003$ ) fueron los factores pronósticos independientes de peor supervivencia global tras la recidiva local. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia tras la recidiva entre los pacientes que habían recibido quimioterapia y los que no ( $p = 0.53$ ). Tampoco se objetivaron diferencias en la supervivencia libre de recidiva local entre los pacientes a los que se había realizado una cirugía de salvamento de extremidad y los que se había realizado una amputación.

En nuestra muestra, no se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia global en función de los márgenes quirúrgicos ( $p = 0.278$ ); sin embargo, sí se objetivaron en la muestra de osteosarcomas de edad inferior a 40 años ( $p < 0.001$ ) y por lo tanto, unos márgenes quirúrgicos positivos afectados influyen de forma negativa en la aparición de recidiva local y en la SG de la enfermedad.

El tratamiento del osteosarcoma recurrente debe tener en cuenta el momento de la recidiva, la diseminación, el número y localización de metástasis. Dicho tratamiento es principalmente quirúrgico en el caso de metástasis pulmonares aisladas<sup>99</sup>. El papel de la quimioterapia de segunda línea para el osteosarcoma recurrente está mucho menos definido que el de la cirugía, y no existe un régimen estándar aceptado. La elección del tratamiento debe tener en cuenta el intervalo libre de enfermedad previo, y a menudo, incluye ifosfamida  $\pm$  etopósido  $\pm$  carboplatino y otros fármacos activos (por ejemplo, gemcitabina, docetaxel y sorafenib)<sup>99</sup>.

La combinación de etopósido con ciclofosfamida o ifosfamida se ha evaluado en diversos ensayos clínicos. En un ensayo de fase II de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica, dosis altas de ifosfamida y etopósido dieron como resultado una tasa de respuesta del 48% en pacientes con osteosarcoma recidivante o refractario a otros tratamientos. En otro ensayo de fase II, la ciclofosfamida y el etopósido dieron como resultado una tasa de respuesta del 19% y una tasa de enfermedad estable del 35% en pacientes con osteosarcoma de alto riesgo recidivante. Un solo agente,

como la gemcitabina y regímenes de combinación como docetaxel y gemcitabina, ciclofosfamida y topotecan, ifosfamida, carboplatino y etopósido, también han sido efectivos en el tratamiento de pacientes con sarcomas óseos recidivantes o refractarios al tratamiento<sup>169</sup>.

En un ensayo de fase II del Grupo Sarcoma italiano (n = 30), el sorafenib (inhibidor de VEGFR) demostró actividad en pacientes con osteosarcoma de alto grado recurrente e irresecable después del fracaso de la terapia multimodal estándar<sup>184</sup>. Un estudio reciente examinó la combinación de sorafenib y everolimus en pacientes con osteosarcoma irresecable o recidivante de alto grado (n = 38); los datos sugirieron que puede plantearse como opción terapéutica en el tratamiento del osteosarcoma, pero que la toxicidad que produce requiere ajuste de las dosis y/o interrupciones del tratamiento en el 66% de los pacientes<sup>185</sup>.

Otra alternativa terapéutica, que requiere estudios prospectivos aleatorizados, es la combinación de carboplatino y etopósido con tratamientos de células madre seguido de tratamiento quirúrgico<sup>169</sup>.

El Samarium-153 etilendiaminotetrametilenfosfonato (Sm 153-EDTMP) es un radiofármaco buscador de hueso que emite partículas beta, y ha sido evaluado en pacientes con osteosarcoma localmente recurrente o metastásico o metástasis esqueléticas. Anderson ha informado que el Sm 153-EDTMP con soporte de células progenitoras de sangre periférica presenta baja toxicidad no hematológica y proporciona un buen control del dolor, de forma paliativa, en pacientes con osteosarcoma y recurrencias locales o metástasis óseas osteoblásticas<sup>186</sup>.

El dicloruro de Radium-223 (Ra 223) es un radiofármaco emisor de partículas alfa y buscador de tejido óseo, y está en fase inicial de investigación para el tratamiento del osteosarcoma metastásico o recidivante, pero se trata de un agente aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de metástasis óseas asociadas al cáncer de próstata. Estudios preliminares sugieren que este agente puede tener una menor toxicidad medular y mayor eficacia que los radiofármacos que emiten partículas beta, como Sm 153-EDTMP<sup>187</sup>, en el tratamiento del osteosarcoma recidivante o metastásico.

El tratamiento empleado en los pacientes que presentaron una recidiva de nuestra muestra fue el que se presenta a continuación. Tan sólo 1 paciente recibió quimioterapia neoadyuvante, es decir, el 8.33% del total de la muestra. En cuanto al tratamiento quirúrgico empleado, en el 41.6% de los casos (n=5), se realizó una exéresis de la tumoración (partes blandas). En el 16.7% (n=2) se realizó una amputación de la extremidad. En el 16.7% (n=2) se practicó una resección ósea amplia del tumoral, y en el 25% restante (n=3), no se realizó tratamiento quirúrgico de la lesión. El 16.7% de los pacientes recidivados (n=2) realizó quimioterapia adyuvante, y el 25% de la muestra recibió radioterapia adyuvante (n=3).

En cuanto a las segundas recidivas, el 41.7% de los pacientes que recidivaron (n=5) tras la intervención quirúrgica inicial, lo hicieron por segunda vez, con un intervalo de tiempo desde la fecha de la cirugía de la recidiva al diagnóstico de la segunda de 16.4 meses (3-55 meses). Ningún paciente realizó quimioterapia o radioterapia neoadyuvantes. En cuanto al tratamiento quirúrgico, a 2 pacientes (40%) se les realizó una exéresis de la tumoración (partes blandas). A 1 paciente (20%), se le practicó una amputación de la extremidad; a otro paciente (20%), una desarticulación de la extremidad afectada, y al paciente restante (20%), no se le practicó ningún procedimiento quirúrgico. Un paciente (20%) fue sometido a quimioterapia adyuvante tras la intervención quirúrgica de la segunda recidiva tumoral; y un paciente (20%), realizó radioterapia adyuvante.

La recidiva local del osteosarcoma se asocia a un mal pronóstico de la enfermedad. Es esencial realizar el seguimiento a largo plazo, ya que la enfermedad puede tener un curso prolongado e indolente. Muchas de las recurrencias aparecen en tejidos blandos, y no son visibles en las radiografías simples<sup>183</sup>. Las altas tasas de recidiva local tras el intento de tratamiento quirúrgico para el osteosarcoma de Paget y radioinducido, así como en los tumores pélvicos, indican la necesidad de una especialización en el manejo de estos tumores complejos para optimizar las habilidades quirúrgicas, técnicas, tratamientos y perspectivas de supervivencia<sup>2</sup>.

En cuanto a la presencia de metástasis en el momento inicial del diagnóstico, el 86.5% de los pacientes de la muestra de nuestro estudio presentaron un estadio localizado en el momento del diagnóstico (n=32), es decir, no presentaron metástasis en el momento inicial de la enfermedad. El 13.5% restante, presentaban un estadio diseminado (n=5). Se objetivaron diferencias significativas en la SG y la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad ( $p=0.05$ ), así como en la SLE ( $p<0.001$ ).

En la muestra de pacientes más jóvenes, también se correlacionó la SG y SLE con la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad ( $p=0.032$  y  $p<0.001$ , respectivamente).

Los valores obtenidos en nuestra muestra principal, en cuanto al porcentaje de pacientes con estadio diseminado de la enfermedad, son similares a los de la literatura publicada: 10.8% (Joo<sup>6</sup>), 9.9% (Grimer<sup>2</sup>) e 11.6% (Iwata<sup>12</sup>). Dae<sup>7</sup> y Carsi<sup>8</sup> reportaron cifras más elevadas (20.5% y 17%, respectivamente). Autores que describieron los resultados en osteosarcomas de pacientes de mayor edad también obtuvieron cifras similares a las de nuestra muestra principal: 12.7% (Nishida<sup>9</sup>) y 10.11% (Okada<sup>11</sup>).

En cuanto a la diseminación tumoral, en la muestra principal fue del 43.3% de los casos (n=16), con un intervalo medio de 21.5 meses (0-152 meses). Se objetivaron diferencias significativas en la SG y

la existencia de diseminación tumoral a lo largo de la evolución de la enfermedad ( $p < 0.001$ ). Nishida<sup>9</sup> reporta cifras de diseminación a lo largo de la enfermedad de 33.7%.

En la muestra secundaria, también se objetivaron diferencias significativas en la SG y la existencia de diseminación tumoral a lo largo de la evolución de la enfermedad ( $p < 0.001$ ).

Obviamente, se objetivaron diferencias significativas en la SLE y la diseminación de la enfermedad durante la evolución de la misma en ambas muestras ( $p < 0.001$ ).

La localización del tumor (según región anatómica afectada) no influyó de manera significativa en la SG de la enfermedad diseminada ( $p = 0.781$ ).

## 15. Supervivencia

Al finalizar la revisión, 12 pacientes de la muestra principal fueron exitus (32.4%), siendo la SG del grupo del 62.2% a los 5 años y 57% a los 10 años, y la SLE del 52.2% a los 5 años y 42.5% a los 10 años.

La SG a los 5 años de los artículos publicados acerca de los osteosarcomas en pacientes mayores de 40 años fue la siguiente: 59.4% (Joo<sup>6</sup>), 46% (Grimer<sup>2</sup>), 44.3% (Dae<sup>7</sup>), 41.64% (Carsi<sup>8</sup>) y 38.8% (Iwata<sup>12</sup>). Autores que describieron los resultados en osteosarcomas de pacientes de mayor edad obtuvieron las siguientes cifras: 46.7% (Nishida<sup>9</sup>), 22% (Longhi<sup>10</sup>) y 55.5% (Okada<sup>11</sup>).

La SLE a los 5 años de los artículos publicados acerca de los osteosarcomas en pacientes mayores de 40 años fue la siguiente: 26.7% (Dae<sup>7</sup>) y 34% (Iwata<sup>12</sup>). Autores que describieron los resultados en osteosarcomas de pacientes de mayor edad obtuvieron las siguientes cifras: 40.8% (Nishida<sup>9</sup>).

## 16. Factores pronósticos

La localización del tumor, el tamaño tumoral, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y el tratamiento quirúrgico del osteosarcoma son los factores pronósticos propuestos en la literatura<sup>2,9,10</sup>.

Grimer demostró que los pacientes mayores de 40 años deben recibir un tratamiento similar al del grupo de menor edad, que incluya una quimioterapia agresiva y una resección quirúrgica completa del tumor, siempre que esto sea posible<sup>2</sup>. La edad, como tal, no es un factor de mal pronóstico; la clave es la administración de una quimioterapia eficaz<sup>2</sup>. Los factores que Grimer encontró

significativos para la SG a los 5 años de los osteosarcomas en pacientes de edad igual o superior a 40 años fueron los siguientes: edad de diagnóstico < 60 años ( $p < 0.001$ ), localización de la tumoración en extremidades inferiores ( $p = 0.004$ ), y la combinación de la quimioterapia neoadyuvante y el tratamiento quirúrgico ( $p = 0.006$ ). Se objetivó que la supervivencia era significativamente mayor en los pacientes tratados mediante cirugía de salvamento de extremidad, hecho objetivado en otros estudios, reflejo del tamaño tumoral, la resección del tumor realizada y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. En el análisis multivariante, objetivó que los pacientes con edad superior a 60 años ( $p = 0.004$ ) y localización en extremidades superiores ( $p = 0.002$ ) presentaban peor pronóstico de la enfermedad.

En el estudio de Joo, el análisis de los factores pronósticos para la SG de los pacientes que se sometieron a un tratamiento quirúrgico del tumor se expone a continuación. La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico ( $p = 0.001$ ) y el tratamiento quirúrgico definitivo ( $p = 0.001$ ) fueron factores pronósticos estadísticamente significativos en la SG de los osteosarcomas de alto grado localizados en hueso largo; sin embargo, no lo fueron: la edad del paciente ( $p = 0.761$ ), el sexo del paciente ( $p = 0.926$ ) ni el empleo de la quimioterapia ( $p = 0.248$ ). En cuanto a los osteosarcomas localizados a nivel espinopélvico, sí fue estadísticamente significativa la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico ( $p < 0.001$ ), el tratamiento quirúrgico definitivo ( $p = 0.002$ ) y el empleo de la quimioterapia ( $p = 0.022$ ); sin embargo, no lo fueron la edad del paciente ( $p = 0.412$ ) ni el sexo ( $p = 0.177$ ). La diferencia en el pronóstico entre el osteosarcoma localizado en hueso largo y el osteosarcoma localizado a nivel espinopélvico no fue significativa ( $p = 0,755$ )<sup>6</sup>. Joo demostró que el pronóstico de los pacientes ancianos y los osteosarcomas localizados a nivel espinopélvico es sombrío, tal y como se objetiva en otros estudios<sup>2,11,9</sup>. El tratamiento quirúrgico empleado y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico de la enfermedad son factores importantes en la supervivencia; es más, el tratamiento quirúrgico definitivo es esencial. Los factores relacionados con la cirugía, como la reseabilidad del tumor, dependen de la localización del tumor y los márgenes quirúrgicos obtenidos; sin embargo, en ocasiones pueden ser difíciles de cuantificar. Aunque en este estudio el margen quirúrgico inadecuado se correlacionó con la aparición de recidiva local, en diversos estudios su significación pronóstica no está clara<sup>175,188</sup>. En el análisis multivariante de Joo, el tratamiento quirúrgico y el estadio fueron los factores pronósticos estadísticamente significativos ( $p = 0.001$  y  $p < 0.001$ , respectivamente)<sup>6</sup>.

En el estudio de Okada<sup>11</sup>, el análisis univariante mostró que la localización axial del tumor ( $p < 0.001$ ), el tamaño tumoral > 10 centímetros ( $p < 0.001$ ), la ausencia de tratamiento quirúrgico ( $p < 0.001$ ), la presencia de metástasis en el momento inicial de la enfermedad ( $p < 0.001$ ), así como el margen quirúrgico inadecuado ( $p = 0.003$ ) y la recurrencia local ( $p = 0.005$ ) son factores pronósticos

estadísticamente significativos. El análisis multivariante mostró que la localización axial del tumor ( $p < 0.001$ ), el tamaño tumoral  $> 10$  centímetros ( $p = 0.002$ ) y la presencia de metástasis en el momento inicial de la enfermedad ( $p = 0.003$ ) son factores pronósticos estadísticamente significativos. Okada remarca que es esencial el control local del tumor mediante un tratamiento quirúrgico con un margen quirúrgico adecuado para lograr la supervivencia a largo plazo del osteosarcoma en pacientes de edad avanzada<sup>11</sup>.

Nishida realizó un análisis univariante para los 95 pacientes de la muestra, demostrando que los factores estadísticamente significativos asociados con una peor supervivencia general fueron: la localización axial ( $p = 0.008$ ), la presencia de metástasis en el momento inicial del diagnóstico ( $p = 0.00018$ ) y la ausencia de tratamiento quirúrgico ( $p < 0,0001$ )<sup>9</sup>. Se objetivó que los osteosarcomas de alto grado tenían una tendencia al mal pronóstico ( $p = 0.065$ ), y el margen quirúrgico intralesional tuvo una tendencia a la asociación con la recidiva local ( $p = 0.057$ ). Los pacientes que fueron sometidos a radioterapia tuvieron una SG significativamente peor ( $p = 0.04$ ), mientras que la localización del osteosarcoma en la extremidad inferior mostró una SLE superior a la del osteosarcoma de la extremidad superior ( $p = 0.005$ ). Los pacientes con margen quirúrgico amplio también tuvieron una mejor SLE que los pacientes con un margen quirúrgico marginal ( $p = 0.044$ ) y márgenes quirúrgicos intralesionales ( $p = 0.007$ ). La quimioterapia no mejoró la SG o la SLE en el análisis completo ( $p = 0.93$ ). El análisis multivariante reveló que el factor estadísticamente asociado con una menor SG en todo el grupo y el grupo de alto grado fue la ausencia de tratamiento quirúrgico ( $p < 0,0001$ ), es decir, que el tratamiento quirúrgico es el único tratamiento que podría mejorar estadísticamente la SG de los pacientes, teniendo en cuenta el aumento de pacientes con osteosarcomas axiales en esta edad, así como la dificultad para lograr el control local de estas lesiones y el hecho de que existe un aumento de la probabilidad de que exista una diseminación a distancia de la enfermedad en el momento inicial del diagnóstico. Los osteosarcomas de alto grado tuvieron una tendencia a mostrar una SG y una SLE peor ( $p = 0.068$ )<sup>9</sup>.

En el estudio de Dae, no se objetivaron variables pronósticas significativas factores como el sexo, la localización tumoral, el tamaño tumoral, el valor sérico de la FA, los hallazgos radiológicos, los márgenes quirúrgicos, la intensidad de la quimioterapia y el grado de necrosis tumoral inducida por la quimioterapia. Sin embargo, las diferencias entre los grupos de edad (inferior y mayor de 40 años) en cuanto a la localización del tumor ( $p = 0.035$ ), la necrosis tumoral inducida por la quimioterapia neoadyuvante ( $p = 0.035$ ) y los hallazgos radiológicos en los pacientes mayores ( $p = 0.031$ ) fueron estadísticamente significativas. En el grupo de mayor edad, se observó un mayor número de tumores localizados axialmente, así como tumores con patrón radiológico osteolítico y menor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante<sup>7</sup>.

En el estudio de Iwata<sup>12</sup> fueron factores pronósticos significativos la localización de la tumoración ( $p < 0.0001$ ), la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico ( $p = 0.0091$ ), el tratamiento quirúrgico definitivo empleado ( $p < 0.0001$ ) y los márgenes quirúrgicos ( $p = 0.0137$ ). Sin embargo, la quimioterapia no influyó en la supervivencia de manera significativa. El análisis multivariable reveló que la metástasis en el momento inicial del diagnóstico ( $p = 0.0272$ ) y la ausencia de tratamiento quirúrgico definitivo ( $p = 0.0176$ ) se correlacionaron significativamente con la SG deficiente.

En el estudio de Longhi<sup>10</sup>, el análisis univariante mostró como factores pronóstico significativos los siguientes: la localización axial ( $p = 0.0036$ ), el estadio inicial ( $p = 0.0004$ ) y el tratamiento quirúrgico ( $p = 0.00005$ ). En análisis multivariante demostró que el estadio inicial del diagnóstico ( $p < 0.005$ ) y el tratamiento quirúrgico ( $p < 0.00005$ ) fueron factores pronósticos estadísticamente significativos. Sin embargo, la localización, el sexo, la enfermedad de Paget y el tipo de tratamiento empleado no fueron estadísticamente significativas.

En la muestra de pacientes de Nagano con osteosarcoma y edad superior a 40 años, la edad superior a 60 años ( $p = 0.003$ ), el tamaño tumoral superior a 8 centímetros ( $p = 0.0001$ ), así como la presencia de metástasis a distancia en el momento de la presentación de la enfermedad ( $p = 0.0001$ ) y el alto grado histológico de malignidad ( $p = 0.0001$ ) son factores pronósticos significativos en la SG del osteosarcoma. En el análisis multivariante, los factores pronósticos fueron: el estadio diseminado ( $p = 0.0001$ ), el alto grado histológico ( $p = 0.002$ ), la edad ( $p = 0.031$ ), y tamaño tumoral ( $p = 0.022$ )<sup>13</sup>. Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico aislado obtuvieron una buena evolución cuando el estadio inicial era localizado. En cuanto a la quimioterapia, ésta no mejoró la SG ni la SLE en pacientes de 40 a 70 años de edad<sup>13</sup>.

Carsi afirmó que los factores pronósticos, tras realizar su análisis estadístico univariante fueron los siguientes: estadio inicial ( $p = 0.007$ ), presencia de fractura patológica ( $p = 0.006$ ), volumen tumoral elevado ( $p = 0.029$ ) y márgenes quirúrgicos inadecuados ( $p = 0.032$ ); tras el análisis multivariante, el factor estadísticamente significativo fue la diseminación de la enfermedad ( $p = 0.004$ )<sup>8</sup>.

Song realizó un estudio de 26 casos de osteosarcoma localizado en extremidades y edad de los pacientes comprendida en el rango de 40 a 60 años de edad, y comparó los datos obtenidos con 349 pacientes diagnosticados de osteosarcoma y edad inferior a 40 años<sup>189</sup>. Obtuvo datos similares en cuanto a género, volumen tumoral, localización, presencia de fractura patológica, tipo de intervención quirúrgica y márgenes quirúrgicos. Sin embargo, sí que se objetivaron diferencias entre ambos grupos, en cuanto a un mayor porcentaje de hallazgos osteolíticos en las radiografías ( $p = 0.05$ ), así como una elevada incidencia de subtipo fibroblástico ( $p < 0.01$ ) y una pobre respuesta histológica ( $p = 0.03$ ). Tras realizar el análisis univariante del total de pacientes sin enfermedad diseminada, se objetivó que la

edad superior a 40 años ( $p < 0.01$ ), la presencia de una fractura patológica ( $p = 0.05$ ), un volumen tumoral  $> 150$  mL ( $p < 0.01$ ), una localización tumoral en húmero proximal ( $p < 0.01$ ), un margen quirúrgico intralesional o marginal ( $p < 0.01$ ) y una pobre respuesta histológica ( $p < 0.01$ ) son factores negativos en cuanto a la supervivencia de pacientes con un estadio localizado de la enfermedad. Tras el análisis multivariante, se objetivó que un volumen tumoral  $> 150$  mL ( $p < 0.01$ ), la localización humeral ( $p < 0.01$ ) y una pobre respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante ( $p < 0.01$ ) afectan negativamente a la supervivencia de los pacientes. La edad fue factor significativamente predictor para la SG en el análisis multivariante ( $p = 0.05$ ).

También existen otros estudios que evalúan los factores pronósticos en pacientes con osteosarcoma de extremidades no metastásico y cualquier edad, como el de Bacci, que tras el análisis multivariante, concluye que los factores estadísticamente significativos son: la edad igual o inferior a 14 años ( $p = 0.044$ ), altos niveles séricos de fosfatasa alcalina ( $p < 0.0001$ ), un protocolo de quimioterapia de 2 fármacos ( $p = 0.0008$ ), márgenes quirúrgicos inadecuados ( $p = 0.044$ ) y una pobre respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante ( $p < 0.0001$ )<sup>65</sup>.

Kim valoró la relación entre el cambio en el volumen tumoral y la tasa de necrosis tumoral o SLE en 151 pacientes con osteosarcoma, tratados mediante cirugía y quimioterapia neoadyuvante. Se midió el volumen tumoral antes y después de finalizar el tratamiento con la quimioterapia neoadyuvante, mediante las imágenes de resonancia magnética. Se realizó la siguiente fórmula:  $100 - (100 - \% \text{ necrosis}) \times \text{volumen tumoral postquimioterapia/prequimioterapia}$ , con el objetivo de ajustar este parámetro para tener mayor precisión en la supervivencia de los pacientes. Se consideró como factor pronóstico independiente en el osteosarcoma, ya que mostró una correlación en el cambio del volumen tumoral y la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante<sup>190</sup>.

Berner realizó un estudio comparativo entre dos grupos: osteosarcoma clásico (localización en extremidades, estadio localizado en el momento del diagnóstico y edad inferior o igual a 40 años) y no clásico (localización axial, estadio diseminado en el momento del diagnóstico y edad superior a 40 años)<sup>191</sup>. Globalmente se objetivó un mayor porcentaje de varones en la localización de extremidades, así como tumores con un mayor tamaño en pacientes con enfermedad metastásica en el diagnóstico del osteosarcoma. El tamaño tumoral fue un factor pronóstico independiente en la evolución de la enfermedad ( $p = 0.046$ ), así como la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico ( $p < 0.001$ ) y la edad avanzada ( $p = 0.041$ ). La presencia de fractura patológica fue elevada en el grupo de edad mayor, siendo considerada también como factor pronóstico ( $p = 0.001$ ). El tratamiento primario adecuado, combinando cirugía y quimioterapia, fue un factor pronóstico positivo en el impacto de la supervivencia del estudio ( $p < 0.001$ ); los valores elevados de LDH sérica también fueron un factor

adverso significativo en la evolución del osteosarcoma, pero no lo fueron los de FA<sup>191</sup>.

La edad también fue valorada en el estudio de Harting, en el que también se evaluaron osteosarcomas de cualquier rango de edad, no objetivándose que se tratara de un factor pronóstico independiente influyente en la SG ni SLE en pacientes con osteosarcoma<sup>192</sup>.

Según la NCCN Guidelines<sup>93</sup>, la localización y el tamaño del tumor, la edad del paciente, la presencia y localización de las metástasis, la respuesta histológica a la quimioterapia, el tipo de tratamiento quirúrgico empleado y los márgenes quirúrgicos son factores pronósticos significativos para los pacientes con osteosarcoma de extremidades y tronco. En un metaanálisis reciente de ensayos clínicos prospectivos de pacientes con osteosarcoma y tratados mediante quimioterapia neoadyuvante en 4838 pacientes, el sexo femenino se asoció a una mayor tasa de necrosis tumoral inducida por la quimioterapia y una mayor SG<sup>193</sup>. Existe un artículo en el que se combinan 3 ensayos controlados aleatorizados del Intergrupo Europeo de Osteosarcoma, escrito por Whelan, en el que se describió que una buena respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, la localización distal y el sexo femenino se asocian a una mejor supervivencia; además se objetivó una asociación de un alto índice de masa corporal (IMC) y menor supervivencia global, en comparación con pacientes con IMC normal<sup>194</sup>.

En la siguiente tabla (Tabla 18), se exponen los factores pronósticos mencionados en la literatura publicada acerca de los osteosarcomas en pacientes de edad avanzada.

Autor	Análisis univariante	Análisis multivariante
Grimer <sup>2</sup>	Edad < 60 años (p<0.001), localización (p=0.004) y tratamiento combinado QT + cirugía (p=0.006)	Edad > 60 años (p=0.004) y localización en extremidades superiores -> peor pronóstico (p=0.002)
Joo <sup>6</sup>	Tratamiento quirúrgico (p=0.001) y estadio (p=0.001). (QT en OS espinopélvicos; p=0.022)	Tratamiento quirúrgico (p=0.001) y estadio (p<0.001)
Carsi <sup>8</sup>	Estadio inicial (p=0.007), presencia de fractura patológica (p=0.006), volumen tumoral elevado (p=0.029) y márgenes quirúrgicos inadecuados (p=0.032)	Diseminación de la enfermedad (p=0.004)
Nishida <sup>9</sup>	Localización axial (p=0.008), estadio diseminado (p<0.0001) y ausencia tratamiento quirúrgico (p<0.0001)	SG: Ausencia de tratamiento quirúrgico (p<0.0001) SLE: Localización en extremidades superiores -> peor pronóstico (p=0.005)
Longhi <sup>10</sup>	Localización axial (p=0.0036), estadio (p=0.0004) y tratamiento quirúrgico (p=0.00005)	Estadio (p=0.005), volumen tumoral (p=0.05) y tratamiento quirúrgico (p<0.00005)
Okada <sup>11</sup>	Estadio (p<0.001), localización axial (p<0.001), tamaño tumoral > 10 cm (p<0.001), tratamiento quirúrgico (p<0.001), márgenes quirúrgicos (p=0.003) y recidiva local (p=0.005)	Estadio (p=0.003), localización axial (p<0.001) y tamaño tumoral > 10 cm (p=0.002)
Iwata <sup>12</sup>	Localización extremidades (p<0.0001), estadio (p=0.0091), tratamiento quirúrgico definitivo (p<0.0001) y márgenes quirúrgicos (p=0.013)	Metástasis iniciales (p=0.0272) y la ausencia de tratamiento quirúrgico definitivo (p=0.0176)
Nagano <sup>13</sup>	Edad (p=0.003), localización (p=0.0001), tamaño tumoral (p=0.0001), presencia de skip M1 (p=0.0001), estadio diseminado (p=0.0001) y grado histológico (p=0.0001)	Estadio diseminado (p=0.0001), alto grado histológico (p=0.002), edad (p=0.031) y tamaño tumoral (p=0.022)

**Tabla 18:** Factores pronósticos en el análisis univariante y multivariante de la bibliografía publicada en pacientes con osteosarcoma y edad avanzada. SLE: supervivencia libre de evento. QT: quimioterapia. OS: osteosarcoma. EESS: extremidades superiores. Cm: centímetros.

Los factores pronósticos de SG de nuestro trabajo fueron los siguientes: el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico del osteosarcoma ( $p=0.05$ ) y la diseminación tumoral ( $p<0.001$ ). En cuanto a la SLE, resultaron ser estadísticamente significativos: el estadio inicial ( $p=0.001$ ), la recidiva local ( $p=0.001$ ) y la diseminación tumoral ( $p<0.001$ ).

El estadio inicial de la enfermedad también fue factor pronóstico para autores como Nishida<sup>9</sup>, Joo<sup>6</sup>, Okada<sup>11</sup>, Longhi<sup>10</sup>, Longhi<sup>10</sup>, Iwata<sup>12</sup> y Carsi<sup>8</sup>. La diseminación tumoral también fue analizada y factor pronóstico para Carsi<sup>8</sup>. En cuanto a la recidiva, también fue factor pronóstico para Okada<sup>11</sup>.

La muestra de pacientes con edad inferior a 40 años, a pesar de no ser el objetivo principal del trabajo, también fue analizada y fueron valorados los factores pronósticos de SG y SLE. En la SG, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico del osteosarcoma ( $p=0.032$ ), la recidiva tumoral ( $p<0.001$ ) y la diseminación tumoral ( $p<0.001$ ) fueron los factores estadísticamente significativos en la supervivencia global. En cuanto a la supervivencia libre de evento, los factores pronósticos fueron los siguientes: la presencia de una fractura patológica ( $p=0.016$ ), la presencia de un osteosarcoma secundario ( $p=0.025$ ), el esquema farmacológico de quimioterapia neoadyuvante empleado ( $p=0.039$ ), los márgenes quirúrgicos ( $p=0.001$ ), la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.02$ ), la recidiva tumoral ( $p<0.001$ ), el estadio inicial de la enfermedad ( $p<0.001$ ) y la diseminación tumoral ( $p<0.001$ ).

Los niveles séricos elevados de FA y LDH también han sido identificados como factores pronósticos en pacientes con osteosarcoma. En una cohorte de 1421 pacientes con osteosarcoma de la extremidad, Bacci informó de la presencia niveles séricos de LDH significativamente mayores en pacientes con enfermedad metastásica en el momento inicial del diagnóstico de la enfermedad que en pacientes con enfermedad localizada ( $p<0.0001$ )<sup>195</sup>. La SLE a 5 años se correlacionó con los niveles séricos de LDH (39.5% para pacientes con niveles altos de LDH y 60% para aquellos con valores normales). En otro estudio retrospectivo de 789 pacientes con osteosarcoma de la extremidad, Bacci informó que el nivel sérico de FA fue un factor pronóstico significativo en la SG de pacientes con osteosarcoma de la extremidad; la tasa de SG a 5 años fue del 24% para los pacientes con un valor de FA sérico de más de 4 veces mayor que el valor normal y del 46% para los pacientes con valores normales ( $p<0.001$ ). Sin embargo, en el análisis multivariante, estos factores no conservaron su importancia pronóstica en comparación con el volumen tumoral, la edad y la respuesta histológica a la quimioterapia<sup>65</sup>.

En nuestro trabajo, ninguno de los dos parámetros (FA y LDH) fueron factores pronósticos

significativos de la SG y SLE, tanto en la muestra principal como en la muestra de pacientes de menor edad.

En los pacientes con un estadio diseminado en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad, el número de metástasis en el momento inicial de la enfermedad y la resección quirúrgica de las metástasis detectadas tienen un valor pronóstico independiente. Los pacientes con una o pocas metástasis pulmonares resecables tienen una tasa de supervivencia similar a los pacientes sin enfermedad metastásica<sup>127</sup>.

Ek también valoró la importancia pronóstica de la densidad de los microvasos, mediante un análisis inmunohistoquímico, como marcador de la angiogénesis tumoral, que se trata de una formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, y que se ha correlacionado con factores clínico-patológicos y el pronóstico en carcinomas de mama y próstata, entre otros. Realizó el estudio en 11 pacientes mayores de 40 años diagnosticados de osteosarcoma. Realizó la tinción inmunohistoquímica mediante dos marcadores endoteliales (CD31 y CD34) y VEGF. La angiogénesis se evaluó determinando la densidad de los microvasos intratumoral y el grado de expresión de VEGF en estas muestras. El resultado fue comparado con pacientes con edad inferior a 40 años. La densidad intratumoral de los microvasos fue mayor en pacientes mayores de 40 años, aunque no estadísticamente significativa. Tampoco se encontró relación entre el grado de expresión de VEGF y la edad del paciente<sup>196</sup>.

El osteosarcoma ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes. La resección amplia es el tratamiento primario para pacientes con osteosarcomas de bajo grado, mientras que la quimioterapia neoadyuvante seguida de la resección amplia es el tratamiento de elección para los pacientes afectados de un osteosarcoma de alto grado.

Los datos de este trabajo y la bibliografía publicada reflejan que el osteosarcoma en pacientes de edad avanzada presenta unas características diferentes a las del osteosarcoma clásico. Se objetiva un predominio de localización axial, lo que comporta un tratamiento quirúrgico técnicamente más complejo, resecciones quirúrgicas incompletas y un retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Existe un predominio de tipos histológicos diferentes al osteosarcoma del paciente joven, lo que indica que el osteosarcoma en el adulto es biológicamente diferente; además, también presenta un aumento de pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico.

Tal y como hemos observado, el osteosarcoma en pacientes de edad avanzada se pretende tratar de forma similar al paciente joven, aunque esto no siempre es posible, debido a la patología de base del paciente, a la aparición de comorbilidades, a la menor tolerancia farmacológica de la quimioterapia y

al aumento de la toxicidad tras dicho tratamiento.

De acuerdo con la filosofía de la NCCN, se debe de estimular a los pacientes a participar en ensayos clínicos bien diseñados para permitir avances adicionales. Tal y como afirma Longhi<sup>10</sup>, no es la edad del paciente lo que marca la diferencia en la tolerancia al tratamiento agresivo, sino la edad biológica. El tratamiento quirúrgico es uno de los pilares más importantes en el tratamiento del osteosarcoma, y siempre que sea posible, deberemos realizar un esfuerzo por tratar de conservar la función de la extremidad del paciente, así como adaptar los protocolos de quimioterapia en pacientes con una disminución de la tolerancia de la médula ósea, función renal y cardíaca, para obtener una evolución satisfactoria en el paciente que presente un osteosarcoma y edad igual o superior a 40 años.

## XI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, en el que el número de casos de la muestra principal del trabajo (n=37) puede resultar escaso y conducir a una limitación en el momento de hallar significación estadística en el análisis de variantes. Son necesarios nuevos estudios que incrementen el número de casos estudiados y la potencia estadística.

Las dos muestras estudiadas (tanto la principal, como la secundaria) no son homogéneas, en cuanto al número de pacientes se refiere.

Existen diversas variables (parámetros analíticos, respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante,...) que no han podido ser halladas en la totalidad de las historias clínicas de los pacientes, debido a la antigüedad de las mismas, falta de digitalización de las exploraciones complementarias o información en los cursos clínicos.

## XII. CONCLUSIONES

1. Los factores pronósticos de supervivencia global (SG) del osteosarcoma en pacientes de edad igual o superior a 40 años son: el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico del osteosarcoma y la diseminación tumoral, siendo la SG a 5 años del 62.2% y del 57% a 10 años.
2. Los factores pronósticos de supervivencia libre de evento (SLE) del osteosarcoma en pacientes de edad igual o superior a 40 años son: el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico del osteosarcoma, la recidiva local y la diseminación tumoral, siendo la SLE a 5 años del 52.2% y del 42.5% a 10 años.
3. La frecuencia de cirugía de salvamento de extremidad es del 59.4%, y la frecuencia de amputación global (primaria y secundaria) es del 40.6%. El empleo de la quimioterapia neoadyuvante permite alcanzar una tasa de cirugía de salvamento de extremidad del 77% en los pacientes sometidos a dicho tratamiento.
4. La frecuencia de recidiva local es del 32.4%, y la de diseminación a distancia de la enfermedad es del 43.2%.
5. La presencia de antecedentes personales o familiares oncológicos, el tabaquismo y la existencia de un antecedente traumático sobre la región donde asienta el tumor no se correlacionan de forma significativa con la aparición de un osteosarcoma.
6. El osteosarcoma en el paciente de edad igual o superior a 40 años presenta una mayor predilección por la localización pélvica, patrones radiológicos osteolíticos, mayor número de osteosarcomas secundarios y subtipos histológicos fibroblásticos. El número de ciclos empleado en el tratamiento quimioterápico es menor, así como el porcentaje de cirugía de salvamento de extremidad y la tasa de infección y fracaso mecánico tras la cirugía. El estadio inicial de la enfermedad y el porcentaje de recidiva y diseminación tumoral no varían en función de la edad.



## XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Picci, P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J. Rare Dis.* 2, 6 (2007).
2. Grimer, R. J. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur. J. Cancer* 39, 157–163 (2003).
3. DiCaprio, M. R. Malignant bone tumors: limb sparing versus amputation. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 11, 25–37 (2003).
4. McDonald, D. J. Limb-salvage surgery for treatment of sarcomas of the extremities. *American Journal of Roentgenology* 163, 509–516 (1994).
5. Clinical, E. & Guidelines, P. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 25, iii113–iii123 (2014).
6. Joo, M. W. Osteosarcoma in Asian Populations Over the Age of 40 Years: A Multicenter Study. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 3557–3564 (2015).
7. Dae, G. J. Primary osteosarcoma in patients older than 40 years of age. *J. Korean Med. Sci.* 21, 715–718 (2006).
8. Carsi, B. Primary osteosarcoma in adults older than 40 years. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 53–61 (2002).
9. Nishida, Y. Osteosarcoma in the elderly over 60 years: A multicenter study by the Japanese musculoskeletal oncology group. *J. Surg. Oncol.* 100, 48–54 (2009).
10. Longhi, A. Osteosarcoma in patients older than 65 years. *J. Clin. Oncol.* 26, 5368–5373 (2008).
11. Okada, K. Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases--an experience in northern Japan. *Ann Surg Oncol* 11, 998–1004 (2004).
12. Iwata, S. Prognostic factors in elderly osteosarcoma patients: A multi-institutional retrospective study of 86 cases. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 263–268 (2014).
13. Nagano, A. Primary bone sarcomas in patients over 40 years of age: A retrospective study using data from the Bone Tumor Registry of Japan. *J. Orthop. Sci.* 22, 749–754 (2017).
14. Savage, S. A. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma* 2011, 14–16 (2011).
15. Li, X. A comparative study between limb-salvage and amputation for treating osteosarcoma. *J. Bone Oncol.* 5, 15–21 (2016).
16. Fletcher, C. D.M. WHO Classification of Tumours, Volume 5. in *WHO Classification of tumors*

- of soft tissue and bone.* (2013).
17. Iwata, S. Diaphyseal osteosarcomas have distinct clinical features from metaphyseal osteosarcomas. *Eur. J. Surg. Oncol.* 40, 1095–1100 (2014).
  18. Paget, J. On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans). *Med Chir Trans* 60, 37–64 (1877).
  19. Reddy, S. V. Etiology of Paget's disease and osteoclast abnormalities. *Journal of Cellular Biochemistry* 93, 688–696 (2004).
  20. Roodman, G. D. Paget disease of bone. *J. Clin. Invest.* 115, 200–8 (2005).
  21. McNairn, J. D. K. Inheritance of osteosarcoma and Paget's disease of bone: A familial loss of heterozygosity study. *J. Mol. Diagnostics* 3, 171–177 (2001).
  22. Hadjipavlou, A. Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 70, 2802–2808 (1992).
  23. Greditzer, H. G. Bone sarcomas in Paget disease. *Radiology* 146, 327–333 (1983).
  24. Shaylor, P. J. Paget's Osteosarcoma - no Cure in Sight. *Sarcoma* 3, 191–192 (1999).
  25. Cahan, W. G. Sarcoma in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer* 1, 3–29 (1948).
  26. Goldblum, J. R. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 6th Edition. in *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors* 784–854 (2013). doi:978-0323088343
  27. Horvai, A. Premalignant conditions of bone. *J. Orthop. Sci.* 11, 412–423 (2006).
  28. Inoue, Y. Z. Clinicopathologic features and treatment of postirradiation sarcoma of bone and soft tissue. *J. Surg. Oncol.* 75, 42–50 (2000).
  29. Tillotson, C. Postradiation multicentric osteosarcoma. *Cancer* 62, 67–71 (1988).
  30. Sheen, T. S. Postirradiation laryngeal osteosarcoma: case report and literature review. *Head Neck* 19, 57–62 (1997).
  31. Kirova, Y. M. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: A large-scale single-institution review. *Cancer* 104, 856–863 (2005).
  32. Franchi. Expression of transforming growth factor beta isoforms in osteosarcoma variants: association of TGF beta 1 with high-grade osteosarcomas. *J. Pathol.* 185, 284–289 (1998).

33. Ladanyi, M. Molecular pathology and molecular pharmacology of osteosarcoma. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 19, 391–413 (2000).
34. Zils, K. Osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 32, 32–40 (2015).
35. Fuchs, B. Etiology of Osteosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 397, 40–52 (2002).
36. Hoang J. P. VEGF expression in osteosarcoma correlates with vascular permeability by dynamic MRI. *Clin Orthop Relat Res* 32–38 (2004). doi:00003086-200409000-00006 [pii]
37. Cinamon, U. Neurofibromatosis type 1, hyperparathyroidism, and osteosarcoma: interplay? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 259, 540–2 (2002).
38. Barker, D. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 236, 1100–1102 (1987).
39. Takahashi, K. Reduced expression of neurofibromin in the soft tissue tumours obtained from patients with neurofibromatosis type 1. *Clin. Sci.* 88, (1995).
40. Feldkamp, M. M. Acute presentation of a neurogenic sarcoma in a patient with neurofibromatosis type 1: a pathological and molecular explanation. Case report. *J Neurosurg* 84, 867–873 (1996).
41. Lucas, D. R. Osteoblastoma: Clinicopathologic study of 306 cases. *Hum. Pathol.* 25, 117–134 (1994).
42. Bertoni, F. Osteoblastoma-like osteosarcoma. The Rizzoli Institute experience. *Mod Pathol* 6, 707–716 (1993).
43. Meyers, P. A. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J. Clin. Oncol.* 11, 449–453 (1993).
44. Kumta, S. M. Primary juxtacortical chondrosarcoma dedifferentiating after 20 years. *Skeletal Radiol.* 27, 569–573 (1998).
45. McGrory, J. E. Malignant lesions arising in chronic osteomyelitis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 181–9 (1999).
46. Puri, A. Fibroblastic osteosarcoma arising in chronic osteomyelitis. *Clin. Radiol.* 58, 169–171 (2003).
47. Johnston, R. M. Sarcomas arising from chronic osteomyelitic sinuses. A report of two cases.

- J. Bone Joint Surg. Am.* 55, 162–8 (1973).
48. Akbarnia, B. A. Fibrosarcoma arising from chronic osteomyelitis. Case report and review of the literature. *J. Bone Jt. Surg. - Ser. A* 58, 123–125 (1976).
  49. Bacci, G. Histologic response of high-grade nonmetastatic osteosarcoma of the extremity to chemotherapy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 186–96 (2001).
  50. Kennedy, C. Malignant fibrous histiocytoma complicating chronic osteomyelitis. *Clin Radiol* 41, 435–436 (1990).
  51. Kumar, R. Parosteal osteogenic sarcoma arising in cranial bones: Clinical and radiologic features in eight patients. *Am. J. Roentgenol.* 155, 113–117 (1990).
  52. Smith, J. Hyperparathyroidism associated with sarcoma of bone. *Skeletal Radiol.* 26, 107–112 (1997).
  53. Betancourt, M. Osteosarcoma of bone in a patient with primary hyperparathyroidism: a case report. *J. Bone Miner. Res.* 18, 161–166 (2003).
  54. Jutte, P. C. Osteosarcoma associated with hyperparathyroidism. *Skelet. Radiol* 33, 473–476 (2004).
  55. Jimenez, C. Primary hyperparathyroidism and osteosarcoma: examination of a large cohort identifies three cases of fibroblastic osteosarcoma. *J. Bone Miner. Res.* 20, 1562–8 (2005).
  56. Konishi, E. Extraskeletal osteosarcoma arising in myositis ossificans. *Skeletal Radiol.* 30, 39–43 (2001).
  57. Huvos, A. G. Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer* 57, 1442–1449 (1986).
  58. WHO. WHO classification of bone tumours. *Who* 225–232 (2002).
  59. Kurt, A. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 65, 1418–1428 (1990).
  60. Scully, S. P. Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. *J. Bone Joint Surg. Am.* 84–A, 49–57 (2002).
  61. Bacci, G. Telangiectatic osteosarcoma of the extremity Neoadjuvant chemotherapy in 24 cases. *72*, 167–172 (2001).
  62. Unni, K. K. Periosteal osteogenic sarcoma. *Cancer* 37, 2476–2485 (1976).

63. Okada, K. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 76, 366–78 (1994).
64. Widhe, B. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Jt. Surg Am* 82, 667–674 (2000).
65. Bacci, G. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-Year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 106, 1154–1161 (2006).
66. Ruggieri, P. Complications and surgical indications in 144 cases of nonmetastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 226–238 (1993).
67. Lang, P. Primary bone tumors: value of MR angiography for preoperative planning and monitoring response to chemotherapy. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 165, 135–42 (1995).
68. Sergi, C. Osteogenic sarcoma (osteosarcoma) in the elderly: Tumor delineation and predisposing conditions. *Exp. Gerontol.* 43, 1039–1043 (2008).
69. Benz, M. R. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Current Opinion in Oncology* 21, 345–351 (2009).
70. Gupta, S. Image-Guided Percutaneous Needle Biopsy in Cancer Diagnosis and Staging. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 10, 88–101 (2007).
71. Vieillard, M. H. Contribution of percutaneous biopsy to the definite diagnosis in patients with suspected bone tumor. *Joint Bone Spine* 72, 53–60 (2005).
72. Mankin, H. J. F. The Hazards of the Biopsy, Revisited for the members of Musculoskeletal Tumor Society\*. *J. bone Jt. Surg.* Vol 78-A, 656–663 (1996).
73. Picci, P. Histopatología del osteosarcoma. 211–216 (1995).
74. Perbal, B. Prognostic value of CCN3 in osteosarcoma. *Clin. Cancer Res.* 14, 701–709 (2008).
75. Nedelcu, T. Livin and Bcl-2 expression in high-grade osteosarcoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 134, 237–244 (2008).
76. Santer, F. R. Nuclear insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and is targeted to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis. *Cancer Res.* 66, 3024–3033 (2006).
77. Ayala, A. G. Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 64, 2162–

- 2173 (1989).
78. Bertoni, F. The istituto rizzoli experience with small cell osteosarcoma. *Cancer* 64, 2591–2599 (1989).
  79. Enneking, W. F. Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J. Bone Jt. Surg.* 62, 1027–1030 (1980).
  80. Edge, S. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 1471–1474 (2010).
  81. Jeys, L. M. A Novel System for the Surgical Staging of Primary High-grade Osteosarcoma: The Birmingham Classification. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 475, 842–850 (2017).
  82. Joo, M. W. Osteosarcoma in Asian Populations Over the Age of 40 Years: A Multicenter Study. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 3557–3564 (2015).
  83. Wafa, H. Surgical options and outcomes in bone sarcoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6, 239–48 (2006).
  84. Bacci, G. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity in patients in the fourth and fifth decade of life. *Oncol. Rep.* 5, 1259–1263 (1998).
  85. Cesari, M. Periosteal osteosarcoma. *Cancer* 117, 1731–1735 (2011).
  86. Grimer. Periosteal osteosarcoma—a European review of outcome. *Eur. J. Cancer* 41, 2806–2811 (2005).
  87. Bacci, G. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in patients aged 41-60 years: Outcome in 34 cases treated with Adriamycin, Cisplatinum and Ifosfamide between 1984 and 1999. *Acta Orthop.* 78, 377–384 (2007).
  88. Iwata, S. Prognostic Factors in Elderly Osteosarcoma Patients: A Multi-institutional Retrospective Study of 86 Cases. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 263–268 (2014).
  89. Goorin, A. M. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J. Clin. Oncol.* 21, 1574–1580 (2003).
  90. Brammer, J. A. M. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? *Eur. J. Cancer* 43, 1944–1951 (2007).
  91. Ferrari, S. 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.* 23, 8845–8852 (2005).
92. Carrle, D. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *International Orthopaedics* 30, 445–451 (2006).
  93. Biermann, J. S. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 15, 155–167 (2017).
  94. Winkler, K. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: Results of a cooperative German/Austrian study. *J. Clin. Oncol.* 2, 617–624 (1984).
  95. Bramwell, V. H. C. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 10, 1579–1591 (1992).
  96. Whelan, J. S. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: Results from pre-randomisation treatment. *Ann. Oncol.* 26, 407–414 (2015).
  97. Basaran, M. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and epirubicin combination chemotherapy in adults with nonmetastatic and extremity osteosarcomas. *Oncology* 72, 255–260 (2008).
  98. Provisor, A. J. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: A report from the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 15, 76–84 (1997).
  99. Kempf-Bielack, B. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J. Clin. Oncol.* 23, 559–568 (2005).
  100. Meyers, P. A. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival - A report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* 26, 633–638 (2008).
  101. Kager, L. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J. Clin. Oncol.* 21, 2011–2018 (2003).
  102. Ciernik, I. F. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 117, 4522–4530 (2011).

103. Berger, M. 53Samarium-EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients. *Ann. Oncol.* 23, 1899–1905 (2012).
104. Bielack, S. S. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS-1 good respons. in *Journal of Clinical Oncology* 33, 2279–2287 (2015).
105. Angelini, A. Telangiectatic osteosarcoma: a review of 87 cases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 142, 2197–2207 (2016).
106. Mankin, H. J. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 324, 86–97 (1996).
107. Kesani, A. K. Single-bone forearm reconstruction for malignant and aggressive tumors. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 210–216 (2007). doi:10.1097/BLO.0b013e318156fb30
108. Brown, K. L. Limb reconstruction with vascularized fibular grafts after bone tumor resection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 64–73 (1991).
109. Ortiz-Cruz, E. The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors. A long-term follow-up study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 79, 97–106 (1997).
110. Bus, M. P. A. Intercalary allograft reconstructions following resection of primary bone tumors: A nationwide multicenter study. *J. Bone Jt. Surg. - Ser. A* 96, (2014).
111. Ogilvie, C. M. Long-term results for limb salvage with osteoarticular allograft reconstruction. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 467, 2685–2690 (2009).
112. Meyer, J. S. Malignant bone tumors and limb-salvage surgery in children. *Pediatric Radiology* 34, 606–613 (2004).
113. Cho, H. S. Joint-preserving limb salvage surgery under navigation guidance. *Journal of surgical oncology* 100, 227–32 (2009).
114. Eiser, C. Quality of life implications as a consequence of surgery: Limb salvage, primary and secondary amputation. *Sarcoma* 5, 189–195 (2001).
115. Yin, K. Meta-analysis of limb salvage versus amputation for treating high-grade and localized osteosarcoma in patients with pathological fracture. *Exp. Ther. Med.* 4, 889–894 (2012).
116. Mavrogenis, A. F. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus

- amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 470, 1735–1748 (2012).
117. Ottaviani, G. Sociooccupational and physical outcomes more than 20 years after the diagnosis of osteosarcoma in children and adolescents: Limb salvage versus amputation. *Cancer* 119, 3727–3736 (2013).
  118. Mason, G. E. Quality of Life Following Amputation or Limb Preservation in Patients with Lower Extremity Bone Sarcoma. *Front. Oncol.* 3, (2013).
  119. Malek, F. Does limb-salvage surgery offer patients better quality of life and functional capacity than amputation? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 470, 2000–2006 (2012).
  120. Nagarajan, R. Function and quality-of-life of survivors of pelvic and lower extremity osteosarcoma and Ewing's sarcoma: The Childhood Cancer Survivor Study. *Br. J. Cancer* 91, 1858–1865 (2004).
  121. Zahlten-Hinguranage, A. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br. J. Cancer* 91, 1012–1014 (2004).
  122. Aksnes, L. H. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: A SCANDINAVIAN SARCOMA GROUP STUDY OF 118 PATIENTS. *J. Bone Jt. Surg. - Br. Vol.* 90-B, 786–794 (2008).
  123. Ebeid, W. Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. *Cancer Control* 12, 57–61 (2005).
  124. Renard, A. J. Function and complications after ablative and limb-salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone. *J. Surg. Oncol.* 73, 198–205 (2000).
  125. Zahlten-Hinguranage Bernd, L. Amputation or limb salvage? Assessing quality of life after tumor operations of the lower extremity. *Orthopade* 32, 1020–7 (2003).
  126. Ayerza, M. A. Does increased rate of limb-sparing surgery affect survival in osteosarcoma? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 468, 2854–2859 (2010).
  127. Bacci, G. Osteosarcoma of the limb. *J. Bone Jt. Surg.* 84, 88–92 (2002).
  128. Ebeid, W. Reconstruction of distal tibial defects following resection of malignant tumours by pedicled vascularised fibular grafts. *Acta Orthop. Belg.* 73, 354–359 (2007).
  129. Laitinen, M. Treatment of primary malignant bone tumours of the distal tibia. *Int. Orthop.* 29, 255–259 (2005).

130. Mavrogenis, A. F. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 470, 1735–1748 (2012).
131. Grimer, R. J. The cost-effectiveness of limb salvage for bone tumours. *J. Bone Joint Surg. Br.* 79, 558–561 (1997).
132. Mei, J. Functional outcomes and quality of life in patients with osteosarcoma treated with amputation versus limb-salvage surgery: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 134, 1507–1516 (2014).
133. Robert, R. S. Psychosocial and functional outcomes in long-term survivors of osteosarcoma: A comparison of limb-salvage surgery and amputation. *Pediatr. Blood Cancer* 54, 990–999 (2010).
134. Reddy, K. I. A. Does amputation offer any survival benefit over limb salvage in osteosarcoma patients with poor chemonecrosis and close margins? *Bone Jt. J.* 97–B, 115–120 (2015).
135. Winkelmann, W. Rotationplasty. *Orthop. Clin. North Am.* (1996).
136. Zimel, M. N. Megaprosthesis versus condyle-sparing intercalary allograft: Distal femoral sarcoma. in *Clinical Orthopaedics and Related Research* 467, 2813–2824 (2009).
137. Torbert, J. T. Endoprosthetic reconstructions: results of long-term followup of 139 patients. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 438, 51–59 (2005).
138. Grimer, R. J. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Jt. J.* 98–B, 857–864 (2016).
139. Lord, C. F. Infection in bone allografts. Incidence, nature, and treatment. *J. Bone Joint Surg. Am.* 70, 369–376 (1988).
140. Gosheger, G. Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 450, 164–171 (2006).
141. Lee, J. A. Postoperative Infection and Survival in Osteosarcoma Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 147–151 (2009).
142. Bacci, G. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in preadolescent patients: the Rizzoli Institute experience. *J. Pediatr. Hematol. Off. J. Am. Soc. Pediatr. Hematol.* 30, 908–12 (2008).

143. Van Winkle, P. Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: The Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr. Blood Cancer* 44, 338–347 (2005).
144. Briccoli, A. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 104, 1721–1725 (2005).
145. O., M. Gemcitabine in bone sarcoma resistant to doxorubicin-based chemotherapy. *Sarcoma* 4, 7–10 (2000).
146. Navid, F. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 113, 419–425 (2008).
147. Massimo, B. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer* 115, 2980–2987 (2009).
148. Laverdiere, C. Phase II study of ecteinascidin 743 in heavily pretreated patients with recurrent osteosarcoma. *Cancer* 98, 832–840 (2003).
149. Kum, K. Y. The inhibitory effect of alendronate and taurine on osteoclast differentiation mediated by *Porphyromonas gingivalis* sonicates in vitro. *J. Endod.* 29, 28–30 (2003).
150. Zhou, H. Updates of mTOR Inhibitors. *Anticancer. Agents Med. Chem.* 10, 571–581 (2010).
151. Picci, P. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer* 56, 1515–1521 (1985).
152. Fuchs, B. Osteosarcoma of the pelvis: Outcome analysis of surgical treatment. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 467, 510–518 (2009).
153. Dorfman, H. D. Bone cancers. *Cancer* 75, 203–210 (1995).
154. Naka, T. Osteosarcoma versus malignant fibrous histiocytoma of bone in patients older than 40 years. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis with special reference to malignant fibrous histiocytoma-like osteosarcoma. *Cancer* 76, 972–984 (1995).
155. deSantos, L. A. Osteogenic sarcoma after the age of 50: a radiographic evaluation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 131, 481–484 (1978).
156. Ham, S. J. Osteosarcoma of the pelvis — Oncological results of 40 patients registered by The Netherlands Committee on Bone Tumours. *Eur. J. Surg. Oncol.* 26, 53–60 (2000).
157. Kawai, A. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin. Orthop. Relat.*

- Res. 1998, 196–207 (1998).
158. Ferrari, S. Osteosarcoma of the pelvis: A monoinstitutional experience in patients younger than 41 years. *Tumori* 98, 702–708 (2012).
  159. Schwarz, R. The Role of Radiotherapy in osteosarcoma. in *Cancer Treatment and Research* 152, 147–164 (2009).
  160. DeLaney, T. F. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61, 492–498 (2005).
  161. Parry, M. C. Osteosarcoma of the pelvis. *Bone Joint J.* 98–B, 555–563 (2016).
  162. Xie, L. Pathologic fracture does not influence local recurrence and survival in high-grade extremity osteosarcoma with adequate surgical margins. *J. Surg. Oncol.* 106, 820–825 (2012).
  163. Natarajan, M. Limb Salvage Surgery Complimented by Customised Mega Prostheses for Malignant Fibrous Histiocytomas of Bone. *J. Orthop. Surg.* 15, 352–356 (2007).
  164. Zuo, D. Pathologic fracture does not influence prognosis in stage IIB osteosarcoma: A case-control study. *World J. Surg. Oncol.* 11, (2013).
  165. Bacci, G. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: Local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop. Scand.* 74, 449–454 (2003).
  166. Jiang, F. A meta-analysis of limb-salvage versus amputation in the treatment of patients with Enneking double dagger U pathologic fracture osteosarcoma. *Indian J Cancer* 51 Suppl 2, e21-4 (2015).
  167. Bielack, S. S. Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. Cooperative German–Austrian–Swiss Osteosarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 17, 1164 (1999).
  168. Huvos, A. G. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 55, 1244–1255 (1985).
  169. Fagioli, F. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study. *J. Clin. Oncol.* 20, 2150–6 (2002).
  170. Meyers, P. A. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The memorial sloan-kettering experience. *J. Clin. Oncol.* 10, 5–15 (1992).

171. O’Kane, G. M. Perioperative chemotherapy in the treatment of osteosarcoma: a 26-year single institution review. *Clin. Sarcoma Res.* 5, 17 (2015).
172. Bramer, J. A. M. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology* 35, 1030–1036 (2009).
173. Manoso, M. W. De novo osteogenic sarcoma in patients older than forty: benefit of multimodality therapy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 438, 110–115 (2005).
174. Kimmick, G. G. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs Aging* 10, 34–49 (1997).
175. Grimer, R. J. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J. Bone Jt. Surg.* 84, 395–400 (2002).
176. Bacci, G. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities the istituto rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cis. *Cancer* 65, 2539–2553 (1990).
177. Kamada, T. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 20, 4466–4471 (2002).
178. Imai, R. Cervical spine osteosarcoma treated with carbon-ion radiotherapy. *Lancet Oncol.* 7, 1034–1035 (2006).
179. Saeter, G. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 75, 1084–1093 (1995).
180. Buddingh, E. P. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma. *Pediatr. Blood Cancer* 54, 216–221 (2010).
181. Bertrand, T. E. Do Surgical Margins Affect Local Recurrence and Survival in Extremity, Nonmetastatic, High-grade Osteosarcoma? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 474, 677–683 (2016).
182. Li, X. Impact of close surgical margin on local recurrence and survival in osteosarcoma. *Int. Orthop.* 36, 131–137 (2012).
183. Takeuchi, A. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 472, 3188–3195 (2014).
184. Grignani, G. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: An Italian sarcoma group study.

- Ann. Oncol.* 23, 508–516 (2012).
185. Grignani, G. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: A non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 16, 98–107 (2015).
  186. Anderson, P. M. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: Low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 20, 189–196 (2002).
  187. Subbiah, V. Alpha emitter radium 223 in high-risk osteosarcoma: First clinical evidence of response and blood-brain barrier penetration. *JAMA Oncology* 1, 253–255 (2015).
  188. Weeden, S. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur. J. Cancer* 37, 39–46 (2001).
  189. Song, W. S. Prognosis of extremity osteosarcoma in patients aged 40-60 years: A cohort/case controlled study at a single institute. *Eur. J. Surg. Oncol.* 36, 483–488 (2010).
  190. Kim, M. S. Tumor necrosis rate adjusted by tumor volume change is a better predictor of survival of localized osteosarcoma patients. *Ann. Surg. Oncol.* 15, 906–14 (2008).
  191. Berner, K. Prognostic factors and treatment results of high-grade osteosarcoma in Norway: A scope beyond the ‘classical’ patient. *Sarcoma* 2015, (2015).
  192. Harting, M. T. Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: An analysis of 438 patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 136, 561–570 (2010).
  193. Whelan, J. The role of interferons in the treatment of osteosarcoma. *Pediatric Blood and Cancer* 54, 350–354 (2010).
  194. Whelan, J. S. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: Combined results and prognostic factors from three European osteosarcoma intergroup randomised controlled trials. *Ann. Oncol.* 23, 1607–1616 (2012).
  195. Bacci, G. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: Experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. *Tumori* 90, 478–484 (2004).
  196. Ek, E. Outcome of patients with osteosarcoma over 40 years of age: is angiogenesis a marker of survival? *Int. Semin. Surg. Oncol.* 3, 7 (2006).

