

Osteosarcoma multicéntrico. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Multicentric osteosarcoma. Case report and literature review

» Ángel Castro Dajer MD Esp.^{1,2*}



» Kevin Andrés Montes Durango MD.²



» Víctor Andrés Rodríguez Balseca MD.²



» Soraya Paternina Palomo MD Esp.²

¹ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

² Clínica Blas de Lezo, Cartagena, Colombia.

Recibido el 22 de febrero de 2021; aceptado el 29 de diciembre de 2021

<https://doi.org/10.51643/22562915.127>

Resumen

El osteosarcoma es una neoplasia maligna poco frecuente que se presenta principalmente en la población pediátrica. Frecuentemente su presentación clínica y diagnóstico se da de manera incidental, ya que carece de una sintomatología específica. El osteosarcoma multicéntrico es una presentación más rara de la enfermedad con una incidencia del 1 al 2 % de todos los osteosarcomas. Se presenta un caso clínico de paciente femenina de 13 años de edad con diagnóstico de osteosarcoma multicéntrico (región diafisiometafisiaria distal de fémur izquierdo y fémur derecho), que recibe tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, radioterapia y resección quirúrgica de foco tumoral primario. La paciente recibe quimioterapia neoadyuvante, radioterapia para focos tumorales pulmonares y resección quirúrgica de foco tumoral primario con 100 % de necrosis tumoral y disminución de número, tamaño y actividad tumoral pulmonar. Por lo anterior, se concluye que es fundamental la sospecha clínica inicial de focos múltiples al diagnosticar osteosarcoma como estrategia para mejorar el enfoque del paciente, el cual puede mejorar considerablemente la sobrevida con las nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, llevando a considerarse una patología curable.

Palabras clave: Neoplasias óseas; osteosarcoma; metástasis de la neoplasia; pediatría; terapia neoadyuvante.

Abstract

Osteosarcoma is an uncommon malignant neoplasm that occurs mainly in the pediatric population.

* **Autor para correspondencia:** Ángel Castro Dajer. Médico Oncólogo Pediatra.

Correo electrónico: acastrod@unicartagena.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.127>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Frequently, its clinical presentation and diagnosis occurs incidentally, since it lacks specific symptoms. Multicentric osteosarcoma is a rarer presentation of the disease with an incidence of 1% to 2% of all osteosarcomas. A clinical case of a 13-year-old female patient is presented with a diagnosis of multicentric osteosarcoma (distal diaphysiometaphyseal region of the left femur and right femur), who receives treatment with neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy and surgical resection of the primary tumor focus. Patient receives neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy for pulmonary tumor foci and surgical resection of primary tumor focus with 100% tumor necrosis and reduction in number, size and activity on lung tumor. We concluded that the initial clinical suspicion of multiple foci is essential when diagnosing osteosarcoma as a strategy to improve the patient's approach, which can considerably improve survival with new diagnosis and treatment strategies, leading it to be considered a curable pathology.

Keywords: Bone neoplasms; osteosarcoma; neoplasm metástasis; pediatrics; neoadjuvant therapy.

Introducción

El osteosarcoma es una neoplasia poco frecuente de características malignas que se presenta principalmente en la población pediátrica, con una media de edad al diagnóstico de entre 16 y 18 años, y un pico en la adolescencia y en mayores de 65 años. Su estudio inicia de manera incidental ya que carece de una sintomatología específica; generalmente se sospecha posterior a un trauma local, con signos inflamatorios que no mejoran a pesar de medidas iniciales, por lo que habitualmente al momento del diagnóstico se encuentra en estadios avanzados con extensión sistémica, identificando focos tumorales multicéntricos, incluso metástasis pulmonares que dificultan el tratamiento y empeora el pronóstico. El presente caso clínico tiene como objetivo aumentar la sospecha diagnóstica de esta forma de presentación atípica del osteosarcoma, la cual tiene como tiene un pronóstico de supervivencia menor al compararse con la presentación unifocal, inclusive con metástasis aisladas. ^(1,2)

Presentación del caso

Paciente femenina de 13 años de edad, sin antecedentes patológicos personales de importancia, ingresa por cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en edema, rubor, calor, dolor en muslo izquierdo que limita su funcionalidad posterior a trauma

contundente menor sin fracturas, inicialmente tratada con analgésicos convencionales sin mejoría. El cuadro se exacerba presentando aparición progresiva de tumoración dura, fija en tercio distal de muslo izquierdo, claudicación y aumento de la intensidad del dolor que persiste en reposo, por lo que se sospecha proceso infeccioso local de tejidos blandos abscedado y se realiza ecografía de tejidos blandos en donde se evidencia la presencia de masa a nivel de plano muscular tabicada de 7x6x9 cm. Se hospitaliza para realizar estudios de extensión que incluyeron RNM de fémur y rodilla, para evaluar mejor la lesión y definir abordaje quirúrgico. En las imágenes se aprecia lesión tumoral en región diafisiometafisiaria distal de fémur izquierdo, con erosión e irregularidad cortical, reacción perióstica con masa asociada de tejidos blandos, además, lesión focal hipointensa en metafisis distal de fémur derecho (*Figura 1*). El TAC de tórax simple y contrastado muestra múltiples imágenes nodulares de distribución difusa en ambos campos pulmonares, sugestivos de enfermedad metastásica (*Figura 2*). Los estudios de PET/CT y gammagrafía ósea reportan lesiones hipercaptantes en fémur izquierdo, fémur derecho y campos pulmonares que confirman presencia de lesiones en fémur contralateral y metástasis pulmonar activa. Se toma biopsia por Trucut de lesión en muslo izquierdo, que confirma el diagnóstico de osteosarcoma convencional de alto grado y biopsia de fémur derecho que reporta tejido óseo sin alteración, libre de proceso neoplásico.

A pesar de este reporte se diagnostica osteosarcoma multicéntrico sincrónico, se inicia protocolo de quimioterapia neoadyuvante basado en Ifosfamida, Doxorubicina y dosis altas de Metotrexate, cirugía de control local (procedimiento quirúrgico-reconstrutivo, cirugía de salvamento en fémur izquierdo)

y radioterapia para metástasis pulmonares. La patología postquirúrgica reporta 100 % de necrosis tumoral y los estudios de final de tratamiento (RNM y PET/CT) evidencian desaparición de lesiones en fémur derecho y disminución del número, tamaño y actividad de lesiones nodulares pulmonares (Figura 3).



Figura 1. Resonancia nuclear magnética de fémures. A) T2 Corte sagital fémur izquierdo; B) T2 Corte sagital fémur derecho; C) T1 Corte coronal fémures FSE; D) T1 Corte coronal fémures; E) T2 Corte axial y, F) T1 Corte axial.

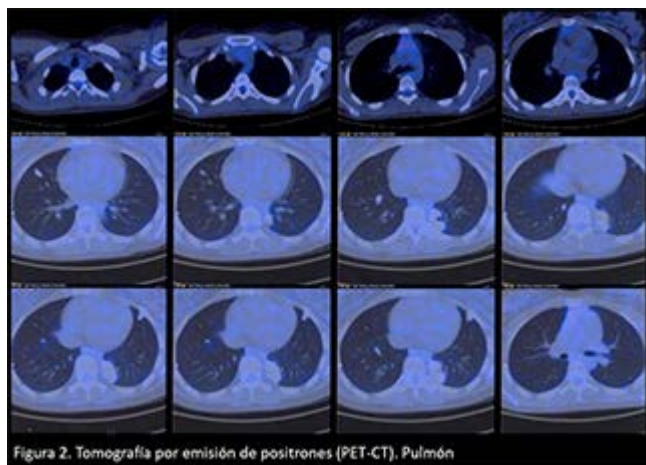


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones (PET-CT). Pulmón.

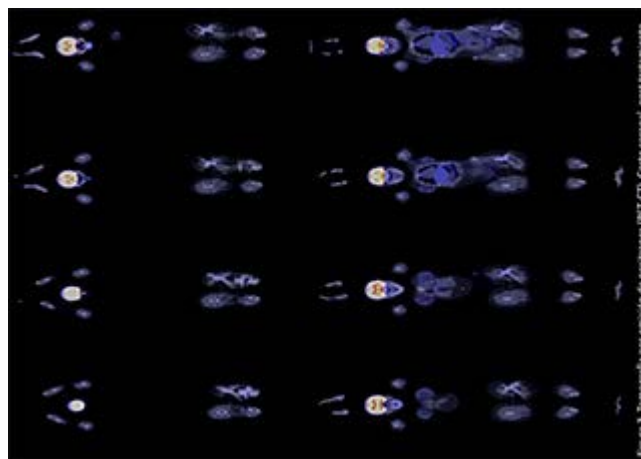


Figura 3. Tomografía por emisión de positrones (PET-CT). Corte coronal postratamiento.

Discusión

El osteosarcoma corresponde a un conjunto de neoplasias del tejido conjuntivo con alto potencial maligno, caracterizado por la capacidad de sus células mesenquimales tumorales de producir osteoide óseo. Su incidencia es baja, aproximadamente el 0.2 % de todos los cánceres; conforma el 20 % de las neoplasias malignas primarias de hueso y es el tumor óseo primario más frecuente en niños por encima del sarcoma de Ewing y el condrosarcoma, presentando dos picos, en la segunda y séptima década de la vida, siendo más frecuentes en el primer grupo, mientras que los segundos generalmente son secundarios a enfermedades óseas.^(3,4)

Se presenta con más frecuencia en el sexo masculino en un 60 % y afecta en mayor medida a la raza negra: el 80 % aparece localizado en los huesos alrededor de la rodilla y en el húmero proximal, en la epífisis o metáfisis. Aproximadamente el 20 % de los pacientes tienen metástasis o micrometástasis al momento del diagnóstico, principalmente en pulmón, seguido de tejido óseo ipsilateral (metástasis saltatorias), los ganglios linfáticos u otros órganos.^(5,6)

La etiología es desconocida, se relaciona con el periodo de crecimiento óseo acelerado y alteraciones óseas como infartos óseos, displasia fibrosa, radioterapia o quimioterapia previa, enfermedad de Paget, asociado al síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma hereditario, síndrome de Rothmund-Thomson y los síndromes de Bloom. Sin embargo, en la actualidad carece de anormalidad molecular o translocación específica. Histológicamente los osteosarcomas se diferencian según el componente celular que predomina y se clasifican principalmente en osteoblástico (osteoide inmaduro) el más frecuente, condroblástico (matriz cartilaginosa) y fibroblástico.⁽²⁾

La presentación clínica depende de la localización y edad del paciente y consiste en aparición de masa dolorosa que puede comprometer tejidos blandos, dolor localizado constante que evoluciona progresivamente aumentando de intensidad, con frecuencia

relacionado a traumatismos previos y en algunos casos se presenta por fracturas patológicas.⁽²⁾

El diagnóstico se realiza por hallazgo incidental, generalmente en busca de fracturas óseas secundarias a trauma o sospecha de procesos infecciosos a través de radiografías simples donde se aprecia la destrucción ósea del patrón trabecular normal, focos escleróticos de formación ósea, reacciones periósticas y masas de tejidos blandos.⁽⁷⁾

Las imágenes de tomografía se utilizan para delimitar la matriz y la destrucción cortical, además de la detección de fracturas patológicas ocultas y enfermedad metastásica principalmente en parénquima pulmonar. Las imágenes de resonancia magnética se utilizan para evaluar afectación intramedular, los tejidos blandos y la relación de la neoplasia con las estructuras neurovasculares adyacentes. Ambos estudios son necesarios para la estadificación y planificación quirúrgica.⁽⁸⁾ En la gammagrafía ósea se aprecian las posibles metástasis intraóseas y metástasis no continuas. El PET/CT se utiliza principalmente para evaluar la respuesta tumoral a la quimioterapia.⁽⁸⁾

Los exámenes de laboratorio serológicos continúan en discusión, sin embargo, es habitual encontrar niveles elevados de fosfatasa alcalina y puede ser utilizada como marcador de respuesta al tratamiento; otros laboratorios que pueden estar elevados al momento del diagnóstico son el lactato deshidrogenasa y la eritrosedimentación. Siempre tienen que descartarse otras patologías óseas como el sarcoma de Ewing, tumores óseos benignos y osteomielitis crónica, como diagnóstico diferencial.^(3,4)

El principal objetivo terapéutico es la resección quirúrgica del tumor primario y/o metástasis, no obstante, la quimioterapia neoadyuvante tiene gran importancia ya que aumenta el porcentaje de necrosis tumoral al momento de la resección y erradica las micrometástasis con, mejoría en el pronóstico del paciente.⁽⁹⁻¹¹⁾

El pronóstico de estos pacientes depende de la localización y extensión de la neoplasia, siendo los huesos planos de mejor pronóstico y la presencia de metástasis óseas múltiples, el peor. Depende también del grado de necrosis

tumoral al momento de la resección, por lo que se considera de mejor pronóstico tumores con más del 90 % de necrosis.^(12,13)

Osteosarcoma multicéntrico: la primera vez que se describió una lesión sugestiva de osteosarcoma multicéntrico en la literatura fue en 1883 y aun no es claro su comportamiento tumoral; se desconoce si representa una diseminación metastásica temprana o un origen multicéntrico.⁽¹⁴⁾

El osteosarcoma multicéntrico es la aparición de más de un foco tumoral en el tejido óseo; es una presentación poco frecuente, con una incidencia del 1 al 2 % de todos los osteosarcomas. Se presenta principalmente en huesos largos, pero también pueden presentarse en vértebras, costillas y esternón, cráneo, manos y pies y epífisis. En comparación con el osteosarcoma convencional, se presenta en edades menores en promedio a los 12 años (5-15 años) con más frecuencia en el sexo masculino.^(15,16) Se ha asociado con mutaciones de p53 y retinoblastoma.^(17,18)

Tiene un patrón de crecimiento rápido y simétrico, las lesiones comparten el mismo tamaño y características histológicas y no se encuentra en asociación con la enfermedad de Paget o a exposición a radiación.^(15,19)

Se clasifica en sincrónico cuando los múltiples focos aparecen simultáneamente (cinco meses de la presentación inicial) o metacrónicos cuando aparecen secuencialmente (cinco meses después de la presentación inicial).⁽¹⁶⁾

Pueden presentarse dos o más focos tumorales discontinuos en el mismo hueso o en huesos adyacentes a través de una articulación, descritos en la literatura como metástasis saltatoria; la incidencia varía entre el 0,7 % y el 25 %.^(20,21)

La lesión de mayor tamaño encontrada se describe como el foco tumoral primario o dominante, los focos tumorales secundarios normalmente no son extraóseos y generalmente al momento del diagnóstico no presenta focos tumorales pulmonares, sin embargo, pueden evolucionar y ser muy agresivos convirtiéndose en metástasis pulmonares.⁽²²⁾ Las lesiones son muy escleróticas y no traspasan fácilmente la

corteza, su histología es la de un osteosarcoma osteoblástico convencional, generalmente muy esclerótico de alto grado.^(15,16)

El foco tumoral dominante y los focos metástasis tienen similar respuesta a la quimioterapia, lo que fortalece la hipótesis de un tumor primario con metástasis.^(9,23) Sin embargo, por su mayor capacidad de invasión tienen una pobre respuesta a la terapia multimodal con un curso rápido y mal pronóstico.⁽²⁴⁾ Los osteosarcomas sincrónicos se comportan de forma más agresiva que los osteosarcomas metacrónicos.⁽¹⁶⁾ La supervivencia para ambas presentaciones varía en las diferentes series de caso, en promedio es de aproximadamente 32.5 meses.^(25,26)

Conclusiones

El osteosarcoma multicéntrico es considerado como una presentación inusual de la enfermedad y constituye un reto diagnóstico para el clínico, debido a que requiere estudios a profundidad mediante imagenología para descartar focos ocultos. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de osteosarcoma multicéntrico, quien recibe quimioterapia neoadyuvante acompañada de radioterapia para lesiones tumorales pulmonares y cirugía de salvamiento, resultando en remisión completa de la enfermedad, sin actividad tumoral activa en focos pulmonares ni progresión de la patología. Se concluye que un examen clínico e imagenológico riguroso como enfoque inicial del paciente con sospecha de osteosarcoma, puede ayudarnos a realizar un diagnóstico preciso que ayude a guiar el tratamiento y así mejorar su pronóstico, llevándonos a resultados clínicos favorables.

Aspectos éticos

Se obtuvo consentimiento informado del representante legal de la paciente, expuesto en este caso de forma explícita por medio de un formato de consentimiento informado, en donde nos da consentimiento de uso de la información clínica de la paciente. Esta revisión de caso clínico fue previamente autorizada por el comité de ética de la Clínica Blas de Lezo.

Fuente de financiación

Recursos propios de los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Ángel Castro Dajer y Víctor Andrés Rodríguez Balseca contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito. Kevin Andrés Montes Durango

y Soraya Paternina Palomo contribuyeron en la adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Ángel Castro Dajer. Oncólogo Pediatra Universidad Nacional de Colombia.

Kevin Andrés Montes Durango. Médico general, Universidad de Cartagena.

Víctor Andrés Rodríguez Balseca. Médico general, Universidad de Cartagena.

Soraya Paternina. Oncóloga pediatra, Hospital Profesor A. Posada, Buenos Aires, Argentina.

Referencias

1. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. [Internet]. 2008;113(7):1552–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.23776>
2. Taran SJ, Taran R, Malipatil NB. Pediatric osteosarcoma: An updated review. *Indian J Med Paediatr Oncol*. [Internet]. 2017;38(1):33–43. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203513>
3. Cooper G. Bone cancer. *Va Med Mon* (1918). 1951;78(12):654.
4. Farfalli G, Aponte Tinao L, Ayerza M. Actualización en osteosarcoma. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. 2009;74(1):85–101.
5. Santini Araujo E. Comportamiento Epidemiológico del Osteosarcoma en Población Mexicana durante los años 2005-2014. [Epidemiologic behavior of osteosarcoma in Mexican population from 2005 to 2014]. *Rev la Asoc Argentina Ortop y Traumatol*. [Internet]. 2016;81(3):227. Disponible en: <https://doi.org/10.15417/542>
6. López Roldán P, Álvarez Gómez S, González Pulido JL. Actualización del osteosarcoma para el médico de familia. *Semergen*. [Internet]. 2011;37(1):22–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2010.06.008>
7. Sánchez-Torres LJ, Rascón Álvarez O, Ruiz Tenorio A, Rodríguez Domínguez EA, Santos Hernández M. Caracterización epidemiológica y radiológica del osteosarcoma. *Gac Mex Oncol*. [Internet]. 2015;14(4):196–203. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.10.001>
8. Li J, Liu C, Ding T, Wu B, Chen F, Jin B. CT and MRI analysis of primary osteosarcoma in children. *Biomedical Research* [Internet]. 2017;28(15):6893–6. Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/abstract/ct-and-mri-analysis-of-primary-osteosarcoma-in-children-8134.html>
9. Yuan G, Chen J, Wu D, Gao C. Neoadjuvant chemotherapy combined with limb salvage surgery in patients with limb osteosarcoma of enneking stage ii: A retrospective study. *Onco Targets Ther*. [Internet]. 2017;10:2745–50. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S136621>
10. Yao W, Cai Q, Wang J, Gao S. Treatment of osteosarcoma around the knee in skeletally immature patients. *Oncol Lett*. [Internet]. 2017;5241–8. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6903>
11. Suárez A, Soto C, Gómez L, Gamboa Ó, Soto D, Escandón S, et al. Resultados del tratamiento de osteosarcoma convencional de alto grado en niños y adolescentes: análisis de supervivencia de una cohorte tratada sin metotrexato. *Rev Colomb Cancerol*. [Internet]. 2017;21(2):86–

94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.04.001>
12. Salvo Aguilera L, Cavada Ch. G. Factores pronósticos de sobrevida de pacientes con osteosarcoma. *Rev Chil Ortop y Traumatol* [Internet]. 2016;57(1):3–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rchot.2016.01.001>
 13. Anderson ME. Update on Survival in Osteosarcoma. *Orthop Clin North Am* [Internet]. 2016;47(1):283–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2015.08.022>
 14. Amstutz HC. Multiple osteogenic sarcomata — Metastatic or multicentric? Report of two cases and review of literature. *Cancer*. [Internet]. 1969;24(5):923–31.
 15. Picci P, Manfrini M, Donati DM, Gambarotti M, Righi A, Vanel D, et al. Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions. *Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-29676-6>
 16. Corradi D, Wenger DE, Bertoni F, Bacchini P, Bosio S, Goldoni M, et al. Multicentric osteosarcoma: Clinicopathologic and radiographic study of 56 cases. *Am J Clin Pathol*. [Internet]. 2011;136(5):799–807. Disponible en: <https://doi.org/10.1309/AJCPoVoOATKCNAZP>
 17. Potepan P, Luksch R, Sozzi G, Testi A, Laffranchi A, Danesini GM, et al. Multifocal osteosarcoma as second tumor after childhood retinoblastoma. *Skeletal Radiol*. 1999;28(7):415–21.
 18. Iavarone A, Matthay KK, Steinkirchner TM, Israel MA. Germ-line and somatic p53 gene mutations in multifocal osteogenic sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(9):4207–9.
 19. Rossier-Guillot LA, Tecualt-Gómez R, Amaya-Cepeda R, Barrera-García MI. Osteosarcoma multicéntrico sincrónico con múltiples tumores primarios o enfermedad metastásica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta ortopédica Mex*. 2014;28(3):179–82. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2306-41022014000300006&lng=es.
 20. Kager L, Zoubek A, Kastner U, Kempf-Bielack B, Potratz J, Kotz R, et al. Skip metastases in osteosarcoma: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2006;24(10):1535–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2978>
 21. Enneking WF. “Skip” metastases in osteosarcoma. 1975. *Cancer*. [Internet] 36:2192–2205. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.2820360937>
 22. General H. Embolia tumoral pulmonar masiva: Complicación mortal en un paciente con osteosarcoma extraesquelético. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen (Mex)*. [Internet]. 2005;68(2):82–5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=1968>
 23. Bacci G, Fabbri N, Balladelli A, Forni C, Palmerini E, Picci P. Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. *J Bone Jt Surg - Ser B*. [Internet]. 2006;88(8):1071–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B8.17809>
 24. Yamamoto Y, Yamamoto N, Tajima K, Ohno A, Washimi Y, Ishimura D, et al. Characterization of human multicentric osteosarcoma using newly established cells derived from multicentric osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. [Internet]. 2011;137(3):423–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0885-9>
 25. Yang P, Gilg M, Evans S, Totti F, Stevenson J, Jeys L, et al. Survival of osteosarcoma patients following diagnosis of synchronous skip metastases. *J Orthop* [Internet]. 2020;18:121–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.10.003>
 26. Gok Durnali A, Paksoy Turkoz F, Ardic Yukruk F, Tokluoglu S, Yazici OK, Demirci A, et al. Outcomes of adolescent and adult patients with lung metastatic osteosarcoma and comparison of synchronous and metachronous lung metastatic groups. *PLoS One*. [Internet]. 2016;11(5):1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152621>