

Metástasis pulmonares de osteosarcoma

Factores pronósticos.

F. VEGA *, L. SIERRASESÚMAGA **, Á. PANIZO * L. DÍAZ * Y J.FONCILLAS ***.

*Departamento de Patología, **Oncología Pediátrica y ***Oncología Médica. Clínica Universitaria, Facultad de Medicina; Universidad de Navarra. Pamplona. España.

SUMMARY

Pulmonary metastases of osteosarcoma. Prognostic factors.

This clinical and morphologic retrospective study was performed to investigate prognostic factors in patients with pulmonary metastases of osteosarcoma treated with thoracotomy. We studied 20 patients with pulmonary metastases of osteosarcoma. We reviewed the medical records and the morphologic study was performed with the usual histopathological methods. The median follow-up time was 35,5 months (range 7 to 91) and the median of survival (Kaplan and Meier method) of this study was 41 months (range 9 to 73). Univariate and multivariate analyses showed that the mean size of the nodules resected was an independent prognostic factor. The patients with pulmonary nodules larger than 1 cm have worse prognosis than patients with small nodules. Univariate analyses showed that males have a shorter disease-free interval than females. The resection of operable pulmonary metastases in osteosarcoma is an appropriate treatment. The size of the nodules resected is an independent prognostic factor. Male and female patients had no significant differences in prognosis.

Key words: Osteosarcoma. Pulmonary metastases. Prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

Cuando se realizaba como único tratamiento de los osteosarcomas la amputación de la extremidad la historia natural de la enfermedad se caracterizaba por la rápida aparición de metástasis pulmonares (1-3). Sin embargo, los protocolos actuales de quimioterapia, que permiten realizar una cirugía conservadora con preservación funcional de la extremidad, han conseguido un incremento del intervalo libre de enfermedad, un retraso en la aparición de metástasis pulmonares y una reducción en el número de las mismas (4). Esta modificación en la historia natural de la enfermedad se ha confirmado mediante ensayos randomizados comparando

pacientes tratados sólo con cirugía y pacientes a los que se añadía quimioterapia adyuvante intensiva (4,5). A pesar de esto, todavía un alto porcentaje de pacientes desarrollarán metástasis pulmonares (6).

Se han realizado trabajos que intentan identificar factores que se correlacionen con el pronóstico en pacientes con metástasis pulmonares. En la serie de Putnam et al. (7), son factores pronósticos el número de nódulos identificados por TAC, el intervalo libre de enfermedad, la reseabilidad y el número de nódulos resecados. En el trabajo de Saeter et al. (8), son factores independientes predictivos de buen pronóstico, la presencia de metástasis única, que ésta sea reseable completamente, y la administración de una segunda línea de quimioterapia.

En este trabajo realizamos un estudio retrospectivo en 20 pacientes a los que se les realizó resección quirúrgica de metástasis pulmonares de osteosarcoma.

Correspondencia: Dr. F.Vega Vázquez. Departamento de Patología. Clínica Universitaria de Navarra. Apartado, 4209. 31080. Pamplona. España.

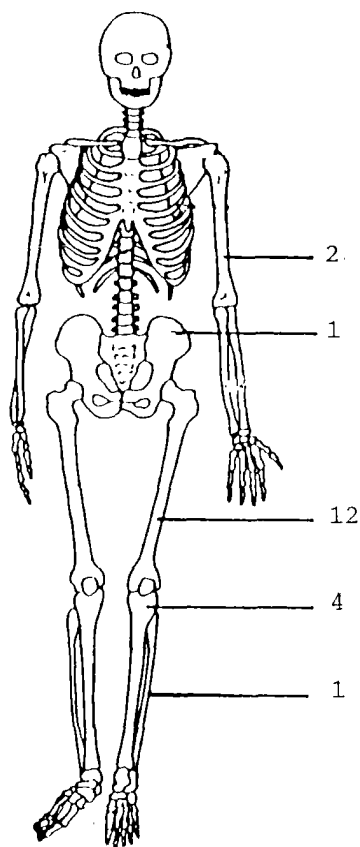


Figura 1: Localización anatómica de los tumores primarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestra serie está constituida por 20 pacientes con metástasis pulmonares de osteosarcoma. El tumor primario fue diagnosticado entre 1987 y 1992. Todos ellos fueron tratados por el Departamento de Oncología Pediátrica de la Clínica Universitaria de Navarra, según el protocolo modificado T10 de Rosen (9) con quimioterapia neoadyuvante (cisplatino y adriamicina) y quimioterapia complementaria endovenosa (methotrexate a altas dosis, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida, actinomicina D y vincristina). Todos fueron tratados con cirugía conservadora con preservación de la extremidad, añadiendo radioterapia intraoperatoria si existían factores de mal pronóstico en el momento del diagnóstico (invasión de partes blandas o subtipo histológico condroblástico). En todos los casos, las metástasis pulmonares fueron reseca­das quirúrgicamente y en 8 casos se administró previamente quimioterapia para reducir el tamaño de las mismas.

Se analizaron múltiples factores para conocer su significación pronóstica: edad, sexo, intervalo libre de enfermedad, características del tumor primario (localización, tamaño, subtipo histológico y grado de necrosis), y características de las metástasis pulmonares (número, tamaño, subtipo histológico y grado de necrosis).

Grado de necrosis como respuesta a la quimioterapia.

La respuesta tumoral frente a la quimioterapia fue determinada valorando el grado de necrosis, según el método de Huvos et al. (10,11). Consideramos una respuesta completa cuando la necrosis es del 100%, buena respuesta entre el 90-99%, moderada entre el 50-90% y mala respuesta cuando es menor del 50%. Se considera como mala respuesta si la tasa de necrosis es menor del 50% porque el tumor puede presentar esta tasa de necrosis incluso sin tratamiento con quimioterapia (12).

Análisis estadístico.

Los estudios de supervivencia los realizamos utilizando el método de Kaplan y Meier (13). Las comparaciones entre grupos las realizamos usando el Log-rank test (14) y para identificar factores pronósticos independientes utilizamos un estudio multivariante Cox-model (15).

RESULTADOS

Características de los pacientes y de los tumores:

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 13,5 años (rango 5-30). Doce pacientes eran mujeres y ocho eran varones. El tumor primario presentaba las siguientes localizaciones (fig.1): 12 estaban localizados en fémur, 4 en tibia, 2 en húmero, 1 en pelvis y 1 en peroné. El tamaño medio del tumor primario fue de 7,91 cm (rango 2-13) de diámetro máximo. El tamaño medio de las metástasis fue de 1,51 cm (rango 0,15-5,1). El intervalo libre de enfermedad medio fue de 15,25 meses (rango 0-36). Consideramos intervalo libre de enfermedad el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de la primera metástasis.

Sexo:

Las mujeres presentaron un intervalo libre de enfermedad mayor que los varones siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas ($p < 0,03$) en el estudio univariante (fig.2). El intervalo libre de enfermedad medio en los varones fue de 10 meses (rango 5-15) y el de las mujeres fue de 18 meses (rango 13-23). En una valoración multivariante mediante el modelo de Cox, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco existieron diferencias significativas entre sexos en la supervivencia global.

Subtipo histológico:

De los 20 tumores primarios, 13 eran osteoblásticos, 3 mixtos con predominio osteoblástico,

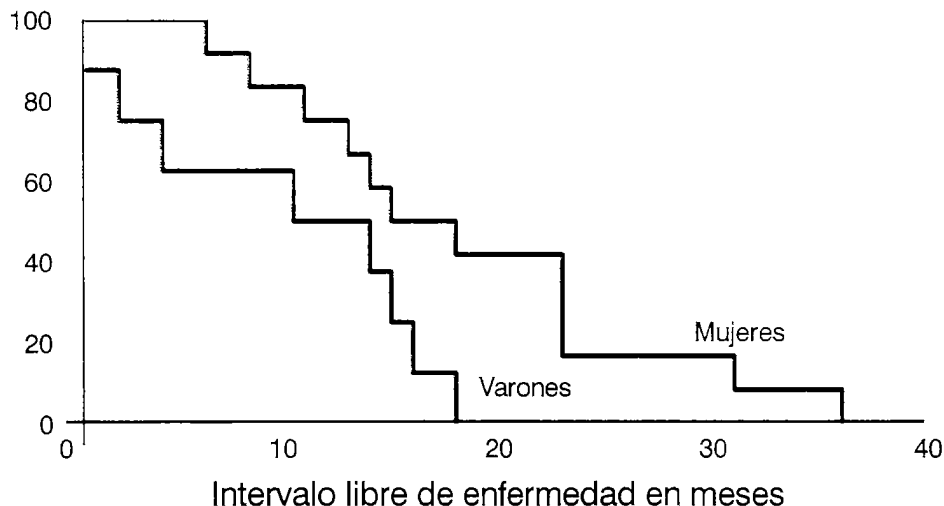


Figura 2: Relación entre intervalo libre de enfermedad y sexo. En el estudio univariante las mujeres presentan un intervalo libre de enfermedad mayor que los varones.

3 mixtos con predominio condroblástico, y 1 fibroblástico. La mediana de supervivencia para el subtipo histológico osteoblástico (41 meses, rango 0-84) fue mayor que para los de subtipo no osteoblástico (35 meses, rango 25-45), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El único caso de tumor primario de subtipo fibroblástico sigue vivo tras un seguimiento de 61 meses desde el diagnóstico de la enfermedad.

El número total de nódulos metastásicos estudiados ha sido 32 (tabla I). El subtipo morfológico de las metástasis por orden de frecuencia ha sido: osteoblástico (14 casos), mixto con predominio condroblástico (5 casos), condroblástico (3 casos), telangiectásico (3 casos), mixto con predominio osteoblástico (2 casos), nódulo necrótico (2 casos), fibroblástico (1 caso), mixto con áreas anaplásicas (1 caso) y mixto con áreas fibroblásticas (1 caso).

Necrosis:

El 50% de los osteosarcomas primarios presentaron una buena respuesta a la quimioterapia y el 14.3% una respuesta completa. Cuando la necrosis del tumor primario fue inferior al 90%, la mediana de supervivencia (32 meses, rango 20-42) fue menor que cuando el grado de necrosis superó el 90% (41 meses, rango 20-62), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tamaño del primario y de las metástasis:

Los pacientes en los que las metástasis pulmonares tenían un tamaño medio menor de 1 cm presentaron una supervivencia significativamente mayor (83 meses, rango 67-98) que cuando éstas fueron mayores de 1 cm (31 meses, rango 20-42). Estas diferencias fueron significativas tanto en el estudio univariante ($p < 0.019$) como multivariante ($p < 0.012$). Esto identifica el tamaño de las metástasis como factor

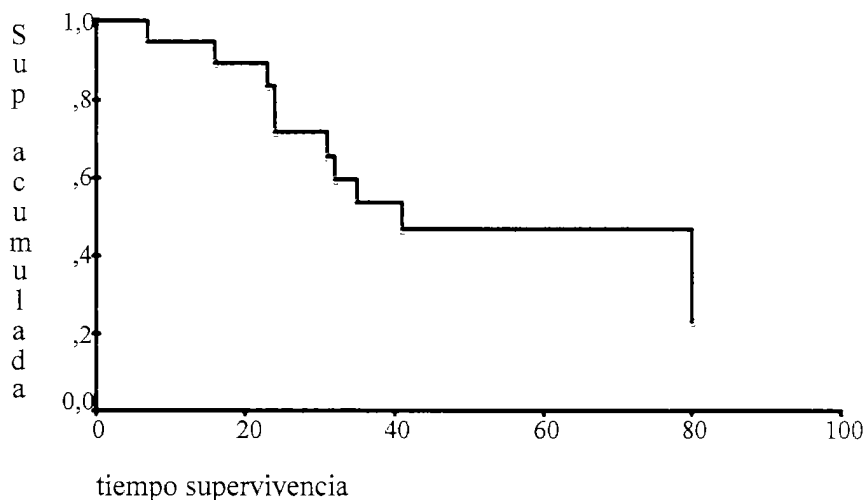


Figura 3: Curva de supervivencia de los 20 pacientes con metástasis pulmonares de osteosarcoma. Se observa una estabilización de la curva a partir de los 40 meses.

pronóstico independiente. No se han observado diferencias en la supervivencia cuando consideramos el tamaño del tumor primario.

Localización:

Los pacientes con el tumor primario localizado en fémur, presentaron una mediana de supervivencia mayor (80 meses, rango 25-137) que cuando el tumor primario presentaba otra localización (24 meses, rango 16-32), aunque estas diferencias observadas no tuvieron significación estadística.

Supervivencia:

La mediana de seguimiento desde el momento del diagnóstico del tumor primario ha sido de 35,5 meses (rango 7-91). La mediana de supervivencia fue de 41 meses (rango 9-73), observándose una estabilización de la curva de supervivencia a partir de los 40 meses (Fig.3). Actualmente, el 50% de los pacientes están vivos.

DISCUSIÓN

A principios de la década de los 80, se realizó un estudio multiinstitucional (MIOS) en pacientes con osteosarcomas en extremidades sin metástasis, para determinar si la quimioterapia aumentaba significativamente el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia (4-5). Los resultados que se obtuvieron demostraron que los pacientes tratados con quimioterapia presentan un intervalo libre de enfermedad más prolongado, tienen menos número de metástasis pulmonares y menor afectación pulmonar bilateral, pero no se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia global (5).

Aunque las metástasis pulmonares siguen siendo frecuentes, ha cambiado el enfoque terapéutico de las mismas y hoy se resecan quirúrgicamente siempre que sea posible. Los pacientes que más se benefician de la cirugía son aquellos que tienen un control local del tumor primario, ausencia de metástasis en otras localizaciones y, por supuesto, quienes tienen tumores operables tanto técnicamente como desde el punto de vista de la función pulmonar residual (16).

En nuestro estudio, el único factor pronóstico independiente en estos pacientes ha sido el tamaño medio de las metástasis, observándose diferencias significativas en la supervivencia, cuando éstas tienen un tamaño medio mayor de 1 cm frente a las menores de 1 cm. Este resultado coincide con el estudio de Saltzman et al. (17) quienes evaluaron como posibles factores pronósticos el intervalo libre de enfermedad, el número de nódulos resecaos, el número de toracotomías realizadas, y el tamaño de las metástasis, en 146 toracotomías realizadas para resección de metástasis pulmonares de

sarcomas de partes blandas y osteosarcomas. En este estudio el único factor que se correlacionaba significativamente con la supervivencia fue el tamaño de las metástasis, existiendo un decremento en la supervivencia con el incremento del tamaño de los nódulos.

El número de nódulos tumorales no se comporta como factor pronóstico, lo que coincide con los trabajos de Telander et al. (18) y Ishibara et al. (19) que no encontraron diferencias de supervivencia entre las resecciones de metástasis solitarias y múltiples. Sin embargo, en otros trabajos, el número de nódulos metastásicos visibles por TAC fue el mejor predictor de supervivencia tanto en osteosarcomas como en sarcomas de partes blandas (16).

Un intervalo libre de enfermedad más corto debe indicar un comportamiento más agresivo del tumor y por lo tanto una supervivencia menor. Nuestros datos sin embargo, no apoyan esta afirmación. En este sentido, mientras algunos autores han demostrado una relación entre intervalo libre de enfermedad y supervivencia, en otros trabajos esto no se ha confirmado (16,17,20,21).

En nuestro estudio las mujeres tienen un intervalo libre de enfermedad mayor que los varones, aunque este resultado no se ha confirmado en el estudio multivariante. Petrilli et al. (22) han identificado el sexo masculino, la baja tasa de necrosis inducida por la quimioterapia, y el subtipo histológico no osteoblástico como factores pronósticos predictivos de recidiva. En su trabajo son factores de mal pronóstico el sexo masculino y el tamaño del tumor primario (23).

Se ha descrito que los tumores localizados en fémur, tronco y pelvis tienen un peor pronóstico (6,23). Algunos autores no han encontrado diferencias entre los localizados en fémur proximal y distal, mientras que otros atribuyen a la localización proximal un peor pronóstico, probablemente por su mayor propensión a la recidiva local debido a su proximidad a estructuras neurovasculares sin barreras anatómicas definidas, especialmente en la región del *adductor magnus*. En nuestra serie los pacientes con tumores primarios localizados en fémur con metástasis pulmonares tienen una supervivencia mayor que los de otras localizaciones, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (6).

Los tumores de subtipo condroblástico presentan una tasa de necrosis menor que los de subtipo osteoblástico, atribuible a la peor vascularización que restringe la eficacia del tratamiento quimioterápico. Esto explica probablemente porqué tumores primarios osteoblásticos con algún foco de tejido condroblástico presentan metástasis de tipo condroblástico. En nuestra serie en tres casos de metástasis condroblásticas los primarios eran osteoblásticos con focos condroblásticos.

Tabla.I. Relación entre subtipo histológico del tumor primario y el subtipo de las metástasis pulmonares en las diferentes toracotomías.

Tumor Primario	Metástasis
Osteoblástico	Nódulo necrótico
Mixto pred. cond.	Mixta pred. cond. Osteoblástica Condroblástica
Fibroblástico	Mixta pred. cond. Mixta pred. cond.
Mixto pred. osteob.	Condroblástica
Osteoblástico	Osteoblástica
Osteoblástico	Osteoblástica
Osteoblástico	Osteoblástica Osteoblástica
Osteoblástico	Mixta pred. osteob.
Osteoblástico	Osteoblástica
Osteoblástico	Telangiectásica Telangiectásica Nódulo necrótico Osteoblástica Osteoblástica
Mixto pred. cond.	Mixta pred. osteob.
Mixto pred. osteob.	Mixta áreas anaplásicas Mixta pred. cond.
Osteoblástico	Telangiectásica
Mixto pred. osteob.	Osteoblástica
Osteoblástico	Osteoblástica
Mixto pred. cond.	Condroblástica
Osteoblástico	Osteoblástica
Osteoblástico	Mixta pred. cond.
Osteoblástico	Osteoblástica
Osteoblástico	Osteoblástica Mixta fibroblástica Osteoblástica Fibroblástica

pred. cond.: predominio condroblástico; pred. osteob.: predominio osteoblástico;

Asímismo, en dos pacientes con metástasis de subtipo telangiectásico, los tumores primarios eran de subtipo osteoblástico (tabla I).

El grado de necrosis del tumor primario ha sido citado en numerosas ocasiones como factor pronóstico (6,22) y aunque hemos observado diferencias en cuanto a la supervivencia cuando la necrosis es mayor o menor del 90%, estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. Tampoco hemos observado diferencias cuando valoramos el tamaño del tumor primario.

La curva de supervivencia presenta una estabilización a partir de los 40 meses. Este dato coincide con otros trabajos que describen una estabilización de la curva de supervivencia a partir de los 4 años de seguimiento (5). Aunque pueden aparecer metástasis pulmonares tardías, la mayoría de los pacientes que sobreviven sin recurrencia tras 3 ó 4 años de seguimiento tienen una mayor probabilidad de supervivencia (5).

El uso de una segunda línea de quimioterapia en las recidivas sistémicas de osteosarcoma es controvertido. Aunque algunos autores no han encontrado beneficios en cuanto a supervivencia global en estos pacientes (24), un trabajo reciente de Saeter et al. (8) demuestra que el tratamiento de las recidivas sistémicas con una segunda línea de quimioterapia con metotrexate a altas dosis, bleomicina/cisplatino/doxorubicina o ifosfamida/etopóxido/carboplatino puede tener un impacto significativo en la supervivencia global de estos pacientes.

CONCLUSIONES

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares es un tratamiento adecuado y se debe realizar siempre que sea posible. El tamaño de las metástasis pulmonares se comporta como factor pronóstico independiente. En nuestro estudio los hombres presentan metástasis pulmonares antes que las mujeres, pero este hecho no es significativo en el estudio multivariante. No existen diferencias entre sexos en la supervivencia global. El subtipo histológico condroblástico presenta menor tasa de necrosis que el osteoblástico, probablemente debido a su peor vascularización, que dificulta la eficacia del tratamiento quimioterápico. La mediana de supervivencia del tipo osteoblástico es mayor que los no osteoblásticos.

RESUMEN

Realizamos un estudio retrospectivo clínico y morfológico de pacientes con metástasis pulmonares de osteosarcoma que fueron tratados con cirugía, para determinar factores pronósticos.

Nuestra serie está constituida por 20 pacientes diagnosticados de metástasis pulmonares de

osteosarcoma, que fueron tratadas con cirugía. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes y el estudio morfológico retrospectivo se realizó utilizando técnicas habituales de histopatología.

La mediana de seguimiento desde el diagnóstico del tumor primario ha sido de 35,5 meses (rango 7-91) y la mediana de supervivencia fue de 41 meses (rango 9-73). Los pacientes con metástasis pulmonares mayores de 1 cm tuvieron un peor pronóstico que cuando éstas fueron menores de 1 cm, siendo las diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis univariante ($p < 0,019$) como multivariante ($p < 0,012$). Los varones presentaron metástasis pulmonares antes que las mujeres siendo las diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariante ($p < 0,03$).

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares es un tratamiento adecuado. El tamaño de las metástasis pulmonares se comporta como factor pronóstico independiente. No existen diferencias entre sexos en la supervivencia global.

Palabras clave: Osteosarcoma. Metástasis pulmonares. Factores pronósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma: a study of six hundred cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1967; 49:101-10.
2. Marcove RC, Miké V, Hajek JV, et al. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one: a review of the hundred forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1970; 52:411-23.
3. Gehan EA, Sutow WW, Uribe-Botero G, Romsdahl M, Smith TL. Osteosarcoma: the M.D. Anderson experience, 1950-1974. In: Terry WD, Windhorst D, eds. *Immunotherapy of cancer: present status of trials in man*. New York: Raven Press, 1978:271-82.
4. Goorin AM, Schuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from multiinstitutional osteosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991;9:600-5.
5. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-6.
6. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, et al. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 1992; 69:698-708.
7. Putnam JB Jr, Roth JA, Wesley MN, Johnston MR.

- Rosenberg SA. Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: Analysis of prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:516-523.
8. Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 1995; 75:1084-1093.
9. Rosen G.: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma, in Enneking WF (de): *Limb salvage in musculoskeletal oncology*. New York, Churchill Livingstone, 1987:260-68.
10. Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49:1221-1230.
11. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101:14-18.
12. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation in osteosarcoma induced by chemotherapy. *Cancer* 1985; 56:1515-1521.
13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481.
14. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data*. New York: John Wiley and Sons, 1980:79.
15. Cox D. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Series B* 1972; 34:187.
16. Roth J, Putnam J, Wesley M, Rosenberg S. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55: 1361-1366.
17. Saltzman D, Snyder Ch, Ferrell K, Thompson R, Leonard A. Aggressive metastasectomy for pulmonary sarcomatous metastases: a follow-up study. *Am J Surg* 1993; 166: 543-547.
18. Telander RL, Pairolero PC, Pritchard DJ. Resection of pulmonary metastatic osteogenic sarcoma in children. *Surgery* 1978; 84: 335-341.
19. Ishisara T, Kikuchi K, Ikeda T. Metastatic diseases biologic factors and modes of treatment. *Chest* 1973; 63: 227-232.
20. Pastorini U, Valente M, Gasparini M. Lung resection as salvage treatment for metastatic osteosarcoma. *Tumori* 1988; 74: 201-6.
21. Pastorini U, Gasparini M, Azzarelli A, Tavecchio L, Ravasi G. Salvage surgery for childhood osteosarcoma. In: Bennet Humphrey G, Scraffordt Koops H, Molenaar WM, Postma A., editors. *Osteosarcoma in children and young adults: new developments and controversies*. Boston/Dordrecht/

- London: Kluwer Academic Publishers. 1993;251-60.
22. Pettrilli AS, Gentil FC, Epelman S, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 1991; 68: 733-737.
 23. Bentzen SM, Poulsen HS, Kaae S, et al. Prognostic factors in osteosarcomas: a regression analysis. *Cancer* 1988; 62: 194-202.
 24. Winkler K, Garbe T, Bieling P, Bielack S. COSS experience in treatment results of synchronous and metachronous metastases in osteosarcoma. *Osteosarcoma and adult soft tissue sarcomas: present trends. Aviano*, 1991:32.

