

# Tratamiento del osteosarcoma localizado de las extremidades\*

P. PICCI\*, G. BACCI\*, S. FERRARI\*, A. BRACH DEL PREVER\*\*, A. TIENGGHI\*\*\*, A. MANCINI\*\*\*\*, L. SANGIORGI\*, P. RUGGIERI\* y M. MERCURI\*

\* Centro de tumores óseos, Instituto Ortopédico Rizzoli, Bolonia, Italia.

\*\* III Departamento de Pediatría, Universidad de Torino, Italia.

\*\*\* Departamento de Oncología Médica, Hospital de Rarena, Italia.

\*\*\*\* IV Departamento de Pediatría, Universidad de Bolonia, Italia.

**Resumen.**—En la década de los setenta, la introducción de la quimioterapia preoperatoria en el tratamiento del osteosarcoma proporcionó mejoras dramáticas en los resultados obtenidos a largo plazo, en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y los procedimientos de salvación de miembros. En el presente trabajo se describe la experiencia acumulada en el Instituto Rizzoli, con la aplicación de varios protocolos activados sucesivamente. Igualmente, se describen los distintos factores pronósticos, la necrosis inducida por quimioterapia, dosis/intensidad y niveles séricos de metotrexato.

## TREATMENT OF LOCALIZED OSTEOSARCOMA OF THE EXTREMITIES

**Summary.**—In the seventies, the introduction of preoperative chemotherapy in the treatment of osteosarcoma dramatically improved the results in terms of disease-free survival and limb salvage procedures. This paper reports the experience at the Rizzoli Institute showing the results obtained with several successively activated protocols. Different prognostic factors, including chemotherapy induced necrosis, dose/intensity, methotrexate serum concentration are also discussed.

### LA CIRUGÍA AISLADA

Antes de la introducción de la quimioterapia, el pronóstico del osteosarcoma era muy pobre. Así, hasta 1972, en el Instituto Rizzoli, la supervivencia en estos pacientes era del orden de un 10%, a pesar de la realización de amputaciones en el 96% de los casos (1).

### LA QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA (ADYUVANTE)

Entre 1973 y 1982, un total de 238 pacientes recibieron tratamiento por medio de la quimioterapia

adyuvante (5 protocolos activados sucesivamente), en las que la supervivencia libre de enfermedad aumentó hasta el 44%. En dicho periodo se seguían realizando amputaciones en la mayoría de los casos (82%). Cinco de los 238 pacientes (el 2%) fallecieron por toxicidad farmacológica (4 por adriamicina y 1 por metotrexato) (2).

### QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA (NEOADYUVANTE). 1º ESTUDIO

En marzo de 1983 se activó el primer protocolo de quimioterapia neoadyuvante, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de ese 50% de pacientes que se esperaba que sobrevivieran, realizando cirugía de preservación de miembros e intentando reducir la toxicidad farmacológica (atribuible fundamentalmente a la cardiotoxicidad de la adriamicina).

El tratamiento consistía en dos ciclos preoperatorios de metotrexato i.v. (750 mg/m<sup>2</sup> vs. 7,5 g/m<sup>2</sup>)

#### Correspondencia:

Doct. PERO PICCI  
Laboratorio di Ricerca Oncologica  
Istituti Ortopedici Rizzoli  
Via di Barbiano 1/10  
I-40136 Bolonga - ITALY

\* Trabajo financiado por la Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Regione Emilia-Romagna e Instituto Rizzoli.

tras randomización), administrado en forma de infusión de 8 horas, y cisplatino intra-arterial (120 mg/m<sup>2</sup>) como infusión continua de 72 horas. Se administraba quimioterapia postoperatoria en función del grado de necrosis resultante. Aquellos pacientes que respondían favorablemente (necrosis igual o superior al 90%), seguían con los mismos dos fármacos (cisplatino i.v.) durante otros dos ciclos. En aquéllos con respuesta moderada (necrosis entre el 60 y el 89%) se daba por añadidura adriamicina como fármaco único a una dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> en dos días y durante tres ciclos. Finalmente, aquellos pacientes con respuesta pobre (necrosis inferior al 60%) recibieron una quimioterapia completamente diferente, con adriamicina más bleomicina-ciclofosfamida-actinomicina D (BCD) durante 5 ciclos (3).

Los datos correspondientes a 127 pacientes evaluables y tratados hasta septiembre de 1986 reflejan que la preservación de miembros era factible y segura (cirugía de salvamento del 72%), con sólo un 5% de recurrencias localizadas.

Observamos una buena necrosis en el 52% de los casos, una necrosis moderada en el 35% y una necrosis pobre en el restante 13% de pacientes.

El intento por evitar la utilización de la adriamicina en los sujetos que respondieron bien no tuvo éxito (4). De hecho, de los 15 pacientes (todos con respuesta buena) que fueron tratados sin adriamicina, tan sólo cuatro continúan actualmente libres de enfermedad (27%). Esta rama protocolaria se interrumpió súbitamente en diciembre de 1983 y desde ese mismo momento los pacientes con buena respuesta recibieron el mismo tratamiento (con la inclusión de adriamicina) que los sujetos con respuesta moderada.

La supervivencia libre de enfermedad continua era del 52% (58/112) entre los pacientes tratados con adriamicina.

En cuanto a la dosis de metotrexato, las más altas dieron una mejor supervivencia libre de enfermedad que las dosis bajas (60 frente a un 43%).

Este estudio también confirmó que los pacientes con cifras de respuesta necrótica superiores al 90% presentaban una supervivencia libre de enfermedad mejor que los pacientes con necrosis menores (61 vs. 33%). El índice de supervivencia muy bajo (13%) entre los sujetos con pobre respuesta necrótica (necrosis inferior al 60%) demostró que el hecho de cambiar el tratamiento postoperatorio

en tales pacientes no era suficiente como para mejorar el pronóstico.

## QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA (NEOADYUVANTE). 2º. ESTUDIO

Basado en estos resultados, se activó un segundo protocolo de quimioterapia neoadyuvante en octubre de 1986. Los objetivos fueron:

a) Incrementar el número de pacientes con buena respuesta, aplicando un régimen de quimioterapia preoperatoria más agresiva. Por consiguiente, se administró metotrexato a una dosis de 8 g/m<sup>2</sup> en todos los pacientes, añadiendo adriamicina de forma postoperatoria (60 mg/m<sup>2</sup> i.v. en 8 horas) y administrado de forma contemporánea al tercer día de cisplatino.

b) Aumentar el índice de curación en pacientes con necrosis inferior al 90%, añadiendo ifosfamida y VP 16 a los tres fármacos empleados en el preoperatorio (5), en lugar de cambiar completamente de tratamiento.

Este segundo estudio se concluyó en diciembre de 1989, con un total de 144 casos evaluables.

Trece pacientes sufrieron amputaciones (9%). 9 recibieron plastias de rotación (6%) y 122 (85%) fueron sometidos a cirugía de preservación de miembros.

En lo referente a la necrosis, 112 sujetos (78%) mostraron buena respuesta (necrosis superior al 90%), frente a 32 (22%) con una respuesta pobre (necrosis inferior al 90%).

En el seguimiento a 4-7 años, un total de 106 pacientes se hallan libres de enfermedad de forma continuada (78%). Dos pacientes fallecieron debido a los efectos cardiotóxicos. Un total de 35 pacientes sufrieron metástasis (24%), tras un período de entre tres y 45 meses (media, 25 meses). En los referente al control local, sólo se observaron tres recurrencias, a los 23, 24 y 40 meses. Dos de estas recurrencias locales fueron seguidas de metástasis pulmonares.

Al analizar la supervivencia libre de enfermedad en relación con la necrosis, observamos un total de 9 metástasis en 32 pacientes con necrosis pobre (28%), frente a 26 de entre 112 casos (23%) con respuesta buena.

El estudio de los datos reveló que el pronóstico se halla relacionado con la dosis/intensidad global

del tratamiento aplicado. Así, los pacientes con dosis/intensidad superior al 90% presentaban una supervivencia libre de enfermedad del 84%, frente a un 69% para los pacientes con un valor dosis/intensidad menor ( $p=0,03$ ) (6). En este sentido, la evaluación de la dosis/intensidad para agentes individuales mostró que el papel del VP 16 no era significativo a la hora de incrementar la supervivencia libre de enfermedad entre pacientes con valores de necrosis inferiores al 90%.

También se efectuó un análisis del valor medio de la concentración sérica de metotrexato al final de las infusiones ( $C_{max}$ ). Así, los datos correspondientes a 105 pacientes mostraron que la supervivencia libre de enfermedad era del 94% para los 36 individuos con un  $C_{max}$  superior a 700 micromoles/l., frente a un 70% para los 69 pacientes con  $C_{max}$  menores ( $p=0,001$ ) (7).

Otro factor que se evaluó en este estudio era el valor pronóstico de una necrosis del 100%. En este sentido, los 20 pacientes con necrosis completas tenían una supervivencia libre de enfermedad del 95%, frente a un 74% en el caso de los demás enfermos.

Las conclusiones de este segundo estudio fueron:

- 1) Más del 70% de los pacientes pueden ser curados.
- 2) El porcentaje de pacientes con buena respuesta se incrementa añadiendo adriamicina en el preoperatorio.
- 3) El pronóstico de pacientes con necrosis inferiores al 90% se ve incrementado al añadir ifosfamida preoperatoriamente.
- 4) La amputación puede evitarse en más del 85% de los casos.
- 5) La dosis/intensidad parece estar en relación estricta con el pronóstico.
- 6) El pronóstico también parece estar relacionado con el nivel sérico de metotrexato al final del período de infusión.
- 7) La necrosis total podría representar otro buen parámetro para diferenciar el tratamiento postoperatorio.
- 8) La cardiotoxicidad por adriamicina permanece como uno de los principales problemas de este tratamiento.

## QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA (NEOADYUVANTE). ESTUDIOS RECIENTES

En enero de 1990 se activó un estudio piloto con el objetivo de incrementar la dosis/intensidad. La quimioterapia preoperatoria era la misma que la utilizada en el segundo estudio, pero con una dosificación distinta. De hecho, tras una randomización, o se incrementaba la dosis de adriamicina hasta  $75 \text{ mg/m}^2$  o se elevaba la dosis de cisplatino a  $180 \text{ mg/m}^2$ . Además, se administró metotrexato en todos los casos a una dosis de  $10 \text{ g/m}^2$  (escalando, a ser posible, hasta  $12 \text{ g/m}^2$  en el segundo ciclo). En el postoperatorio, se emplearon los mismos fármacos en los pacientes con buena respuesta. En los individuos con cifras de necrosis inferiores al 90% se añadió ifosfamida.

En este protocolo, la dosis/intensidad del tratamiento global se vio incrementado en torno a un 30% en comparación con el estudio previo.

El estudio se cerró en junio de 1990, con 24 pacientes evaluables, mientras que otro paciente falleció por toxicidad atribuida a la adriamicina.

Se dieron un total de 55 ciclos y de éstos, 18 requirieron la hospitalización del paciente debido a una severa depresión medular.

Se realizó una sola amputación (4%), plastia rotatoria en tres pacientes (12%), y cirugía de salvamento de miembros en 20 casos (83%).

La necrosis obtenida era buena en el 58% de los pacientes, sin diferencia en las dos ramas del protocolo terapéutico. Este resultado pobre probablemente se puede atribuir a la alta toxicidad de los tratamientos, causando una prolongación del intervalo entre ciclos, con lo que se vio reducida la dosis/intensidad.

A modo de conclusión, este estudio piloto demostró que apenas resulta posible intensificar el tratamiento preoperatorio (excepto en lo que se refiere al metotrexato, que se tolera bien a una dosis de  $12 \text{ g/m}^2$ ).

Al no poder incrementar más allá la dosis/intensidad, se decidió evaluar la eficacia de la infusión intra-arterial de platino, frente a la infusión endovenosa. De hecho, la literatura no reflejaba datos que demostraran la superioridad (en términos de necrosis) de un método sobre el otro. Este nuevo estudio prospectivo randomizado se inició en julio de 1990 y concluyó en septiembre del año siguiente (8)

La quimioterapia preoperatoria consistía en dos ciclos de metotrexato a dosis alta (10-12 g/m<sup>2</sup>), seguido a los 6 días por 120 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino en infusión de 72 horas, con adriamicina (60 mg/m<sup>2</sup>) administrada de forma contemporánea al tercer día de cisplatino. La sola diferencia entre las dos ramas era la vía de infusión del cisplatino (intra-arterial vs. i.v.). Un total de 79 pacientes fueron randomizados (incluyendo 6 casos metastásicos); 40 recibieron administración intra-arterial y 39 dosificación i.v. Se realizaron amputaciones en 14 casos (18%), plastias de rotación en 6 (7,5%) y procedimientos de salvamento de miembros en los restantes 59 individuos (75%). No se dieron diferencias entre los dos grupos en términos de edad, sexo, localización tumoral, subtipo histológico, dosis/intensidad de la quimioterapia, o estadio oncológico. Observamos 31 buenas necrosis (77,5%) para casos tratados por vía intra-arterial, frente a 18 casos de necrosis buena (46%) para los otros pacientes. Esta diferencia era estadísticamente muy significativa (p=0,004).

Por consiguiente, este estudio demostró la mayor eficacia de la vía intra-arterial para el platino administrado en infusión continua de 72 horas, frente a la vía intravenosa.

Entre octubre de 1991 y diciembre de 1992, se efectuó otro estudio, en colaboración con el grupo alemán C.O.S.S. El objetivo era comparar la eficacia de nuestra rama preoperatoriamente estándar (administrando cisplatino intra-arterial), con otra rama diferente en donde se añadió ifosfamida a los otros tres fármacos - todos por vía i.v. (9, 10).

Un total de 59 pacientes fueron incluidos en este protocolo; 42 recibieron la rama triple fármaco, mientras que los restantes 17 recibieron la rama de cuatro fármacos (se aplicó randomización en proporción 2:1, porque otros pacientes fueron incluidos en la rama de cuatro fármacos en el grupo alemán).

El porcentaje de necrosis buena era del 83% para pacientes tratados mediante el protocolo de tres fármacos, frente al 76% en el caso de aquéllos que recibieron la otra rama. Los procedimientos de salvamento de miembro representaban un 90% y 80% en las dos ramas, respectivamente. Con este protocolo, Únicamente tres pacientes (5%) fueron sometidos a amputación y cuatro (7%) recibieron plastias de rotación.

Este estudio demostró que la ifosfamida en el tratamiento preoperatorio es eficaz en términos de la necrosis obtenida, ofreciendo resultados muy próximos a los derivados del cisplatino intra-arterial.

En cuanto al pronóstico, el seguimiento de estos tres estudios recientes es demasiado corto para proporcionar información de utilidad.

Desde enero de 1993, nuestros pacientes son tratados mediante un protocolo preoperatorio que incluye los cuatro fármacos eficaces (metotrexato, adriamicina, cisplatino e ifosfamida), administrándose el cisplatino por vía intra-arterial. No se realizan randomizaciones y postoperatoriamente, se emplearon los mismos cuatro agentes - durante dos ciclos en los pacientes con necrosis total y a lo largo de tres ciclos en los demás.

## CONCLUSIONES

El osteosarcoma localizado de las extremidades es una de las enfermedades neoplásicas en las que se obtuvieron mayores resultados. No sólo ha mejorado realmente el pronóstico hasta un 70-75% de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, sino que la cirugía practicada ha cambiado de forma radical, con un porcentaje de amputaciones reducido de 80 a menos de 10. Para obtener estos resultados, un grupo interdisciplinario —incluyendo oncólogos, cirujanos, radiólogos y patólogos—, resulta fundamental.

## Bibliografía

1. **Campanacci M, Bacci G, Bertoni F, Picci P, Minuttilo A, Franceschi A.** The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty year's experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer* 1981; 48: 1569-1581.
2. **Bacci C, Gherlinzoni F, Picci P, Van Horn JR, Jaffe N, Guerra A et al.** Adriamycin-methotrexate high dose versus adriamycin-methotrexate moderate dose as adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: a randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1337-1345.
3. **Bacci G, Picci P, Ruggieri P, Mercuri M, Avella M, Capanna R et al.** 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 vs moderate doses) and intra-arterial cisplatinium. *Cancer* 1990; 65: 2539-2553.
4. **Bacci G, Picci P, Gherlinzoni F, Van Hor JR, Orlandi M, Normand A et al.** Neoadjuvant chemotherapy for high grade osteosarcoma of the extremities: is a good response to preoperative treatment and indication to reduce postoperative chemotherapy? *Chemioterapia* 1986; 5: 140-143.

5. **Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tienghi A et al.** Primary chemotherapy and delayed surgery for non metastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high dose of Methotrexate (iv) followed by cisplatinum (ia) and Adriamycin (iv). *Cancer* 1993; 72: 3227-3238.
6. **Bacci C, Picci P, Avella M, Dallari I, Ferrari S, Prasad R et al.** The importance of dose-intensity in neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma. A retrospective analysis of a study in which high dose Methotrexate, Cisplatinum, and Adriamycin were used preoperatively. *J Chemotherapy* 1990; 2: 127-135.
7. **Ferrari S, Sassoli V, Picci P, Orlandi M, Strazzari S, Bacci G.** Serum methotrexate concentrations and tumor necrosis in patients with osteosarcoma of the extremities treated with a multidrug neoadjuvant regimen. Abstract of the 29th A.S.C.O. Annual Meeting, Orlando, N. 374, p. 144. 1993.
8. **Bacci G, Picci P, Avella M, Ferrari S, Casadei R, Ruggieri P et al.** Effect of intra-arterial versus intravenous Cisplatinum in addition to systemic Adriamycin and high dose methotrexate on histologic tumor response in osteosarcoma of the extremities. *J Chemotherapy* 1992; 4: 189-195.
9. **Bacci G, Picci P.** An analysis of factors influencing treatment options in osteosarcoma. *Forum* 1994; 4: 52-65.
10. **Picci P, Ferrari S, Bacci G, Gherlinzoni F.** Treatment recommendations for osteosarcoma and adult soft tissue sarcomas. *Drugs* 1994; 47: 82-92.