

Clinical & Translational Oncology

Official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies

Guides and Consensus in Oncology

OSTEOSARCOMA DEL ADULTO Guía de buena práctica clínica

Andrés Redondo, Alejandro Braña, Silvia Bagué, Antonio López Pousa,
Xavier García del Muro, Daniel Bernabeu, Eduardo Ortiz, Ricardo Cubedo,
Claudia Valverde, Josefina Cruz, Virginia Martínez, Andrés Varela,
Rosa Domínguez, Ignasi Barber, José A. López-Martín
y Javier Martín

GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS (GEIS)



ISSN: 1889-0261

Official publication of:

aseica
Asociación Española
de Investigación sobre el Cáncer

SEHOP
Sociedad Española de Hematología
y Oncología Pediátricas

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

SEOQ
Sociedad Española
de Oncología Quirúrgica

SEOR
Sociedad Española
de Oncología Radioterápica

La edición de este número ha sido posible
gracias a la financiación de Takeda

OSTEOSARCOMA DEL ADULTO

GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Andrés Redondo, Alejandro Braña, Silvia Bagué, Antonio López Pousa,
Xavier García del Muro, Daniel Bernabeu, Eduardo Ortiz, Ricardo Cubedo,
Claudia Valverde, Josefina Cruz, Virginia Martínez, Andrés Varela,
Rosa Domínguez, Ignasi Barber, José A. López-Martín
y Javier Martín

Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)

SUMARIO

Introducción	1
Diagnóstico y seguimiento	1
Tratamiento del osteosarcoma localizado	6
Tratamiento de la enfermedad diseminada	12
Osteosarcoma secundario	15
Bibliografía	17

Autores

Andrés Redondo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Alejandro Braña

Servicio de Traumatología. Hospita Central de Asturias. Oviedo, Asturias.

Silvia Bagué

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sant Pau. Barcelona.

Antonio López Pousa

Servicio de Oncología Médica. Hospital Sant Pau. Barcelona.

Xavier García del Muro

Servicio de Oncología Médica. Instituto Catalán de Oncología, Bellvitge, Barcelona.

Daniel Bernabeu

Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Eduardo Ortiz

Servicio de Traumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Ricardo Cubedo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

Claudia Valverde

Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Josefina Cruz

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Virginia Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Andrés Varela

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

Rosa Domínguez

Servicio de Radiología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Ignasi Barber

Servicio de Radiología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

José A. López-Martín

Servicio de Oncología Médica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Javier Martín

Servicio de Oncología Médica. Hospital Son Espasses. Palma de Mallorca.

OSTEOSARCOMA DEL ADULTO. Guía de buena práctica clínica

Andrés Redondo, Alejandro Braña, Silvia Bagué, Antonio López Pousa, Xavier García del Muro, Daniel Bernabeu, Eduardo Ortiz, Ricardo Cubedo, Claudia Valverde, Josefina Cruz, Virginia Martínez, Andrés Varela, Rosa Domínguez, Ignasi Barber, Jose A. López-Martín y Javier Martín

Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)

Introducción

El osteosarcoma es un tumor raro que ocurre predominantemente en adolescentes y en adultos jóvenes, aunque también tiene un segundo pico de incidencia en edades tardías. El programa de Seguimiento, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del *National Cancer Institute* de los EE.UU. estima una incidencia anual de 4,4 casos por millón de habitantes en la población de edades comprendidas entre los 0 a 24 años [1]. La población comprendida en ese rango de edad estimada en España a julio 2011 es de aproximadamente 11,7 millones de personas. Si la tasa de incidencia de los EE.UU fuera aplicable a nuestro medio, el número de nuevos casos sería de poco más de 50 pacientes menores a 25 años al año.

En la mayoría de los casos no existen causas conocidas. Sin embargo, en ocasiones algunos factores de riesgo juegan un papel importante en su desarrollo, como la irradiación previa o la enfermedad de Paget, denominándose en estos casos osteosarcomas secundarios. Las enfermedades hereditarias que se detallan en la tabla 1 también se asocian con un mayor riesgo de padecer osteosarcoma comparado con la población general.

La mayoría de los osteosarcomas son de alto grado y requieren un tratamiento multimodal, que incluya quimioterapia y cirugía. El osteosarcoma de bajo grado no precisa quimioterapia, mientras que la indicación de ésta es controvertida en el osteosarcoma periostal (considerado de grado intermedio). Las recomendaciones que se van a realizar en esta guía clínica van dirigidas principalmente al diagnóstico y tratamiento del osteosarcoma convencional de alto grado.

Sin quimioterapia, menos del 20% de los pacientes con un osteosarcoma de alto grado resecable tendrían una supervivencia libre de enfermedad (SLE) prolongada. La evolución en el conocimiento de la biología de la enfermedad y en el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y materia-

les protésicos ha permitido que el objetivo del tratamiento quirúrgico sea la preservación de la extremidad. La administración adicional de un tratamiento con quimioterapia consiguió incrementar sustancialmente la supervivencia, y con la mejora de la eficacia de los regímenes quimioterapéuticos, la supervivencia global (SG) a 5 años se incrementó de un 40% (1975) al 67% (2002), lo que supone una reducción del riesgo de muerte de más del 50% [2].

Los supervivientes necesitan un seguimiento específico, tanto para descartar recidivas locales y a distancia, como para realizar una evaluación de las posibles secuelas del tratamiento, debido a que los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos pueden persistir durante tiempo prolongado, o incluso desarrollarse años después de la finalización del tratamiento.

Por todo lo anterior, y como se enfatizará en la presente guía clínica, esta enfermedad debería ser tratada en centros de referencia que cuenten con equipos multidisciplinares experimentados.

Las recomendaciones sobre el diagnóstico, evaluación de respuesta, tratamiento y seguimiento que se realizan en esta guía clínica van acompañadas de unos niveles de evidencia y grados de recomendación (referenciados entre paréntesis), según la clasificación realizada por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), descrita en la tabla 2.

Diagnóstico y seguimiento

Diagnóstico inicial. Técnicas de imagen y patológicas

Estudio radiológico del tumor primario

La mayoría de estudios y ensayos sobre osteosarcoma incluyen las siguientes modalidades de imagen para la estadificación:

Radiología simple

La radiografía simple, con al menos dos proyecciones ortogonales, es la primera prueba diagnóstica de imagen en casi todos los casos. Permite definir fiablemente la afec-

A. Redondo (✉)
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: aredondo@gmail.com

Tabla 1 Enfermedades hereditarias que incrementan el riesgo de osteosarcoma

Síndrome	Cromosoma	Gen	Función
Bloom	15q26.1	BLM (RecQL3)	DNA helicasa
Anemia Diamond-Blackfan		Proteínas ribosomales	Producción ribosomas
Li-Fraumeni	17p13.1	P53	Respuesta a daño DNA
Enfermedad de Paget	18q21-qa22	LOH18CR1	Vía IL-1/TNF;
	5q31		Vía RANK
	5q35-qter		
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 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación según la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)**Niveles de evidencia**

- I Evidencia obtenida de un metaanálisis de múltiples estudios, bien diseñados y controlados. Ensayos aleatorizados con baja incidencia de falsos positivos y negativos
- II Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado. Ensayos aleatorizados con alta incidencia de falsos positivos y/o negativos
- III Evidencia obtenida de estudios quasi-experimentales bien diseñados, como no aleatorizados, cohortes, casos-controles, un único grupo controlado, etc
- IV Evidencia obtenida de estudios no experimentales bien diseñados tales como estudios comparativos, descriptivos y de casos
- V Evidencia obtenida de casos y ejemplos clínicos

Grados de recomendación

- A Hay una evidencia tipo I o hallazgos consistentes de múltiples estudios con evidencia II, III o IV
- B Hay evidencia tipo II, III o IV y los hallazgos son generalmente consistentes
- C Hay evidencia tipo II, III o IV y los hallazgos son generalmente inconsistentes
- D Hay escasa o no sistemática evidencia empírica

tación ósea, aunque su precisión es menor en la evaluación de las partes blandas (II, B).

El osteosarcoma convencional representa el 75% de todas las variedades. Se puede presentar bajo tres patrones radiográficos: esclerótico (25%), lítico (25%) y mixto (50%). La reacción perióstica es visible en el 80% de los casos, siendo típicos, aunque no patognomónicos, el triángulo de Codman y la reacción en «*sol naciente*». Dos tercios de los casos se localizan en torno a la rodilla [3].

Los osteosarcomas yuxtacorticales son sólo el 8-10% del total. La forma parostal es la predominante, con una imagen típica de hueso neoformado en la cortical posterior de la metáfisis distal del fémur.

Resonancia magnética

La detección en la radiografía simple de una lesión ósea sospechosa debe ir seguida de una resonancia magnética (RM) correctamente realizada. Ésta es la técnica de elección para la estadificación local del tumor (III, B). El estudio debe incluir la totalidad del hueso afecto y el adyacente a la articulación vecina al tumor, con el fin de detectar metástasis satélites (o *skip* metástasis) (IV, C). Las secuencias utilizables varían según los centros, pero

deberían incluir SE-T1 y STIR en al menos dos planos [4]. La administración intravenosa de contraste paramagnético (gadolinio), con secuencias SE-T1 Fat-Sat pre y postgadolinio, es recomendable para definir mejor los márgenes de afectación y para orientar la zona susceptible de biopsia, con el fin de evitar potenciales áreas de necrosis o que puedan simular bajo grado (IV, C).

El espacio intramedular se considera un compartimento, por lo que la rotura cortical implica la extensión extracompartimental. La afectación intramedular se valora de forma más fiable con SE-T1. Se acepta como margen de seguridad 1 cm de tejido con T1 normal, pero son preferibles 2-3 cm cuando la técnica quirúrgica lo permita (IV, C).

*Estudios de imagen para la estadificación***Radiografía simple de tórax**

Aunque sigue siendo utilizada tanto en una primera aproximación diagnóstica al pulmón como para el estudio preoperatorio de rutina, su empleo está en cuestión por el solapamiento con la tomografía computarizada (TC) torácica, así como por su dudosa indicación prea-

nestésica en pacientes jóvenes (IV, C). No obstante, si el seguimiento pulmonar se va a realizar con radiografía simple, es recomendable disponer de una imagen basal con la misma técnica.

Tomografía computarizada torácica con contraste

La TC es superior a la radiografía simple y a la RM en la detección de nódulos pulmonares. Los nódulos menores de 5 mm no son específicos de malignidad (IV, C). Hasta la fecha, no hay evidencia sólida que sugiera que la tomografía por emisión de positrones (PET) o la PET-TC sean más eficaces en la estadificación pulmonar [5].

Gammagrafía ósea

La gammagrafía con ^{99}Tc es la mejor técnica de imagen para el rastreo de las metástasis esqueléticas, que pueden presentarse hasta en un 10-20% de los osteosarcomas al diagnóstico (III, C) [6]. La adición del SPECT puede aumentar su sensibilidad. La principal limitación es una pérdida de especificidad con una tasa elevada de falsos positivos.

Tomografía por emisión de positrones

Existe una incipiente pero congruente evidencia a favor de la sustitución de la gammagrafía ósea por la PET, con similar o ligeramente mejor sensibilidad respecto a las lesiones esqueléticas [7], pero con la ventaja de su capacidad para detectar metástasis ganglionares y en partes blandas (IV, C). Estas dos últimas localizaciones, aunque raras en el osteosarcoma, pueden existir y requerir exploraciones adicionales de mejor resolución espacial (RM, ecografía o TC), así como biopsias dirigidas [8]. El fundamento de la PET-TC es similar al de la PET, salvo en lo relativo a la resolución espacial que aporta la TC.

Con estos datos, y pese a su empleo cada vez más frecuente, no se aconseja su utilización generalizada en la estadificación inicial, quedando únicamente como una alternativa a la gammagrafía ósea.

Otros estudios de imagen

Aunque pueden justificarse en casos concretos, otras técnicas carecen de evidencia para apoyar su uso sistemático en el diagnóstico primario o en la estadificación (IV, D).

La TC local del tumor sólo debería realizarse si existen dudas en la RM o en la radiografía simple sobre la presencia de matriz calcificada, reacción perióstica o destrucción cortical, de cuya resolución dependa una mejor orientación diagnóstica o quirúrgica (IV, C).

Respecto a la TC o ecografía abdominales, la incidencia de afectación ganglionar o visceral en el osteosar-

coma es suficientemente baja como para desaconsejar su indicación sistemática.

La gammagrafía con ^{201}Tl carece de evidencia sólida que demuestre ventaja alguna en el estudio de estadificación. Tampoco es recomendable para la determinación de la necrosis tras neoadyuvancia (IV, D).

La gammagrafía con ^{99}Tc -DMA (ácido dimercapto-succínico) podría ser ventajosa en la detección precoz de las metástasis pulmonares. Algunos autores describen una sensibilidad similar a la de la TC, pero con mejor especificidad [9]. Aun así, no existe todavía evidencia para su recomendación sistemática.

La RM STIR/difusión con antenas de cuerpo completo permite adquirir imágenes coronales de todo el organismo en un tiempo razonable. Los estudios realizados no ofrecen, sin embargo, una evidencia clara a favor de su inclusión rutinaria, con resultados similares o inferiores a los de la gammagrafía con ^{99}Tc en la detección de metástasis óseas.

Pruebas de laboratorio

La lactato deshidrogenasa (LDH) se eleva en un 30% de los casos y se correlaciona con un peor pronóstico. La fosfatasa alcalina (FA) se encuentra incrementada hasta en un 40% de los pacientes con osteosarcoma. Es recomendable realizar estas determinaciones, así como un hemograma, bioquímica hepato-renal e ionograma (incluido magnesio), tanto en el momento del diagnóstico, como durante el tratamiento sistémico y el seguimiento posterior (III, B).

En aquellos pacientes que van a recibir quimioterapia en edad fértil y tengan deseos reproductivos, se puede plantear la conservación de semen o la criopreservación de óvulos, dentro de las posibilidades que tenga cada centro hospitalario [10]. Previamente a ésta se debe realizar una serología completa para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de las hepatitis B y C (VHB, VHC) y la sífilis.

Obtención de la muestra patológica inicial

Para establecer el diagnóstico de cualquier tumor óseo, el patólogo debe conocer los datos clínicos y radiológicos del caso. Éstos incluirán, como mínimo, la edad del paciente, la localización del tumor en el hueso y el diagnóstico diferencial radiológico.

Biopsia cerrada (percutánea o por punción)

La biopsia cerrada dirigida por técnicas de imagen es la técnica recomendada en la mayoría de los casos (IV, C). Permite identificar el tipo y el grado histológico del tumor, y presenta algunas ventajas respecto a la biopsia abierta, como son: menor morbilidad (inferior al 2%), posibilidad

de realización ambulatoria con anestesia local y selección precisa de la zona biopsiable del tumor. No obstante, también cuenta con algunos inconvenientes, como el riesgo de contaminación tumoral de los tejidos en el trayecto de la aguja y el escaso material que se obtiene.

La valoración radiológica previa a la biopsia es importante a fin de obtener suficiente número de muestras de las distintas partes del tumor, puesto que el osteosarcoma, como otros tumores óseos, puede exhibir una mezcla de tejidos que dificulta la interpretación diagnóstica.

Debe conocerse y respetarse la anatomía compartimental del lugar en el que asiente el tumor, con el fin de evitar la diseminación extracompartimental y facilitar la cirugía preservadora del miembro. Por ello, conviene planificar la vía de acceso conjuntamente con el cirujano, ya que el trayecto del trocar de biopsia ha de ser extirpado en bloque con el tumor. Si se prevé el retraso de la cirugía por la administración de tratamiento neoadyuvante, algo habitual en el osteosarcoma, es recomendable marcar el punto de biopsia con un tatuaje de tinta.

Se recomienda trasladar la muestra en fresco al laboratorio en menos de media hora y, siempre y cuando no interfiera en el diagnóstico, congelar parte de ella con el fin de conservar tejido tumoral en biobancos para posibles estudios traslacionales.

Biopsia abierta (quirúrgica o incisional)

Sigue practicándose en algunos centros, pero rara vez se justifica su elección frente a la percutánea. Las consideraciones respecto a la vía de abordaje, la coordinación con el resto de miembros del equipo, y el respeto a la anatomía compartimental son las mismas que las ya señaladas.

Es particularmente importante evitar las biopsias escisionales, las incisiones transversales en los miembros y la formación de hematomas.

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

Aunque algunos autores refieren un buen rendimiento diagnóstico con la PAAF, la carencia de material osteoide en este tipo de muestras es su principal limitación y hace que no sea adecuada para el diagnóstico inicial [11]. Con la evidencia disponible, la recomendación más extendida es utilizar la PAAF sólo para el diagnóstico de las recidivas. En estas situaciones, y según la experiencia del grupo multidisciplinario, es aceptable iniciar la aproximación diagnóstica con PAAF, utilizando la biopsia con aguja si el resultado es insuficiente o contradictorio (IV, C).

Estudio de la muestra patológica inicial (biopsia)

El osteosarcoma se trata, por definición, de un tumor en el que las células tumorales malignas producen osteoide o

hueso inmaduro. El factor crítico para decidir la malignidad del osteoide es el grado de anaplasia de los osteoblastos que lo rodean. Para diagnosticar un tumor como osteosarcoma, debe evidenciarse cómo la matriz osteoide es producida directamente por las células sarcomatosas [11].

El osteosarcoma convencional constituye el 80-90% de los osteosarcomas y es un tumor maligno de alto grado. Los subtipos más frecuentes son el osteoblástico, el condroblástico y el fibroblástico. A pesar de que el componente tisular predominante puede ser cartílago o tejido fibroso, cualquier sarcoma que afecta al hueso debe ser considerado osteosarcoma mientras no se demuestre lo contrario [12].

Otros tipos de osteosarcoma de alto grado son el telangiectásico, el de célula pequeña y el superficial de alto grado. Las únicas variedades de osteosarcoma que se pueden considerar de bajo grado son el central de bajo grado y el parostal, ambos constituidos por un estroma fibroblástico de bajo grado con hueso entrelazado; el diagnóstico diferencial entre ambos debe establecerse en base a la localización del tumor. El osteosarcoma periostal se considera un osteosarcoma condroblástico de grado intermedio.

En el informe patológico de la biopsia debe figurar siempre el tipo y el grado histológico del tumor (aunque este último habitualmente está implícito en el tipo histológico), según la clasificación de la OMS [13].

Evaluación radiográfica y patológica tras el tratamiento neoadyuvante

Valoración radiográfica de la respuesta

Aunque la respuesta histológica sigue siendo el principal factor pronóstico en el osteosarcoma con enfermedad localizada, el reto actual para las técnicas de imagen es el de definir nuevos criterios de respuesta terapéutica que permitan identificar otros factores con valor pronóstico. A continuación, se resume la evidencia existente respecto a una variedad de pruebas de imagen.

Radiografía simple

Aunque se han descrito como signos de buena respuesta al tratamiento la reducción de volumen, la osificación en el tumor residual y en las partes blandas, así como el engrosamiento de la reacción perióstica, todos ellos son hallazgos muy variables y sin buena correlación con la respuesta histológica.

Ecografía

Su alcance se limita a la valoración de las partes blandas tumorales y peritumorales. Es de escasa utilidad en la valoración de la respuesta a la quimioterapia.

Tomografía computarizada

No está indicada para la valoración de la respuesta local al tratamiento quimioterápico.

Resonancia magnética

Es la prueba que se realiza habitualmente tras finalizar la quimioterapia neoadyuvante, previamente al tratamiento quirúrgico. El protocolo de estudio ha de ser igual al realizado en el momento del diagnóstico y estadificación. Ha de incluir secuencias potenciadas en T1 y T2 (STIR), incluyendo las articulaciones proximal y distal a la zona ósea afecta. Los cambios en la intensidad de señal del tumor después del tratamiento resultan insuficientes para cuantificar el tumor residual viable. La valoración del realce tardío tras la administración de contraste resulta también insuficiente, no pudiendo diferenciar entre el tumor residual viable y el tejido de granulación secundario a la necrosis tumoral [14].

Igual que en el estudio inicial, es recomendable obtener un estudio dinámico tras la administración de contraste, ya que puede ayudar a detectar zonas de tumor viable (con áreas de intenso realce precoz) y zonas de necrosis y fibrosis (avasculares). Las curvas de intensidad de señal permiten cuantificar la intensidad, pico máximo y la pendiente del realce [15]. Sin embargo, no está operativamente definido el punto de corte en la respuesta por disminución de la intensidad de captación en el tiempo. Las secuencias de difusión con el cálculo del coeficiente aparente de difusión son todavía experimentales en cuanto a la valoración de respuesta, al carecer de validación prospectiva.

Tomografía por emisión de positrones

Actualmente, se ha incluido la PET, con o sin fusión de imagen con TC, en la valoración por imagen de la respuesta a la quimioterapia. La valoración de índices semicuantitativos de actividad, como el *Standarsized Uptake Value* (SUV), en el momento del diagnóstico y tras finalizar el tratamiento, permitiría cuantificar el grado de respuesta, aunque su utilización está aún poco extendida [16].

En suma,

- No son aceptables las valoraciones de respuesta basadas en radiografía simple, ecografía, TC o gammagrafía. En la mayoría de los casos, todas estas pruebas son innecesarias, aunque podría justificarse su uso en casos concretos (IV, C).
- La RM con estudio dinámico es el estudio de elección para la valoración de respuesta a la quimioterapia del osteosarcoma (IV, B). Su realización con técnicas parejas, antes y después del tratamiento,

está indicada en la práctica totalidad de los pacientes con un osteosarcoma localizado candidatos a una resección quirúrgica (III, B).

- La RM con secuencia de difusión y la PET para la evaluación de respuesta se consideran experimentales en el momento actual, pero pueden ser útiles en algunos casos (IV, C).

Valoración de la pieza quirúrgica (respuesta patológica)

Aunque existen diversos factores pronósticos para el osteosarcoma (edad, sexo, localización, tamaño del tumor, estadio, etc), la evidencia histológica de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, definida como una necrosis superior al 90%, sigue siendo el indicador de supervivencia más sensible (III, B) [17].

Para el estudio de las piezas de resección y amputación se recomienda revisar los estudios de imagen post-tratamiento neoadyuvante y pre-cirugía; principalmente la resonancia magnética, la cual proporciona información acerca del eje que contiene mayor volumen tumoral. Se escoge una sección entera y representativa del tumor y se incluye en su totalidad en bloques de parafina debidamente identificados (*mapeo histológico*).

La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se hace constar en términos de porcentaje de necrosis tumoral sobre la extensión tumoral total [18]. Deben valorarse sólo las secciones que contienen tejido tumoral, ya sea viable o necrótico. La necrosis corresponde a la ausencia de células neoplásicas con persistencia de la matriz osteoide intacta, o bien a zonas donde el tumor es sustituido por tejido de granulación, fibrosis y células inflamatorias. Las células aisladas con pleomorfismo marcado y vacuolización citoplasmática deben considerarse como células viables y no como cambios degenerativos [19].

El informe patológico de la resección quirúrgica, además del tipo y grado histológico del tumor, debe reseñar la localización y el tamaño (en tres dimensiones, en cm), la extensión compartimental, la existencia de posibles lesiones satélite, los márgenes de resección (distancia al más próximo en mm, y existencia o no de barreras anatómicas como límite de bordes próximos) y la valoración del efecto del tratamiento neoadyuvante (porcentaje de necrosis mayor o menor del 90%) [20].

Seguimiento

No existen estudios de calidad que permitan evaluar unas técnicas de seguimiento frente a otras. El diagnóstico precoz de las recaídas locales y de las metástasis pulmonares puede tener un impacto significativo en la supervivencia de los enfermos. Por ello, el seguimiento debe ser más estrecho en los primeros 2-3 años tras finalizar el tratamiento, y posteriormente podrán ampliarse los plazos, adecuándolos al pronóstico de cada caso.

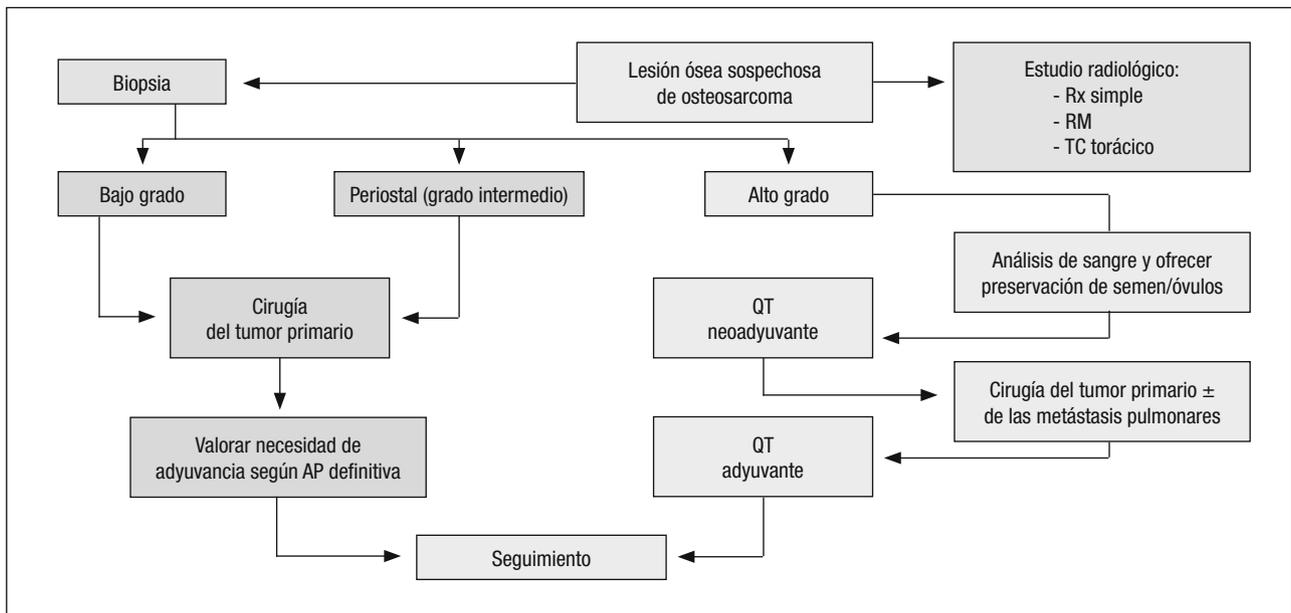


Fig. 1 Algoritmo del diagnóstico y tratamiento inicial del osteosarcoma

AP: anatomía patológica; QT: quimioterapia; RM: resonancia magnética; Rx: radiografía; TC: tomografía computerizada.

La mayoría de los centros especializados realiza durante los dos primeros años una valoración del enfermo cada dos o tres meses, incluyéndose en cada visita al menos una exploración física y una imagen radiológica del tórax. En el tercer y cuarto año la evaluación suele realizarse cada 3-4 meses y posteriormente cada 6-12 meses. Dado que pueden producirse metástasis tardías, más allá de 10 años desde el diagnóstico, no existe un consenso sobre cuándo deberían finalizarse las revisiones. Se considera aceptable que la valoración del tórax se realice tanto con radiografía simple como con TC, con la periodicidad descrita previamente (IV, C).

La evaluación radiológica de la localización del tumor primario se realiza aproximadamente cada 4 meses durante los primeros 4 años y posteriormente cada 6-12 meses. Habitualmente se solicita una radiografía simple o una RM, pero en ciertos casos, en los que los artefactos mecánicos distorsionen la imagen, la PET-TC o la ecografía podrían complementar la evaluación (IV, C).

El uso de la gammagrafía ósea en el seguimiento no es rutinario y solo se recomienda para descartar la recidiva ósea ante la existencia de síntomas o signos de sospecha (IV, C).

Dada la alta sensibilidad de la PET para detectar la afectación ganglionar y a distancia, se podría considerar su utilización durante el seguimiento, cuando exista una sospecha de recidiva. También puede ser de utilidad cuando se detecte una recaída pulmonar subsidiaria de cirugía, con el objetivo de descartar enfermedad extrapulmonar (IV, C).

En la enfermedad diseminada el seguimiento sería similar al de la enfermedad localizada, recomendándose en este caso realizar preferentemente TC pulmonar (en

lugar de Rx) en cada visita, y gammagrafía ósea si hubiera metástasis a ese nivel (IV, C).

Hay que tener en cuenta que los pacientes que sobreviven a un osteosarcoma pueden tener secuelas de la quimioterapia recibida, y así presentan un mayor riesgo para sufrir patologías cardíacas, renales, auditivas, reproductivas y segundas neoplasias.

Tratamiento del osteosarcoma localizado

La cirugía y la quimioterapia constituyen la piedra angular del tratamiento del osteosarcoma de alto grado localizado (I, A). La radioterapia tan solo tendrá un papel cuando el tumor primario sea irreseccable (IV, C).

Como ya se explicó, en el osteosarcoma de bajo grado no estará indicada la quimioterapia y se tratará exclusivamente con cirugía (III, A). En el osteosarcoma periostal la indicación de quimioterapia es controvertida, de manera que la decisión se individualizará en cada caso tras la completarse la resección quirúrgica. En una serie de 33 pacientes con osteosarcoma periostal del Instituto Rizzoli no se observó ningún beneficio en SG con la quimioterapia adyuvante (IV, C) [21].

Todo el proceso diagnóstico y terapéutico del paciente con osteosarcoma, que se resume en un algoritmo en la figura 1, debe ser realizado por un equipo multidisciplinario formado por los siguientes especialistas:

- 1) Equipo básico:
 - Oncología médica.
 - Cirugía ortopédica oncológica.

- Anatomía patológica especializada.
- Radiología ortopédica especializada.
- Cirugía torácica.

2) A ellos podrán añadirse, según las circunstancias de cada caso otras especialidades: cirugía vascular, cirugía plástica, oncología radioterápica, radiología intervencionista, rehabilitación, psiquiatría, psicología, trabajadores sociales, etc.

Como ya se comentó previamente, los pacientes diagnosticados de un osteosarcoma deberían ser remitidos a los centros de referencia, ya que sólo allí se podrán realizar estos tratamientos en las condiciones de calidad y eficacia que actualmente deben ser exigibles [22].

Tratamiento sistémico de la enfermedad localizada

El osteosarcoma es considerado una enfermedad sistémica. Desde el momento del diagnóstico hay una elevada probabilidad de existencia de metástasis subclínicas, y en ausencia de tratamiento sistémico, suele producirse una rápida diseminación.

En los años 80 se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados que confirmaron el importante beneficio que aportaba la poliquimioterapia adyuvante en la supervivencia de enfermos con osteosarcoma [23]. Con la quimioterapia adyuvante la SG a 5 años pasó de menos de un 20% hasta aproximadamente un 60%, por lo que desde entonces se considera parte indiscutible del tratamiento (I, A).

En un posterior ensayo fase III, que comparó la administración de poliquimioterapia postoperatoria frente al tratamiento combinado neoadyuvante y adyuvante, no se observaron diferencias significativas en la SLE ni en el porcentaje de cirugía conservadora entre ambas modalidades de tratamiento sistémico [24]. Por tanto, aunque suele recomendarse iniciar la quimioterapia antes de la cirugía no se ha demostrado que el tratamiento neoadyuvante sea superior al postoperatorio, y ambas opciones se consideran válidas (II, B). Sin embargo, el tratamiento neoadyuvante tiene una importante ventaja, al permitir un test in vivo de la sensibilidad a la quimioterapia administrada, siendo ésta un factor pronóstico reconocido.

Tiempos entre tratamiento sistémico y cirugía

Los tiempos que transcurren hasta el inicio de la quimioterapia neoadyuvante, entre la quimioterapia y la cirugía, y entre la cirugía y el reinicio de la quimioterapia han de ser lo más cortos posibles:

- El tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la cirugía no debería ser superior a 4 semanas, y entre la cirugía y la quimioterapia debería ser menor de tres semanas.

- Los retrasos superiores a estos plazos podrían tener un impacto en la SLE y en la SG (III, C) [25].

Esquema de quimioterapia

Una de las cuestiones que sigue siendo controvertida en la actualidad es cuál debe ser el esquema de quimioterapia de elección en la neoadyuvancia y adyuvancia del osteosarcoma. Los fármacos considerados más activos son: cisplatino, adriamicina, metotrexato a dosis altas (HDMTX) e ifosfamida.

La mayoría de ensayos aleatorizados realizados en osteosarcoma se han llevado a cabo en niños y adultos jóvenes (hasta 30-35 años), por lo que disponemos de escasos datos en los adultos de mediana y avanzada edad. Los fármacos más consolidados en el tratamiento de los adultos son cisplatino y adriamicina. Hoy en día, la mayoría de expertos recomienda además la adición de HDMTX al tratamiento en los niños y adultos jóvenes.

Actualmente el papel del HDMTX sigue cuestionándose, sobre todo en adultos, ya que en la literatura no se ha conseguido demostrar en un ensayo fase III que mejore los resultados que obtiene el doblete cisplatino-adriamicina y además es un fármaco potencialmente tóxico. Dos ensayos aleatorizados fracasaron en este intento, si bien fueron estudios muy criticados por utilizar una intensidad y densidad de dosis de metotrexato inferior a la considerada óptima, así como por emplear en uno de ellos una menor intensidad de cisplatino y adriamicina en el brazo de HDMTX, y por obtener unos pobres resultados en SLE y SG en ambos brazos de tratamiento [26, 27]. Por tanto, el beneficio real de HDMTX es probable que no se haya podido demostrar en estos ensayos por la utilización de dosis insuficientes o esquemas de tratamiento subóptimos. Sin embargo, en diversos estudios que incluyen HDMTX se ha descrito una SLE y SG a 5 años superior al 60 y al 70% respectivamente, cifras que nunca se han conseguido en los estudios con dos fármacos [28]. Por esta razón, el esquema MAP (HDMTX, adriamicina y cisplatino) está considerado como el tratamiento estándar, al menos en niños y adultos jóvenes, y es el que se ha utilizado como brazo control en los principales ensayos aleatorizados diseñados en la última década (como INT 0133 o Euramos-1).

Con respecto a la dosis de metotrexato, aunque en un estudio aleatorizado no se encontraron diferencias entre las dosis intermedias y las dosis altas, una amplia serie del Instituto Rizzoli mostró que el grupo de enfermos que recibió HDMTX tuvo una mejor SLE que el de dosis intermedias [29]. Además, hay diversos estudios que indican una correlación entre el pico de concentración sanguínea de metotrexato y la respuesta al tratamiento y resultados a largo plazo. Por tanto, en el caso de utilizarse metotrexato en niños y adultos jóvenes debería pautarse a dosis altas, entre 10 y 12 g/m². A partir de 35 años, debería considerarse la reducción de dosis de metotrexato por motivos de seguridad.

Tabla 3 Esquema de quimioterapia MAP

Fármaco	Dosis	Semanas de tratamiento
Cisplatino	120 mg/m ² (60 mg/m ² /día 2 días) Alternativa: 100 mg/m ² × 1 día	Precirugía: 1 y 6 Cirugía: semana 11 Postcirugía: 12 y 17
Adriamicina	75 mg/m ² Esquema original: 37,5 mg/m ² /día × 2 días en infusión continua Alternativa: 25 mg/m ² /d × 3 días en bolo	Precirugía: 1 y 6 Cirugía: semana 11 Postcirugía: 12, 17, 22 y 26
Metotrexate	12 g/m ² (con un máximo de 20 g/ciclo, en 4 horas × 1 día)	Precirugía: 4, 5, 9 y 10 Cirugía: semana 11 Postcirugía: 15, 16, 20, 21, 24, 25, 28 y 29

Se ha indicado la dosis y la cronología de administración de cada fármaco que se empleó en el brazo control de los ensayos aleatorizados INT 0133 y Euramos-1, indicándose además alternativas en la posología de cisplatino y adriamicina que han sido utilizadas en otros ensayos. Como se ha explicado en el texto no hay un consenso sobre la mejor manera de administrar este esquema, por lo que pueden considerarse válidas algunas variaciones del mismo.

La adición de un cuarto fármaco citotóxico, como la ifosfamida, al tratamiento neoadyuvante, no ha demostrado ningún beneficio (II, B) [28].

Por tanto, con todas estas consideraciones los esquemas de quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante recomendados serían:

- En adultos jóvenes, hasta los 30-35 años: se recomienda la utilización del esquema MAP (HD-MTX, adriamicina y cisplatino), considerándose superior en eficacia a la combinación cisplatino-adriamicina (III, C). Las dosis recomendadas del esquema MAP se detallan en la tabla 3, aunque no existe un consenso total sobre la pauta de administración más adecuada de cada uno de los fármacos. Para tratar de evitar la potencial toxicidad de HDMTX es preceptivo seguir un exhaustivo protocolo (que se describe en el Anexo 1) y se recomienda que su administración se realice en centros con experiencia. Cuando se emplea el esquema MAP, la cirugía suele programarse para la semana 11.
- En adultos de mediana edad, a partir de 30-35 años: como primera opción se recomienda el esquema cisplatino-adriamicina (III, C), aunque para algunos pacientes seleccionados el esquema MAP podría también ser una opción válida (IV, C). En caso de utilizarse HDMTX hay que extremar las precauciones y considerar reducir la dosis. Actualmente se están investigando protocolos específicos con metotrexato para este grupo de edad. Las dosis del esquema cisplatino-adriamicina se describen en la tabla 4. Con este esquema habitualmente se administran tres ciclos antes de la cirugía y tres ciclos después, realizándose la cirugía en la semana 9 aproximadamente.
- En adultos de edad avanzada es necesario individualizar la decisión, ya que habitualmente no están en condiciones de recibir cisplatino-adriamicina, al menos a las dosis descritas.

Modificación del esquema de quimioterapia tras la cirugía

Durante años se ha intentado mejorar el pronóstico de los enfermos que presentan una pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (necrosis inferior al 90%) mediante la modificación del régimen de quimioterapia tras la cirugía.

Los primeros resultados de una serie del hospital Memorial Sloan-Kettering de Nueva York con el clásico esquema T-10, en el que se sustituía HDMTX por cisplatino en los malos respondedores, y los datos de un estudio del grupo italiano, en el que se añadía ifosfamida-etopósido, fueron prometedores [30, 31]. Sin embargo, en una actualización de la serie del Memorial y en otros estudios con el esquema T-10, los resultados de otra serie que utilizó ifosfamida-etopósido, así como datos indirectos de dos ensayos aleatorizados, no han mostrado ningún beneficio con la modificación del esquema de quimioterapia postcirugía en estos enfermos [32, 33]. Actualmente hay un gran ensayo fase III en marcha (Euramos-1) que terminará de responder a esta cuestión.

Por tanto, hasta la fecha no se ha demostrado de una forma definitiva el beneficio de modificar el esquema de quimioterapia tras la cirugía en los pacientes con pobre respuesta, y permanece como un tema controvertido (III, C).

Adición de mifamurtida tras la cirugía

La adición de mifamurtida al esquema MAP tras la cirugía mejora la SLE (67 vs 61%; $p = 0,08$) y la SG a 6 años (78 vs 70%; $p = 0,03$), según los resultados de un ensayo fase III en el que se incluyeron pacientes hasta una edad de 30 años. Estos resultados hacen recomendable la utilización de mifamurtida en los pacientes con osteosarcoma localizado de esta edad (II, B) [28].

Tabla 4 Esquema cisplatino-adriamicina

Fármaco	Dosis	Semanas de tratamiento
Cisplatino	100 mg/m ² × 1 día Alternativa: 120 mg/m ² (60 mg/m ² /día × 2 días)	Precirugía: 1, 4 y 7 Cirugía: semana 9 Postcirugía: 11, 14 y 17
Adriamicina	75 mg/m ² (25 mg/m ² /día × 3 días en bolo)	Precirugía: 1, 4 y 7 Cirugía: semana 9 Postcirugía: 11, 14 y 17

Este tratamiento tiene una duración de 36 semanas, y se administra a una dosis de 2 mg/m² dos veces por semana (con al menos tres días de diferencia) durante las primeras 12 semanas, seguido de una administración semanal otras 24 semanas.

Tratamiento quirúrgico del tumor primario

El tratamiento quirúrgico ha de ajustarse a las recomendaciones de la cirugía ortopédica oncológica, cuyos objetivos ordenados por importancia son: en primer lugar, intentar salvar la vida del paciente y, en segundo lugar, conseguir la mejor funcionalidad del miembro afectado, ya sea mediante la conservación del mismo o mediante la amputación. En caso de haber recibido tratamiento neoadyuvante, se debe re-estadificar al paciente al finalizar el mismo, y es con estas pruebas de imagen con las que se planifica el tipo de cirugía. La RM es la prueba de imagen complementaria más importante para la planificación quirúrgica [34].

Técnicas quirúrgicas

Como se ha comentado previamente, las dos opciones quirúrgicas son la cirugía conservadora de la extremidad y la amputación (o cirugía ablativa) [35, 36]:

- La amputación se debe considerar cuando se tratan tumores con gran extensión local, gran crecimiento extra-óseo e invasión de los elementos neurovasculares principales del miembro, factores que implican que el margen oncológico amplio sea imposible de conseguir o solo a expensas de comprometer la funcionalidad del miembro (III, A). También, las intervenciones múltiples, las infecciones o la cirugía paliativa pueden ser indicaciones para la amputación. Antes de plantear la amputación, se debe contar siempre con la opinión de un equipo multidisciplinario de cirujanos expertos en técnicas reconstructivas que valore la posibilidad de una cirugía conservadora, formado por un cirujano ortopédico oncológico, un cirujano vascular y un cirujano plástico reconstructivo.
- La cirugía conservadora de la extremidad consta de tres etapas fundamentales: la resección del tu-

mor, la reconstrucción y la cobertura de las partes blandas. La primera fase es la parte oncológica del procedimiento, que debe ser independiente de las siguientes fases y nunca influida por ellas. Como premisas para optar por una cirugía conservadora hay que considerar que no debe comprometer la supervivencia del enfermo, que el procedimiento quirúrgico o el tratamiento de sus complicaciones no retrase las terapias adyuvantes, que la reconstrucción debe ser duradera y no asociar un gran número de complicaciones locales que requieran procedimientos secundarios y frecuentes hospitalizaciones, y que la función de la extremidad debe ser superior a la que se conseguiría con una amputación. La imagen corporal, la preferencia del paciente y su estilo de vida deben ser tomados en cuenta a la hora de tomar decisiones.

Tiempo quirúrgico

Resección tumoral

En la cirugía no se debe comprimir el miembro con la venda elástica de Smarch (o con cualquier otro procedimiento) para exanguinarlo; es preferible elevar el miembro durante 10 minutos antes de inflar el manguito de isquemia.

La herida quirúrgica se realizará longitudinalmente al eje del miembro. Si se ha realizado una incisión previa (biopsia o resección inadecuada) se debe reseca todo el trayecto de la biopsia y el del drenaje, por lo que es importante que éste sea colocado en el mismo trayecto de la incisión y lo más cercano a ella.

La resección ósea se debe realizar con unos márgenes quirúrgicos adecuados, y debe incluir el tumor, la pseudocápsula y un margen de seguridad de tejido normal de 1–3 cm. Se recomienda obtener un margen amplio, así definido cuando el plano de disección se realiza a través de los tejidos sanos fuera de la zona reactiva, o un margen radical, cuando se extraen los tejidos sanos del mismo compartimento donde se localizaba el tumor. Un margen menor de 1 cm puede ser oncológicamente adecuado si incluye una barrera anatómica, como la adventicia vascular, el epineuro o la fascia (IV, A). Sin embargo, en determinadas localizaciones, como la columna, a veces

sólo es posible conseguir un margen marginal, definido así cuando el plano de disección es a través de la zona reactiva justo por fuera de la pseudocápsula o cápsula. En cualquier caso, siempre hay que evitar la obtención de un margen intralesional, es decir cuando la disección se realiza sobre el propio tumor y siempre dejará enfermedad microscópica residual [37, 38].

Existen tres tipos de resección ósea: intercalar, intraarticular y extraarticular. La resección intercalar compromete un segmento de hueso pero respeta la articulación, la resección intraarticular se realiza a través de la articulación, y la resección extraarticular implica la extirpación de la articulación en su totalidad, incluyendo ambas superficies articulares, y con la precaución de que en ningún momento la articulación sea penetrada o invadida. Para la resección de la masa de partes blandas se debe tener presente también el concepto de las barreras anatómicas, tal y como se ha mencionado previamente (IV, A).

Tras la resección del tumor, se llevará a cabo una hemostasia cuidadosa. Si se ha colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar la hemostasia, previo al cierre definitivo de la herida. Se realizará, entonces, un cambio de guantes y de instrumental quirúrgico (III, A) y se procederá a la toma de biopsias intraoperatorias de la medular ósea que permanece en el huésped y de las zonas más conflictivas y dudosas [38].

Reconstrucción

La reconstrucción primaria está destinada a salvaguardar funciones, extremidades y, en definitiva, a preservar la apariencia física, pero también a facilitar los tratamientos adyuvantes. Antes de iniciar la reconstrucción es recomendable esperar al resultado de la biopsia intraoperatoria con los márgenes solicitados.

Para la reconstrucción del defecto óseo que se produce tras la resección tumoral existen variados métodos, siendo las principales alternativas los autoinjertos, aloinjertos, endoprótesis masivas y la combinación de aloinjerto con prótesis (alo-prótesis).

La reconstrucción de los tejidos blandos posterior a la resección es fundamental. En el caso de que sea difícil o imposible, se debería replantear y cuestionar la cirugía conservadora. El lecho de implantación de los diferentes tipos de reconstrucción tiene que ser adecuado, con buena vascularización y con una adecuada cobertura muscular, que podría requerir colgajos locales o incluso injertos de tejido libre de piel o músculo-cutáneos para facilitar el cierre sin tensión de la herida.

Requisitos de la hoja operatoria

Es aconsejable realizar un detallado y minucioso protocolo quirúrgico que debería incluir como mínimo las siguientes descripciones:

- Vía de abordaje, si fueron resecados o no el trayecto de la biopsia y la vía del drenaje.
- Describir la relación anatómica del tumor y los elementos anatómicos que fueron resecados, así como la relación del tumor con el paquete vascular o nervioso más cercano.
- Determinar si existen zonas de alto riesgo (margen cercano, margen dudoso, o tumor abierto) y su relación con la pieza anatómica resecada.
- Se debe reseñar si el tumor se abrió accidentalmente (contaminación) y esa brecha fue cerrada con sutura o no.

Además, es preciso revisar la pieza macroscópicamente con el patólogo y asistirle en la orientación de la misma y en las zonas dudosas, aportando las pruebas de imagen más demostrativas junto con la pieza tumoral. Se debe marcar la pieza tumoral (proximal, distal, etc.) con puntos de seda o grapas, describiendo claramente estas marcas en la hoja de anatomía patológica.

Tratamiento quirúrgico del osteosarcoma complicado localmente

Fractura patológica

Es una complicación grave que limita las posibilidades de cirugía conservadora y empeora considerablemente el pronóstico de la enfermedad [39, 40], debido a que el manejo del hueso fracturado es difícil y el hematoma facilita la diseminación de células tumorales, convirtiendo el osteosarcoma intracompartimental en extracompartimental. Además, la fractura podría favorecer la diseminación a distancia (III, B) [41].

La fractura patológica se presenta en 5-10% de los osteosarcomas, y su tratamiento requiere unas consideraciones especiales. En la figura 2 se propone un algoritmo terapéutico del osteosarcoma que debuta con fractura patológica.

Aunque con relativa frecuencia debe indicarse una cirugía ablativa como primera opción, se puede plantear una cirugía conservadora en los siguientes casos: fracturas simples poco o nada desplazadas, con hematoma pequeño, fracturas diafisarias o metafisarias, y existencia de una buena respuesta a la quimioterapia, especialmente si se comprueba una tendencia a la consolidación de la fractura (IV, C). En caso de optar por una cirugía conservadora se recomienda seguir los siguientes pasos:

- 1) Estudio radiológico.
- 2) Biopsia y, en el mismo acto, estabilización de la fractura, con las siguientes consideraciones en función de la localización y el tipo de fractura:
 - No realizar tracción continua en los miembros inferiores, salvo en fracturas de pelvis o cadera, para evitar un encamamiento prologado del paciente.

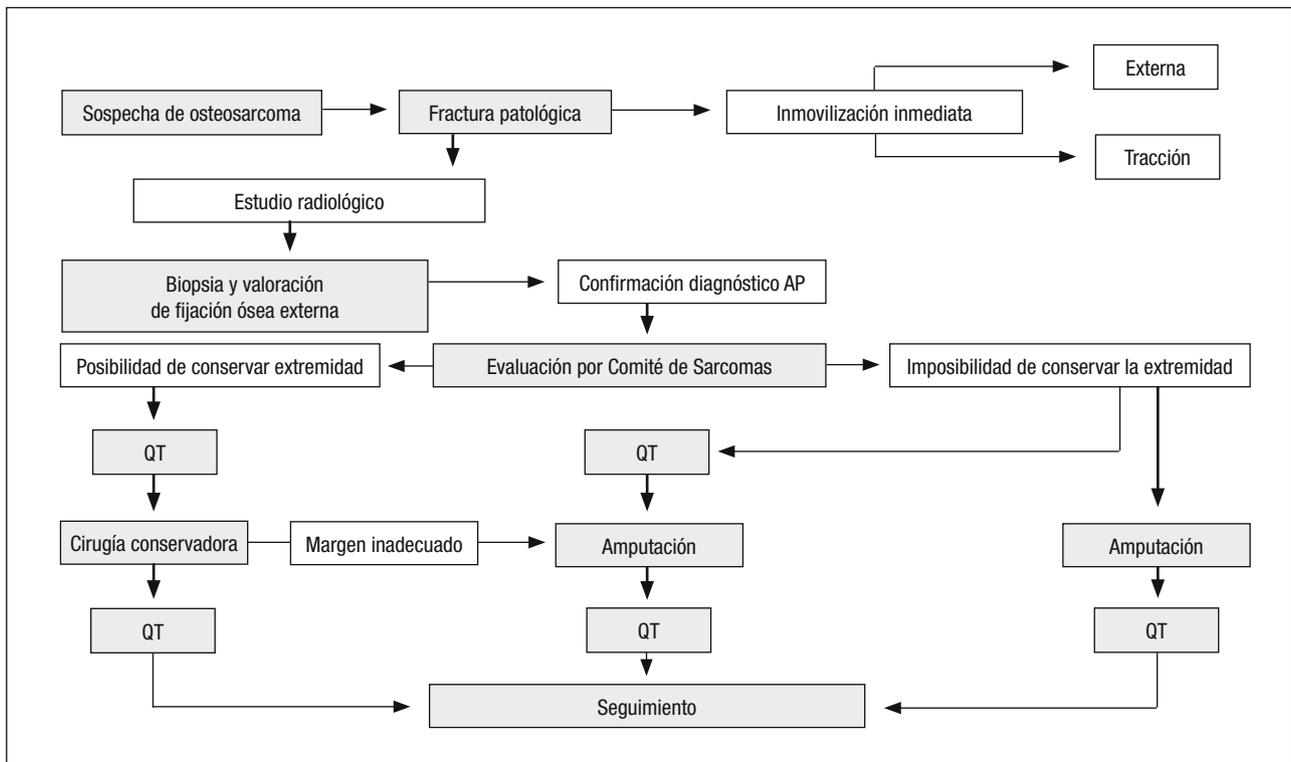


Fig. 2 Algoritmo terapéutico del osteosarcoma con fractura patológica AP: anatomía patológica; QT: quimioterapia.

- Realizar una inmovilización externa (ortesis, yeso) en caso de fracturas distales: tibia, antebrazo, etc.
 - Llevar a cabo una fijación externa ósea monopolar en fracturas diafisarias proximales: fémur, húmero.
- 3) Quimioterapia neoadyuvante y posterior evaluación radiológica prequirúrgica.
 - 4) Cirugía de resección y reconstrucción similar a la que se realiza en un osteosarcoma convencional, pero considerando que el hematoma de fractura forma parte del tumor en cuanto a la obtención de márgenes.
 - 5) Quimioterapia adyuvante.

Cuando no se cumplan las condiciones para una cirugía conservadora, se indicará una amputación diferida, una vez completados los estudios generales de la enfermedad.

Recaída local

Es una complicación que ocurre en aproximadamente un 5% de pacientes tratados adecuadamente, y se diagnostica como término medio entre los 9 y 12 meses después de la cirugía del tumor primario. Implica un mayor riesgo de diseminación a distancia (III, A) [42], asociándose a

una supervivencia global de sólo el 30% frente al 68% del grupo general [43].

Los factores asociados a un mayor riesgo de recaída local son:

- Características del tumor inicial: tipo histológico desfavorable, presencia de skip metástasis, tumor de gran tamaño, fractura patológica, o infiltración de tejidos blandos.
- Afectación extracompartimental del tumor primario. En este aspecto, es necesario considerar las localizaciones de alto riesgo: pelvis, axila, hueso poplíteo, etc.
- Calidad de la cirugía: contaminación intraoperatoria, márgenes quirúrgicos inadecuados, etc.
- Respuesta a la quimioterapia: las posibilidades de recaída local son mayores si no hay buena respuesta a quimioterapia.

El tratamiento de la recaída debe ser individualizado y decidido en un comité multidisciplinario de sarcomas (fig. 3). La recidiva local es la indicación más frecuente de amputación, siendo el manejo quirúrgico similar al osteosarcoma localmente complicado por afectación vasculonerviosa, afectación extracompartimental, fractura, etc.

La obtención de márgenes quirúrgicos adecuados es más difícil en la cirugía conservadora de una recidiva local que en la de un tumor primario. Si se planifica una

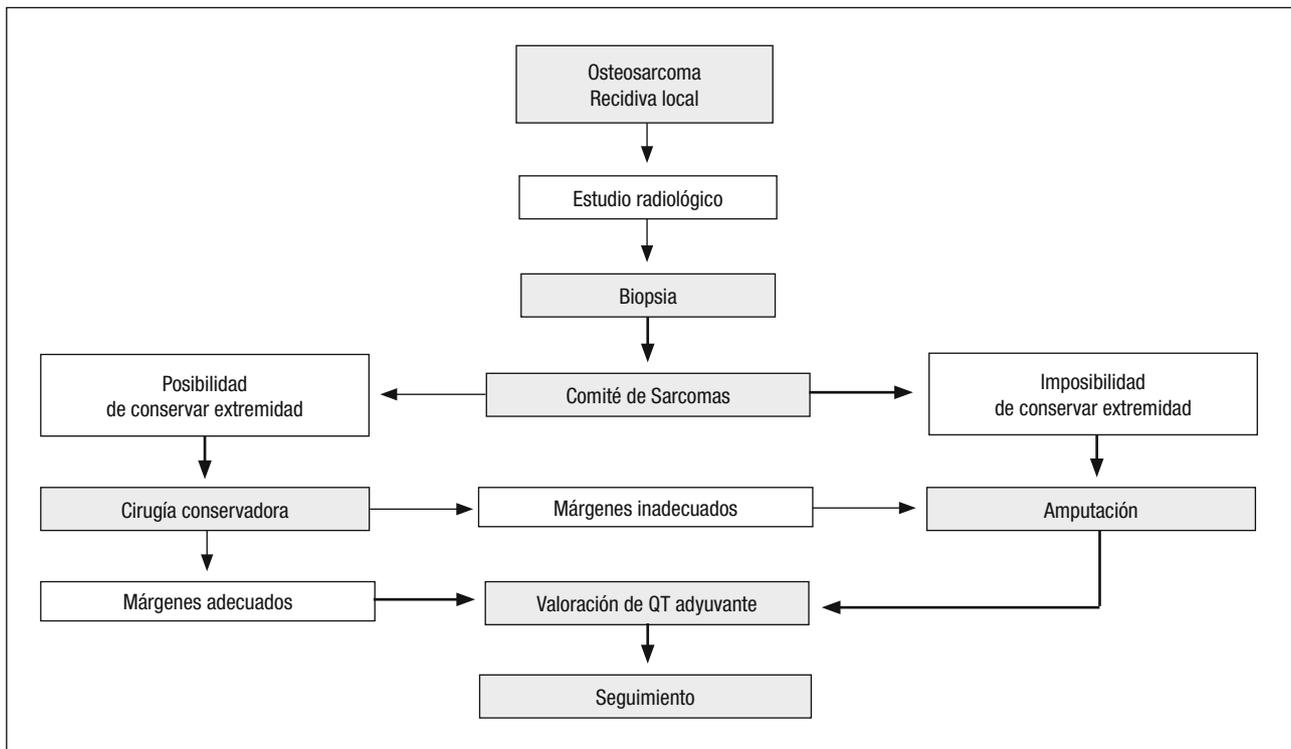


Fig. 3 Tratamiento de la recidiva local del osteosarcoma
QT: quimioterapia.

cirugía ablativa no se debe presuponer que con la amputación-desarticulación se obtendrá un margen quirúrgico adecuado. Es necesario realizar un buen estudio de la extensión de la enfermedad y programar con mucho detalle el nivel de amputación-desarticulación con el fin de asegurarse un margen amplio o, preferentemente, radical.

Tratamiento de la enfermedad diseminada

Alrededor de un 20% de los osteosarcomas se presentan con enfermedad diseminada al diagnóstico, lo que condiciona un mal pronóstico con una SG a largo plazo del 10 al 50%. Además, entre un 30-40% de los pacientes con enfermedad localizada, desarrollan metástasis en su evolución o sufren recidivas locales. En series amplias la SG a 5 años de la enfermedad diseminada oscila entre un 20% y un 30% (III, B) [44]. La localización de las metástasis más frecuente es el pulmón 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 fosfatasa alcalina) elevados [45].

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 (III, A) [42, 46-48]. La SG se incrementa en aquellos pacientes en los que se logra una resección completa de todas las metástasis (III, A). Se ha publicado una SG 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 [48]. Si tras una primera cirugía pulmonar se evidencian nuevas metástasis pulmonares se valorará la posibilidad de resecciones adicionales (III, C).

Los principales factores pronósticos asociados a la SG tras una metastasectomía pulmonar son los siguientes: resección quirúrgica completa, número de metástasis, número de las recidivas previas, intervalo libre de enfermedad (las recaídas tardías se asocian a una mayor SG), y existencia de afectación extrapulmonar [49].

En pacientes que no cumplan criterios de operabilidad se pueden plantear otros tratamientos locales a nivel pulmonar: radioterapia estereotáxica, ablación por radiofrecuencia o crioblación (IV, C).

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 (IV, C) [50].

Criterios de selección

- a) Posibilidad de resección completa macroscópica de todas las metástasis.
- b) Reserva cardiopulmonar adecuada tras la cirugía.
- c) Tumor primario controlado.
- d) Si existe diseminación extrapulmonar o recaída local ósea, se considerará el abordaje quirúrgico pulmonar si ambas situaciones son subsidiarias de control [51].

Evaluación prequirúrgica

- a) TC multidetector de alta resolución: de elección para valorar la afectación pulmonar y definir el número y tamaño de las lesiones susceptibles de ser extirpadas.
- b) PET-TC: de utilidad para descartar la afectación extratorácica. Se recomienda su uso sistemático por la mayoría de los centros especializados en cirugía de metástasis pulmonares.
- c) Ecoendoscopia y/o mediastinoscopia: pueden complementar a la PET-TC, pero no están indicadas de rutina.
- d) Broncoscopia: no se realiza de rutina pero su valor está en la posibilidad de 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, aunque lo más frecuente es comenzar por la cirugía de este último y continuar con la de las metástasis. Si hay afectación bilateral, siempre que sea posible se realizará la extirpación 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 (que será lo habitual). 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 co-

lapsado, 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 (II, B) [52]. Menos frecuente es la indicación de lobectomías o neumonectomías.

- Videotoracoscopia: no existen diferencias en SG frente a la toracotomía abierta cuando existen menos de tres nódulos subpleurales y con márgenes libres (III, C).
- Exploración ganglionar mediastínica: tan solo estaría indicada en caso de lesiones sospechosas.

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.

El esquema 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. Los fármacos más activos son los mismos utilizados en la enfermedad localizada (HD-MTX, adriamicina y cisplatino), si bien la tasa de respuestas es inferior (20-40%) [53]. La proporción de pacientes con respuesta patológica es igualmente inferior, lo que sugiere diferencias biológicas subyacentes.

El *Pediatric Oncology Group* (POG) realizó un estudio con quimioterapia de inducción con altas dosis de ifosfamida y etoposido en pacientes con osteosarcoma metastásico. Se administraron dos ciclos de tratamiento previo a la cirugía y posteriormente se continuó con la quimioterapia durante 34 semanas (incluyendo HDMTX, cisplatino, adriamicina, ifosfamida y etoposido). El 59% de los pacientes obtuvieron respuesta (80% en pacientes con metástasis óseas sincrónicas). La SG a dos años fue del 34 y 58% para pacientes con metástasis pulmonares y óseas, respectivamente [54].

En un subestudio del ensayo INT-0133 en el que se analizó por separado el grupo de pacientes con enfermedad metastásica de inicio se observó que la adición de mifamurtida a la quimioterapia mejoraba la SLE (42 vs 26%) y la SG (53 vs 40%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas por el escaso tamaño muestral [55, 56].

La quimioterapia intensificada con soporte de *stem cells* de sangre periférica no ha mostrado beneficio en esta situación [57].

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 (III, B). 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.

Tratamiento del osteosarcoma recurrente

El tratamiento del osteosarcoma recurrente es principalmente quirúrgico, aunque el pronóstico es pobre con una probabilidad de SG a 5 años inferior al 20%. En la enfermedad recurrente no reseccionable la quimioterapia es el tratamiento de elección, aunque tiene un impacto limitado en la SG y no está bien definido el régimen más adecuado [48].

La elección del esquema dependerá del intervalo libre de tratamiento y del tratamiento inicial recibido. Casi todos estos pacientes habrán recibido previamente quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante para la enfermedad localizada. En la recaída habitualmente se administran fármacos no utilizados, aunque a veces se pueden administrar de nuevo los mismos, y en ocasiones a dosis más altas. Si el paciente recibió previamente los fármacos del esquema MAP el tratamiento más recomendado en la recaída es la combinación de ifosfamida y etoposido (IE), asociados o no a carboplatino (ICE) (III, C) [58, 59]. Si no recibió metotrexato en el tratamiento de la enfermedad localizada, HDMTX sería otra opción.

El intervalo libre de progresión es un importante factor pronóstico. En un análisis de la base de datos del *European Osteosarcoma Intergroup* (EOI) realizado sobre 565 pacientes con recaídas antes o después de dos años, tras un tratamiento radical, la SG a 5 años posterior a la recaída fue del 14 versus 35%, respectivamente [60].

Tratamiento de la enfermedad reseccionable

Aunque el papel de la quimioterapia tras la resección de una recaída 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 recaídas precoces (menos de 6 meses).

En una serie del Instituto Rizzoli, el tratamiento más empleado fue la cirugía sola (43%) seguida de la cirugía + quimioterapia (42%), sólo quimioterapia (14%) u otros tratamientos (0,2%). En el primer grupo, tratado solo con cirugía, la SLE a 5 años fue del 22,4%, mientras que en el grupo de tratamiento combinado fue del 17,8%, aun-

que probablemente existiera un importante sesgo en la selección de casos [48].

A pesar de la ausencia de estudios concluyentes, la mayoría de expertos recomienda la administración de quimioterapia tras la resección de metástasis pulmonares (IV, C).

Tratamiento de la enfermedad irreseccionable

Por regla 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.

Alternativas terapéuticas tras el fracaso del tratamiento estándar

Enfocamos en este apartado las opciones terapéuticas que podrían considerarse tras el uso de los fármacos más activos en el osteosarcoma (adriamicina, cisplatino, metotrexato, mifamurtida, ifosfamida y etoposido), ya se hayan administrado en una, dos o incluso en tres líneas.

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, consideradas como beneficio clínico [61]. 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/m² días 1 y 8 y docetaxel entre 75 y 100 mg/m² día 8. En una serie retrospectiva de 17 pacientes con edades entre 8 y 23 años con osteosarcoma recurrente o refractario, se obtuvieron tres respuestas parciales y el porcentaje de beneficio clínico fue del 25% [62], por lo que podría ser una alternativa para estos pacientes, con especial vigilancia de la toxicidad medular (IV, C).

Ciclofosfamida en combinación

En un ensayo fase II con 26 pacientes con osteosarcoma se estudió la combinación de ciclofosfamida y etoposido mediante la administración de dos ciclos a dosis de ciclofosfamida 4 g/m² y etoposido 100 mg/m² días 1-3 [63]. Hubo un 19% de respuestas y un 35% de estabilizaciones. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 4 meses fue del 42%. El problema es que dado que

etopósido se emplea con frecuencia en segunda línea con ifosfamida, la combinación ciclofosfamida-etopósido no parece una buena opción para estos pacientes.

El esquema de ciclofosfamida y topotecan, activo en sarcoma de Ewing y en rhabdomyosarcoma, se analizó en un estudio fase II en 18 pacientes con osteosarcoma en recidiva [64]. Con tan solo dos respuestas parciales y 5 estabilizaciones no parece un régimen que pueda ofrecer beneficios relevantes.

Trabectedina

Este fármaco tiene indicación aprobada para segunda línea en sarcomas de partes blandas. En el osteosarcoma se ha estudiado poco y sólo disponemos de un ensayo fase II en monoterapia en una población de pacientes con osteosarcoma muy pretratados. 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, el uso de trabectedina no sería recomendable, al menos en pacientes muy pretratados (IV, C) [65].

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) [66]. La estrategia de combinar bifosfonatos nitrogenados con fármacos quimioterápicos parece prometedora, tras resultados de experimentos preclínicos *in vitro*. La combinación concomitante de zoledronato con gemcitabina o paclitaxel ha mostrado una sinergia en la inhibición del crecimiento celular en líneas celulares de osteosarcoma. En clínica, de momento, la utilización de bifosfonatos sólo estaría indicada en los casos en los que el osteosarcoma haya ocasionado metástasis óseas o hipercalcemia. Estudios en marcha con bifosfonatos en combinación con quimioterapia de primera línea establecerán su valor en el resto de pacientes.

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,

estos tipos 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 interferón alfa (INF- α) potenciando la quimiosensibilidad de la adriamicina mediante apoptosis dependiente de p-53 [67]. Actualmente estamos pendientes de los resultados del estudio fase III Euramos-1 para analizar la contribución del INF- α en el tratamiento de osteosarcomas localizados.

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, 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 según RECIST, o con estabilización, en el 29% incluyendo 5 respuestas parciales (4 de ellas en pacientes con osteosarcoma). La mediana de SG entre los pacientes que consiguieron beneficio clínico fue significativamente mejor [68]. 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 SLE y SG [69]. Por lo tanto, podría haber argumentos para solicitar la administración de un inhibidor de m-TOR por uso compasivo en pacientes en progresión tumoral tras tratamientos habituales (IV, C).

Otros mecanismos moleculares han mostrado cierta importancia en estudios preclínicos: Pgp, MMPs, VEGFR, Wnt entre otros, pero todavía no se han aplicado en clínica, por lo que habrá que aguardar a datos futuros.

Osteosarcoma secundario

Como ya se ha comentado previamente, se denomina osteosarcoma secundario al que se produce con un antecedente de irradiación sobre la zona afecta o con el diagnóstico previo de una enfermedad de Paget ósea.

Un estudio del programa de seguimiento y epidemiología del *National Cancer Institute de EE.UU.* (SEER) comparó los casos de osteosarcoma registrados entre 1973 y 1996 (1.511 primarios y 133 secundarios), encontrándose los siguientes hallazgos [70]:

- Los osteosarcomas secundarios ocurren más frecuentemente en localizaciones diferentes a las extremidades y en edades más avanzadas.

- Los osteosarcomas secundarios no radioinducidos también ocurren más frecuentemente en localizaciones diferentes a la extremidad.
- Los osteosarcomas radioinducidos ocurrieron en edades menores, en localizaciones diferentes a la extremidad y con latencias más largas que los no radioinducidos.
- La supervivencia a 5 años es un 50% inferior en los casos de osteosarcomas secundarios, independientemente de la localización (extremidad/central) o de su relación con irradiación previa.

El grupo Germano-Austriaco-Suizo para el estudio del osteosarcoma analizó la supervivencia de 30 pacientes con osteosarcoma como segunda neoplasia registrados entre 1980 y 1996. Las neoplasias primarias más frecuentes fueron el retinoblastoma y los sarcomas, seguidos por linfomas, carcinomas y meduloblastoma. Algo menos de la mitad de los pacientes tuvieron tumores axiales y algo más de la mitad de los osteosarcomas se consideraron radio-inducidos. Sólo el 10% debutaron como enfermedad metastásica. Los resultados actuariales de supervivencia a 7 años fueron: SG 50%, SLP de osteosarcoma 34%, SLP de cualquier cáncer 30%.

Si los osteosarcomas secundarios se tratan de manera multimodal, el pronóstico se aproxima al del osteosarcoma primario (IV, B) [71].

La resección completa del tumor se asocia significativamente a la supervivencia del osteosarcoma inducido, mientras que la SG cuando la resección es paliativa no sobrepasa los dos años [72].

Una revisión sistemática en MEDLINE/PubMed sobre artículos describiendo la supervivencia de pacientes de con osteosarcoma secundario seleccionó 30 estudios en pacientes cuyo primer tumor se desarrolló antes de los 21 años [73]. Se agruparon un total de 109 casos. La mayoría de los tumores primarios fueron sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, retinoblastoma, enfermedad de Hodgkin, tumores cerebrales y tumor de Wilms, a una edad mediana de 6 años. La mediana de latencia entre la radioterapia y el osteosarcoma fue de 8,3 años (3-53 años). La mediana de tras el diagnóstico de osteosarcoma fue de 18 meses. La SG a 3 y 5 años fue de 41,7 y 40,2% respectivamente. Variables como la edad en el momento de la radioterapia, la localización del primario, el tipo de tumor, la dosis total de radioterapia y el periodo de latencia no tuvieron un efecto significativo sobre la supervivencia. La SG a 5 años de los pacientes con osteosarcoma radioinducido que recibieron quimioterapia sola, cirugía sola y cirugía más radioterapia fue de 17,3, 50,3, y 68,3% respectivamente.

En una serie del Instituto Rizzoli [74] se trataron 20 pacientes con un esquema consistente en dos ciclos preoperatorios y tres postoperatorios. La quimioterapia prequirúrgica consistió en un ciclo con dosis altas de metotrexato, cisplatino y adriamicina, seguido por otro con dosis altas de metotrexato, cisplatino e ifosfamida. Los 3

ciclos postoperatorios emplearon metotrexato, cisplatino e ifosfamida. Los datos de SLE no fueron significativamente peores que los obtenidos en su serie de 754 pacientes con osteosarcoma convencional de alto grado tratado según su tratamiento estándar (40 vs 60% a 5 años; $p = \text{NS}$). Esta y otras series apoyan que el tratamiento del osteosarcoma radioinducido debe incluir una quimioterapia similar a la utilizada en el osteosarcoma primario, con la limitación que eventualmente impongan los tratamientos previamente utilizados en el abordaje del primer tumor (IV, B) [75-77].

La incidencia de osteosarcomas secundarios a enfermedad de Paget es menor al 1%. Frecuentemente afectan a pacientes de más de 70 años con enfermedad de Paget poliostótica y de larga evolución. Mientras que la enfermedad de Paget tiene predilección por el esqueleto axial, cráneo, fémures y tibias, el osteosarcoma secundario tiende a respetar la columna y asienta preferentemente en pelvis, fémur, húmero y cráneo, sobre hueso enfermo. Puede ser multitópico [78] y frecuentemente tiene un comportamiento muy agresivo, con metástasis al debut. Las tasas de SG son muy pobres, aproximadamente un 14% a 2,5 años, y parecen haber cambiado poco a pesar de la evolución de la quimioterapia en osteosarcoma (V, B) [79].

El registro de la Sociedad Europea de Oncología Músculo-Esquelética (EMSOS) revisó los casos de 481 pacientes de más de 40 años con osteosarcoma procedentes de 12 centros [80]. La mediana de SG de los 42 pacientes con osteosarcoma asociado a enfermedad de Paget fue de 9 meses. Los 41 pacientes con osteosarcoma radioinducido tuvieron una supervivencia similar a la esperada a la del osteosarcoma convencional. La supervivencia de 238 pacientes con osteosarcoma de alto grado no metastásico fue del 46% a 5 años.

El osteosarcoma secundario puede afectar a adultos y ancianos. A pesar de que los datos disponibles sugieren que el tratamiento debe ser multimodal e incorporar regímenes quimioterápicos agresivos, la edad avanzada puede condicionar la tolerancia y factibilidad de estos últimos. En otra serie del Instituto Rizzoli de 34 pacientes de más de 40 años con osteosarcoma no metastásico de extremidad mostró que la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante (con cisplatino, adriamicina e ifosfamida) se asociaba a resultados de supervivencia similares a las de los paciente menores a 40 años (SLE a 5 años: 56%; SG a 5 años: 70%) y también reduce la tasa de amputaciones (30 pacientes conservaron la extremidad) [81, 82]. Estos resultados fueron mejores que los obtenidos en una serie anterior del mismo Instituto, tratados sólo con cirugía (87% amputaciones y 17% de SG a 8 años).

Por tanto, en los enfermos con un osteosarcoma secundario deberemos individualizar el tratamiento en función de la edad, estado general, función orgánica y comorbilidades. Siempre que sea posible se intentará realizar un tratamiento multimodal (cirugía y quimioterapia) de la misma manera que en el osteosarcoma primario (IV, B).

Agradecimiento

Los autores agradecen a Takeda Farmacéutica España S.A.U. la ayuda prestada para los aspectos logísticos de

la elaboración de esta guía clínica. Takeda Farmacéutica España S.A.U., sin embargo, no estuvo presente en ningún momento de la discusión, elaboración ni revisión de los contenidos de la misma.

Bibliografía

- Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA (2009) Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 115:1531–1543
- Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF et al (2010) Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 28:2625–26234
- Spina V, Montanari N, Romagnoli R (1998) Malignant tumors of the osteogenic matrix. *Eur J Radiol* 27 Suppl 1:S98–109
- Saifuddin A (2002) The accuracy of imaging in the local staging of appendicular osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 31:191–201
- Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN et al (2010) ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol* 7:400–409
- Savelli G, Maffioli L, Maccauro M et al (2001) Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 45:27
- Franzius C, Sciuk J, Daldrop-Link HE et al (2000) FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 27:1305
- Volker T, Denecke T, Steffen I et al (2007) Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 25:5435–5441
- Zissimopoulos A, Zanglis A, Andreopoulos D et al (2005) The role of ^{99m}Tc(V)-DMSA scan as compared to ^{99m}Tc-MDP and CT scans in imaging the primary tumor and metastases of osteosarcoma. *Hell J Nucl Med* 8:162–164
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al (2006) American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24:2917–2931
- Dorfman HD, Czerniak B (1998) Bone tumors. Ed Mosby. St. Louis
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (2002) WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press
- Hogerdoorn PC, Athanasou N, Bielack S et al (2010) Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 5:v204–v213
- Brisse H, Ollivier L, Edeline V et al (2004) Imaging of malignant tumours of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment. *Pediatric Radiology* 34:595–605
- Oka K, Yakushiji T, Sato H et al (2010) The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiology* 39:141–146
- Hamada K, Tomita Y, Inoue A et al (2009) Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Annals of Nuclear Medicine* 23:89–95
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al (2002) Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 20:776–790
- Picci P, Bacci G, Campanacci M et al (1985) Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy: regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer* 56:1515–1521
- Rubin BP, Antonescu CR, Gannon FH et al (2010) Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med* 134:e1–e7
- Abdul-Karim FW, Bauer TW, Kilpatrick SE et al (2004) Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 35:1173–1178
- Cesari M, Alberghini M, Vanel D et al (2011) Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer* 117:1731–1735
- Wittig JC, Bickels J, Prebat D et al (2002) Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 65:1123–1132
- Link MP, Goorin AM, Miser AW et al (1986) The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 314:1600–1606
- Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al (2003) Preoperative chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 21:1574–1580
- Imran H, Enders F, Krailo M et al (2009) Effect of time to resumption of chemotherapy after definitive surgery on prognosis for non-metastatic osteosarcomas. *J Bone Joint Surg Am* 91:604–612
- Bramwell VH, Burgers M, Sneath R et al (1992) 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
- Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW et al (1997) Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 350:911–917
- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al (2008) 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
- Bacci G, Picci P, Ruggieri P et al (1990) 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 cisplatin. *Cancer* 65:2539–2553
- Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al (1982) Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49:1221–1230
- Bacci G, Picci P, Ferrari S et al (1993) Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 72:3227–3238
- Winkler K, Beron G, Delling G et al (1988) Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 6:329–337
- Smeland S, Muller C, Alvegard TA et al (2003) Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII. Prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 39:488–494
- Pan G, Raymond AK, Carrasco CH et al (1990) Osteosarcoma: MR imaging after preoperative chemotherapy. *Radiology* 1990:517–526
- Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS et al (1994) Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur: A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am* 1994:649–656
- DiCaprio MR, Friedlaender GE (2003) Malignant Bone Tumors: Limb Sparing Versus Amputation. *J Am Acad Orthop Surg* 11:25–37
- Campanacci M, Bacci G, Bertoni F et al (1981) The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty years' experience at the Instituto Orthopedico Rizzoli. *Cancer* 48:1569–1581
- Meyer MS, Spanier SS, Moser M et al (1999) Evaluating Marrow Margins for Resection of Osteosarcoma. A Modern Approach. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 363:170–175
- Scully SP, Gaert MA, Zurakowski D et al (2002) Pathologic fracture in osteosarcoma. *JBJS* 84-A:49–57
- Thompson RC, Pritchard DJ, Nelson TE et al (1992) Pathologic fractures in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 74 Suppl. III: 277
- Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM (1996) The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 78:694–698
- Blackmon SH, Shah N, Roth JA et al (2009) Resection of Pulmonary and Extrapulmonary Sarcomatous metastases is associated with Long-Term Survival. *Ann Thorac Surg* 88:877–885
- Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosenberg AE et al (2004) Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution. *Clin Orthop* 429:286–291
- Bacci G, Rocca M, Salone M et al (2008) High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 98:415
- Kager L, Zoubek A, Potechner U et al (2003) Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 21:2011–2018
- Aljubran AH, Griffin A, Pintilie M et al (2009) Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann Oncol* 20:1136
- Dear RF, Tattersall M (2003) Role of pulmonary metastasectomy in osteosarcoma and soft tissue sarcoma. *CancerForum* volum 34, numb 3, nov
- Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al (2003) Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: Prognostic factors for Long-Term survival. *J Clin Oncol* 21:710–715

49. Bielack S, Kempf-Bielack B, Branscheid D et al (2008) Second and Subsequent Recurrences of Osteosarcoma: Presentation, Treatment, and Outcomes of 249 Consecutive Cooperative Osteosarcoma Study Group Patients. *J Clin Oncol* 27:557–565
50. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C et al (1994) Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:2614
51. Martini N, McCormack PM (1998) Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am* 8:13
52. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E et al (1998) The value of the Nd:YAG laser for the surgery of lung metastases in a randomized trial. *Chest* 113:1402–1407
53. Bacci G, Bricoli A, Rocca M et al (2003) Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at Rizzoli Institute in 57 patients treated with Cisplatin, doxorubicin and high dose Methotrexate and Ifosfamide. *Ann Oncol* 14:1126–1134
54. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M et al (2002) Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 20:426–433
55. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al (2005) Osteosarcoma: a randomized prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high-dose methotrexate. *Journal of Clin Oncol* 23:2004–2011
56. Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo et al (2009) Addition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy for Patients With Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma. *Cancer* 5339–5348
57. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C et al (1994) Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 12:2614–2620
58. Kung F, Hayes FA, Krischer J et al (1998) Clinical trial of etoposide in children with recurrent malignant solid tumors. A phase II study from the Pediatric Oncologic Group. *Invest New Drugs* 6:31
59. Cairo MS, Shen V, Krailo MD et al (2001) Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, an etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: a children's cancer group report. *J Pediatr Hematol Oncol* 23
60. Sydes R, Gederblom H, Morgan RC et al (2008) Survival after recurrent osteosarcoma: Data from three European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials (abstracts). *J Clin Oncol* 26:554s
61. Merimsky O, Meller I, Kollander Y (2000) Gemcitabine in bone sarcoma resistant to doxorubicin-based chemotherapy. *Sarcoma* 4:7–10
62. Navid F, Willert JR, McCarville MB et al (2008) Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 113:419–425
63. Berger M, Grignani G, Ferrari S et al (2009) Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer* 115:2980–2987
64. Saylor RL III, Stine KC, Sullivan J (2001) Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 19:3463–3469
65. Laverdiere C, Kolb EA, Supko JG (2003) Phase II study of ecteinascidin 743 in heavily pretreated patients with recurrent osteosarcoma. *Cancer* 98:832–840
66. Inoue R, Matsuki N, Jing G et al (2005) The inhibitory effect of alendronate, a nitrogen-containing bisphosphonate on the PI3K-Akt-NFκB pathway in osteosarcoma cells. *Br J Pharmacol* 146:633–641
67. Yuan X-W, Zhu X-F, Huang X-F et al (2007) Interferon-α enhances sensitivity of human osteosarcoma U2OS cells to doxorubicin by p53-dependent apoptosis. *Acta Pharmacologica Sin* 28:1835–1841
68. Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP et al (2006) Updated results of a phase II trial of AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced soft tissue or bone sarcomas (Abstract). *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings, Part 1, 24 (June 20 Supplement)*, Abstract 9505
69. Zhou Q, Deng Z, Zhu Y et al (2010) mTOR/p70S6K signal transduction pathway contributes to osteosarcoma progression and patients' prognosis. *Med Oncol* 4:1239–1245
70. Hamrea MR, Severson RK, Chuba P et al (2002) Osteosarcoma as a second malignant neoplasm. *Radiotherapy and Oncology* 65:153–157
71. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Heise U et al for the Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group (1999) Combined Modality Treatment for Osteosarcoma Occurring as a Second Malignant Disease. *J Clin Oncol* 17:1164–1174
72. Kalra S, Grimer RJ, Spooner D et al (2007) Radiation-induced sarcomas of bone: factors that affect outcome. *J Bone Joint Surg Br* 89:808–813
73. Koshy M, Paulino AC, Mai WY et al (2005) Radiation-induced osteosarcomas in the pediatric population. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 63:1169–1174
74. Bacci G, Longhi A, Forni C et al (2007) Neoadjuvant chemotherapy for radioinduced osteosarcoma of the extremity: The Rizzoli experience in 20 cases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 67:505–511
75. des Guetz G, Chapelier A, Mosseri V et al (2009) Postirradiation Sarcoma: Clinicopathologic Features and Role of Chemotherapy in the Treatment Strategy. *Sarcoma Article ID 764379*, 5 pages doi: 10.1155/2009/764379
76. Shaheen M, Deheshi BM, Riad S et al (2006) Prognosis of radiation-induced bone sarcoma is similar to primary osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 450:76–81
77. Tabone MD, Terrier P, Pacquement H et al (1999) Outcome of Radiation-Related Osteosarcoma After Treatment of Childhood and Adolescent Cancer: A Study of 23 Cases. *J Clin Oncol* 17:2789–2795
78. Hansen MF, Seton M, Merchant A (2006) Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 21 Suppl 2:P58–63
79. Mankin HJ, Hornicek FJ (2005) Paget's sarcoma: a historical and outcome review. *Clin Orthop Relat Res* 438:97–102
80. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM et al (2003) Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 39:157–163
81. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M (2007) Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in patients aged 41-60 years: outcome in 34 cases treated with adriamycin, cisplatin and ifosfamide between 1984 and 1999. *Acta Orthop* 78:377–384
82. Bacci G, Ferrari S, Donati D (1998) Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity in patients in the fourth and fifth decade of life. *Oncol Rep* 5:1259–1263

Anexo 1 Guía para la administración de metotrexato a dosis altas

- Hidratar con salino 0,9% a un ritmo de 100-125 mL/hora (3 L/día), empezando de 6 a 12 horas antes del metotrexato
- Medir diuresis (mantener por encima de 60 mL/hora) y pH urinario
- Alcalinizar orina, empezando de 6-12 horas antes de la infusión de metotrexato con bicarbonato sódico 50-100 mmol en cada litro de fluido intravenoso, para mantener un pH urinario > 7
- Asegurar que el pH urinario > 7 antes de iniciar la infusión de metotrexato
- Profilaxis antiemética con medicación para esquema moderadamente emetógeno
- Mantener la hidratación y la alcalinización durante la infusión de metotrexato y, al menos, hasta 48 horas después de su finalización
- Las recomendaciones de leucovorín que se describen a continuación se basan en una dosis de metotrexato de 12-15 g/m² en infusión de 4 horas
- En líneas generales, iniciar el rescate con leucovorín a las 24 horas del inicio de la infusión de metotrexato. La dosis de inicio son 10 mg/m² (normalmente se redondea a 15 mg, un comprimido) cada 6 horas durante al menos 10 dosis. En presencia de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, administrarlo por vía parenteral. La absorción de leucovorín oral es saturable por encima de 25 mg, por lo que dosis mayores se recomiendan sean administradas por vía parenteral
- Monitorizar la creatinina sérica y los niveles de metotrexato al menos una vez al día
- La administración de leucovorín, la hidratación y la alcalinización de la orina no deben terminarse hasta que los niveles de metotrexato estén por debajo 5×10^{-8} M (0,05 micromolar)
- La dosis y el tiempo de administración de leucovorín deben ser ajustados según los siguientes criterios de la siguiente tabla.

Situación clínica	Tiempo tras inicio de infusión y hallazgos de laboratorio	Tratamiento con leucovorín
Eliminación normal de metotrexato	Niveles de metotrexato: - 24 h < 10 micromolar - 48 h < 1 micromolar - 72 h < 0,2 micromolar	10 mg/m ² mg PO, IM, ó IV q 6 horas durante 60 horas (10 dosis, iniciando 24 horas tras el inicio de la infusión de metotrexato).
Eliminación retardada tardía de metotrexato	Niveles de metotrexato: - 72 h > 0,2 micromolar - 96 h > 0,05 micromolar	Mantener 10 mg/m ² PO, IM o IV q 6 h, hasta que los niveles de metotrexato < 0,05 micromolar.
Eliminación retardada precoz y/o evidencia de disfunción renal aguda	Niveles de metotrexato: - 24 h > 50 micromolar - 48 h > 5 micromolar O bien: - Creatinina sérica con un incremento en 24 horas de > 100% respecto a basal, aunque sea normal (p. ej. de 0,5 mg/dL a 1 mg/dL).	100 mg/m ² IV q tres horas, hasta que los niveles de metotrexato estén por debajo de un micromolar; Posteriormente 10 mg/m ² IV q tres horas hasta que los niveles de metotrexato estén por debajo de 0,05 micromolar.

Los pacientes que presentan retardo precoz de la eliminación de metotrexato tienen mayor riesgo de fracaso renal.

Interacciones farmacológicas con metotrexato

- Anti-inflamatorios no esteroideos, no administrarlos antes ni concomitantemente con la infusión del metotrexato. Pueden disminuir la secreción tubular de metotrexato y asociarse a toxicidad grave hematológica y gastrointestinal. El probenecid también disminuye el transporte tubular del metotrexato.
- El metotrexato se une a albúmina y algunos fármacos pueden producir toxicidad por desplazamiento competitivo (salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas).
- Las penicilinas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato.
- El riesgo de hepatotoxicidad puede aumentar con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.
- Las deficiencias de folato pueden incrementar la toxicidad del metotrexato. El cotrimoxazol puede ocasionalmente incrementar su toxicidad, probablemente mediante la reducción de la secreción tubular del metotrexato junto con efectos antifolato.
- La coadministración de metotrexato con otros nefrotóxicos, como el cisplatino, requiere una estrecha monitorización. El metotrexato puede incrementar los niveles de mercaptopurina.



Oncología