

¹Jefe de Equipo Oncología Ortopédica, Instituto Traumatológico. Santiago, Chile.
²Traumatólogo Equipo Oncología Ortopédica, Instituto Traumatológico. Santiago, Chile.

Trabajo realizado sin ningún tipo de apoyo financiero.

Recibido el 26 de marzo de 2022, aceptado el 20 de septiembre de 2023.

Correspondencia a:
Óscar Ceballos D.
San Martín 771. Santiago, Chile.

Osteosarcoma como patología GES. Experiencia de 7 años en Centro de Referencia Nacional

ORLANDO WEVAR CRUZ¹, ÓSCAR CEBALLOS DIEGUES²,
JORGE CABROLIER JIMÉNEZ², RICARDO TOLOSA SOTO²

Osteosarcoma as a GES-Listed Pathology: 7-Year Experience at a National Reference Center

Background: Osteosarcoma (OS) is the most frequent malignant primary bone tumor. The explicit health guarantee (GES) plan in Chile, a law that guarantees diagnosis, treatment, and rehabilitation, incorporated OS in 2014. **Objectives:** To describe the characteristics of the population over 15 years, with a histopathological diagnosis of OS, to define survival rate and complications, and to identify variables that affect these outcomes. **Methods:** A retrospective study from 2014 to 2020, including all patients affiliated with the public health system diagnosed with OS, with histological confirmation. From clinical records, we extracted demographic data, anatomical OS location, histopathological findings, admission stage, presence of metastases, treatment, complications, and survival. We determined prognostic factors by multivariate analysis. **Results:** 133 patients, 58.8% men, the average age was 31 years, and the most frequent location was the distal femur (34.9%). 56.4% of the patients were admitted in Enneking stage IIB, and 36.4% presented metastasis at admission. 14.3% presented complications, the most frequent periprosthetic infection (6 cases). 16% of patients evolved with local recurrence. The multivariate model showed that age and metastases at admission constitute independent prognostic variables, with a hazard ratio of 1.017 for age ($p = 0.016$) and 3.13 for metastases ($p = 0.0000$). In the subgroup analysis, patients without metastases at diagnosis had a 5-year survival of 54% versus 11% for the group with metastases. Adjusting for age, the 5-year survival for the non-metastatic and metastatic groups was 73% and 22%, respectively. **Conclusion:** This is our country's first demographic description study of patients with OS. In our series, the age of presentation and the presence of metastases at admission were factors that significantly affect prognosis. When adjusting for age, the survival percentages are comparable to those reported in other international centers specialized in sarcomas.

(Rev Med Chile 2023; 151: 880-886)

Key words: Bone Neoplasms; Osteosarcoma; Sarcoma.

RESUMEN

Introducción: El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo primario maligno más frecuente. En 2014 se incorporó en Chile dentro del plan de garantías explícitas en salud (GES), ley que garantiza el tratamiento desde la sospecha hasta su tratamiento y rehabilitación. **Objetivos:** Describir las características de la población mayor de 15 años, con diagnóstico histopatológico de OS, definir su sobrevida, complicaciones e identificar variables que afectan estos

resultados. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de OS, con confirmación histológica, desde 2014 a 2020. Datos demográficos, sitio anatómico, hallazgos histopatológicos, estadio de ingreso, presencia de metástasis, tratamiento, complicaciones y sobrevida fueron registrados. Se realizó un estudio multivariante para determinar factores pronósticos. **Resultados:** 133 pacientes fueron incluidos. 58,8% hombres, la edad promedio fue 31 años y la localización más frecuente fue fémur distal (34,9%). El 56,4% de los pacientes ingresó en estadio Enneking IIB, 36,4% presentó metástasis al ingreso. Un 14,3% presentó complicaciones, siendo la más frecuente la infección periprotésica (6 casos). El 16% evolucionó con recidiva local. El modelo multivariante mostró que la edad y presencia de metástasis al ingreso constituyen variables pronósticas independientes, con un cociente de riesgo de 1,017 para edad ($p = 0,016$) y de 3,13 para presencia de metástasis ($p = 0,0000$). En el análisis de subgrupos, los pacientes sin metástasis al diagnóstico presentaron sobrevida a 5 años de 54% versus 11% para el grupo con metástasis; al ajustar por edad, la sobrevida a 5 años para el grupo sin metástasis y con metástasis fue de 73% y 22% respectivamente. **Conclusión:** Este es el primer estudio de descripción demográfica de pacientes con OS que se realiza en nuestro país. Los resultados son similares a lo reportado por la literatura internacional, destacando en nuestra serie la edad de presentación y presencia de metástasis al ingreso como factores que afectan el pronóstico de una manera significativa. Al ajustar por edad, los porcentajes de sobrevida son equiparables con lo reportado en otros centros internacionales especializados en sarcomas.

Palabras clave: Neoplasias Óseas; Osteosarcoma; Sarcoma.

Los tumores óseos comprenden entre el 3-5% de los cánceres en niños y menos del 1% de los cánceres en adultos. Dentro de estos últimos, el osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más frecuente en la segunda y tercera década de la vida y se caracteriza por la producción de matriz osteoide inmadura y células fusiformes¹. Su distribución es mundial, sin embargo su incidencia varía en diferentes países y poblaciones. En Estados Unidos se estima que 560 casos nuevos en niños y jóvenes son diagnosticados cada año², siendo su incidencia más alta en jóvenes de origen asiático, de las islas del pacífico y de origen afroamericano en comparación con población no hispana y nativos americanos de Alaska, cuya población muestra rangos de incidencia de entre 4 a 4.9 casos por millón de habitantes³. Rangos similares se observan en países europeos como en el sur de Italia⁴. En Latinoamérica, datos recientemente publicados destacan incidencias particularmente altas en Filipinas (11,4) y Ecuador (8,2)⁵. Sin embargo, este último estudio conducido por Mirabelo et al, señala que los datos obtenidos en América Latina son de limitada interpretación debido a la

escasa cantidad de casos reportados. En particular, en nuestro país no existen publicaciones en la literatura internacional respecto a estos datos, aunque se estima que se diagnostican alrededor de 15 a 20 casos nuevos cada año.

Desde el punto de vista histopatológico, los osteosarcomas de alto grado se clasifican según el tipo de célula predominante en osteoblásticos, condroblásticos, fibroblásticos, telangiectásicos, ricos en células gigantes, células pequeñas y esclerosantes, siendo los más frecuentes el osteosarcoma osteoblástico (71%), condroblástico (10%) y fibroblástico (9%)¹⁰.

Actualmente el tratamiento del osteosarcoma es multidisciplinario, las decisiones terapéuticas se toman en comités de expertos en cirujías de sarcomas (Cirujanos, oncólogos, traumatólogos, patólogos, radioterapeutas, kinesiólogos, fisiatras). Habitualmente incluye quimioterapia neoadyuvante, cirugía de resección tumoral, asociada o no a reconstrucción, y quimioterapia postoperatoria.

En nuestro país, en el año 2014, comenzó a regir la ley de Garantías Explícitas en Salud (GES) para osteosarcoma para pacientes mayores de 15

años, que asegura la atención por especialistas en oncología ortopédica con un plazo máximo de 3 meses desde la derivación por sospecha de osteosarcoma e incluyen el tratamiento completo de la enfermedad, desde la sospecha hasta su rehabilitación y seguimiento. Los objetivos al incorporar esta patología al GES son 1) Aumentar la sobrevida global, tomada como base 61% al año 2007; 2) Contribuir a mejorar la calidad de vida, con conservación de la extremidad (67%); 3) Reducir la mortalidad y 4) Estandarizar el proceso atención.

Para cumplir con lo anterior, el Instituto Traumatológico de Santiago "Dr. Teodoro Gebauer" fue asignado como centro de referencia nacional, convirtiéndose en el único centro público que trata esta patología en pacientes mayores de 15 años de nuestro país.

El objetivo de este trabajo es describir a la población mayor de 15 años, con diagnóstico confirmado a través de histología de osteosarcoma, definir la incidencia anual de osteosarcoma en nuestro país, describir la sobrevida y complicaciones asociadas a la enfermedad e identificar qué variables afectan estos resultados.

Material y Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de base de datos, identificando a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de osteosarcoma, con confirmación histológica, desde el período en que nuestra institución asume la calidad de centro de referencia nacional para osteosarcomas, lo que corresponde al período desde 2014 a 2020. Se revisó la ficha clínica de los pacientes y se extrajeron datos demográficos, sitio anatómico afectado, hallazgos histopatológicos, estadio de ingreso (Enneking), considerando la presencia o no de metástasis al momento de la presentación, tratamiento quirúrgico recibido, terapias coadyuvantes, complicaciones asociadas al tratamiento y sobrevida. El protocolo de este proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el comité de ética de nuestra institución (Instituto Traumatológico de Santiago, memorandum n°03, 6 de mayo de 2021).

Todos los pacientes fueron presentados en comité de oncología al momento del diagnóstico, y recibieron quimioterapia según la decisión del comité. El tratamiento quirúrgico a realizar fue

definido por el equipo de oncología ortopédica de nuestro centro en reunión clínica, luego de analizar las alternativas para cada caso y todos los pacientes fueron operados por el mismo equipo. Dentro de las opciones quirúrgicas se indicó en esta muestra: resección tumoral con o sin reconstrucción con artroplastias, resección con o sin injertos intercalares, amputaciones o desarticulación del segmento afectado. El manejo posterior considera inicio de rehabilitación precoz al día siguiente de la cirugía, egreso hospitalario en cuanto se considere alta por kinesiólogo y médico tratante con carga a tolerancia. Posteriormente, los pacientes fueron controlados clínica e imagenológicamente según lo sugerido por la guía GES de osteosarcoma (cada 3 meses los primeros dos años, luego cada 6 meses del segundo al quinto año posterior a la cirugía). El seguimiento imagenológico incluyó radiografías biplanares del segmento afectado y tomografía computada de tórax en los periodos anteriormente indicados, además de un cintigrama óseo anual o PET scan en algunos casos seleccionados.

Las variables categóricas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes. Las variables continuas mediante percentiles, promedio y desviación estándar. La sobrevida se estimó con el método de Kaplan Meier. La función de sobrevida se comparó mediante el test de *log-rank*, entre grupos. La asociación del tiempo de sobrevida con variables continuas se comparó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, usando como medida de asociación el Cociente de Riesgo (HR). La selección de variables pronósticas se hizo a través del método de Hosmer-Lemeshow. El modelo pronóstico final se generó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Todos los intervalos de confianza son de nivel 95%. Se utilizó una significación estadística del 5%. Los datos fueron procesados en STATA v 16.0.

Resultados

Se encontraron 133 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma en nuestra base de datos que cumplieran con los criterios de inclusión. El 58,7% de los pacientes analizados corresponde a hombres, la edad promedio fue de 31 años ($\pm 16,82$), siendo más frecuente entre las segunda y tercera décadas (30,83% y 28,57% de la muestra).

Tabla 1. Características generales de la muestra

Característica		Número (Porcentaje), DS
Género	Masculino	78 (58,65%)
	Femenino	55 (41,35%)
Edad (Años)	Promedio	31.39 $\pm$ 16.82
Lateralidad	Derecho	62 (46,97%)
	Izquierdo	70 (53,03%)
Metástasis	No	84 (63,64%)
	Sí	48 (36,36%)
Tiempo previo a consulta (meses)	Promedio	5.4 $\pm$ 8.03

Tabla 2. Nuevos casos por año

Año	n	Porcentaje
2014	11	8,27%
2015	28	21,05%
2016	14	10,53%
2017	17	12,78%
2018	22	16,54%
2019	24	18,05%
2020	17	12,78%
Total	133	100%

Tabla 3. Segmento comprometido

Segmento Comprometido	Frecuencia	Porcentaje
Fémur distal	46	34,85%
Tibia proximal	25	18,94%
Húmero proximal	19	14,39%
Fémur proximal	15	11,36%
Anillo pélvico	13	9,85%
Otros	15	10,61%
Total	133	100%

Tabla 4. Histología

Diagnóstico Histológico	Porcentaje
OS Central Convencional	86,36%
OS Yuxtacortical	5,30%
OS Telangiectásico	3,79%
OS de Células Pequeñas	1,52%
OS Secundario	0,76%
OS Células Gigantes	0,76%
Otros	1,52%

Tabla 5. Tratamiento indicado

Procedimiento	n	Porcentaje
Resección + Artroplastia	69	52
Sin cirugía	24	18
Amputación	21	16
Desarticulación	14	10,25
Resección en bloque	1	0,75
Resección en bloque + Injerto Intercalar	2	1.5
Hemipelvectomía	2	1.5
Total	133	100

Las características generales de la muestra se resumen en la Tabla 1. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la primera consulta es de 5,4 meses (Intervalo 1 a 84 meses). En promedio, ingresaron a nuestro centro 19 casos nuevos al año (Tabla 2). El sitio anatómico más frecuente fue el fémur distal (34,9%), seguido de la tibia proximal (18,94%) y el húmero proximal (14,39%). Otras localizaciones menos frecuentes fueron el fémur proximal y el anillo pélvico (Tabla 3). Dentro de las variables histológicas, el tipo más frecuente fue el osteosarcoma central convencional con 86,36%, seguido de las variantes yuxtacortical y telangiectásico con 5,3% y 3,8% respectivamente (Tabla 4). Con respecto al grado histológico, estos fueron en 75,4% de alto grado G3, seguido de 18,46% G2 y 6,5% G1. Del total de la muestra, 63,64% de los pacientes presentó sin metástasis al momento del diagnóstico. 36,4% sí presentó metástasis al diagnóstico, siendo la localización más frecuente a nivel pulmonar. Con respecto a la etapificación según Enneking, 56,4% de la muestra debutó en estadio IIB de Enneking.

Con respecto al tratamiento, la mayor parte de la muestra recibió el tratamiento según los protocolos nacionales consistente en quimioterapia neoadyuvante, cirugía oncológica seguido de quimioterapia adyuvante (61,1%). Un porcentaje menor de pacientes recibió solo cirugía (12,2%) y 7,63% recibió cirugía primaria y posterior quimioterapia adyuvante.

Dentro de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, en 54,14% se realizó cirugía con conservación de la extremidad afectada y 27,82% de los pacientes fueron sometidos a cirugía radical (amputación, desarticulación o hemipelvectomía) (Tabla 5).

Diecinueve pacientes presentaron al menos una complicación durante el seguimiento, correspondiente al 14,3% de la muestra. La complicación más frecuente fue la infección periprotésica con 6 casos. Quince pacientes requirieron reintervención por alguna de estas complicaciones. 16% de los pacientes presentó recidiva local.

El modelo multivariante mostró que la edad y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico constituyen variables pronósticas independientes, con un HR de 1,017 para la edad ($p = 0,016$) y de 3,13 para la presencia de metástasis ($p = 0,0000$).

La sobrevida global a 5 años fue de 36% (Figura 1). En el análisis de subgrupos se observó que los pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico presentaron una sobrevida a 5 años de 54% versus 11% para el grupo con metástasis (Figura 2); al ajustar por edad, la sobrevida a 5 años para el grupo sin metástasis y con metástasis fue de 73 y 22% respectivamente (Figura 3).

Discusión

El Osteosarcoma se agregó a las Garantías Explícitas en Salud (GES) desde el año 2014. Esta es la primera serie publicada en nuestro país sobre las características de la población afectada, sus resultados y sobrevida. Además es el primer reporte desde su incorporación a esta política de salud pública que realiza nuestro hospital, el cual es el centro de referencia nacional para esta patología.

Dentro de los factores de riesgos estudiados para el desarrollo de OS se encuentran la edad. El osteosarcoma se caracteriza por presentar una edad de presentación en distribución bimodal, con

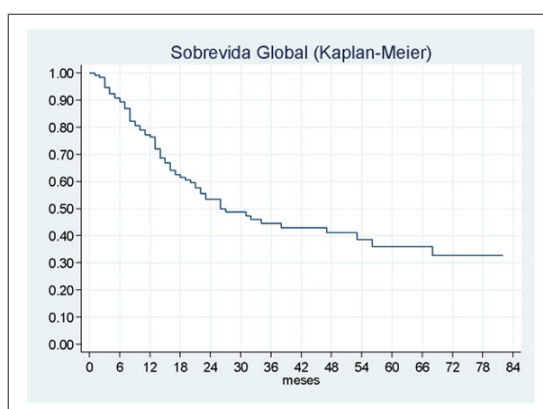


Figura 1. Sobrevida global.

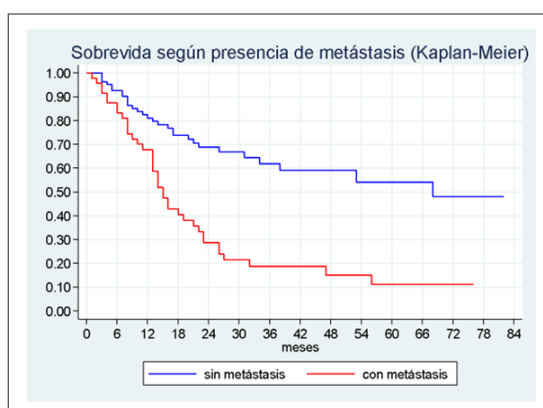


Figura 2. Sobrevida según presencia de metástasis.

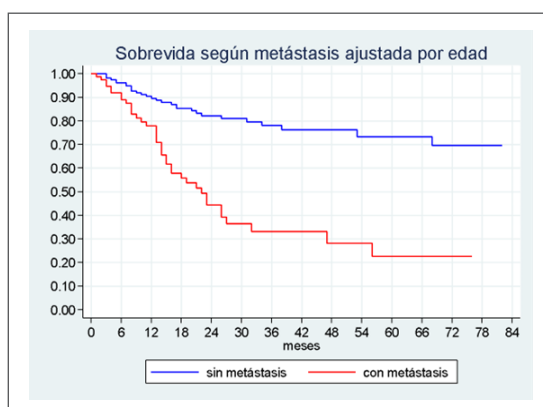


Figura 3. Sobrevida según metástasis ajustada por edad.

una elevada incidencia en niños y adolescentes (3 a 4,5 casos por millón de habitantes/año) y un segundo aumento de incidencia documentado en pacientes geriátricos (1,5 a 4,5 casos por millón de habitantes/año)⁶. En nuestra muestra

en particular, al ser un centro exclusivamente de población adulta, lo encontramos con mayor frecuencia entre la segunda y tercera décadas de la vida, acumulando entre ambas un 59.4% de la muestra. Con respecto al género, se ha descrito una relación género-específica para osteosarcoma, más fuerte en hombres que en mujeres⁵. Con respecto a estos dos últimos factores de riesgo mencionados, es interesante destacar que algunos estudios^{5,7} muestran que la mayor incidencia en hombres se ven a superior edad respecto a las mujeres. Los hombres presentan el tope de incidencia entre los 15-19 años, con una incidencia de 9-15 casos/millón de habitantes, comparado con las mujeres que presentan el tope de incidencia entre los 10-14 años, con una incidencia de 6-10 casos por millón de habitantes. Lo anterior podría sugerir factores asociados al crecimiento óseo y/o diferencias hormonales lo que en nuestra muestra en particular no se puede comparar dado que corresponde a población adulta. Otros factores de riesgo descritos en la literatura señalan el nivel socioeconómico como factor de mortalidad⁸, la estatura, la cual se asocia con mayor prevalencia desde la década del 1960 por Fraumeni⁹ y luego confirmado por distintos estudios. Se han descrito también múltiples marcadores genéticos de riesgo para el desarrollo de osteosarcoma, incluyendo el retinoblastoma hereditario, síndrome de Rothmund-Thomson y el síndrome de Li Fraumeni. Más recientemente, la asociación con alteraciones en los genes supresores de tumores está abundantemente descrito en la literatura¹. Estos factores actualmente no han sido estudiados en nuestra población pero es una proyección a considerar para estudios en el futuro.

Históricamente el tratamiento de estos pacientes consistía en cirugía ablativa sin terapias adyuvantes, con sobrevidas globales alrededor del 20%¹¹. Entre las décadas de 1970 y 1980 el tratamiento evolucionó a cirugías más conservadoras, logrando la preservación de la extremidad afectada, y la adición de quimioterapia revolucionó su tratamiento, mejorando tasas de sobrevida global a 5 años hasta valores de 60-70%¹². El aumento de la sobrevida producto del tratamiento con quimioterapia dió paso al cambio de paradigma desde cirugías ablativas hacia el actual estándar de cirugías conservadoras en el 80% de los casos¹³, tendencia que también se ha visto reflejada en la toma de decisiones sobre esta muestra en nuestra institución, donde la cirugía conservadora de

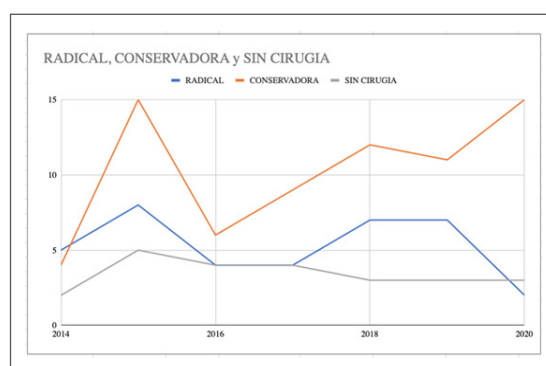


Figura 4. Tipo de tratamiento quirúrgico.

miembro llega hasta el 54,14% de la muestra. (Figura 4).

Existe una diferencia entre los porcentajes descritos en la literatura en comparación con nuestra serie, para cirugía conservadora y sobrevida global. Esta diferencia podría ser explicada por diversos factores. En primer lugar, estos son los primeros años de la implementación de esta política pública en nuestro sistema de salud, lo que implica ciertas resistencias a la implementación de cambios con respecto a conductas arraigadas. La implementación de la primera edición de la guía GES de "Osteosarcoma en personas de 15 años y más" publicada en 2013 implementa una serie de algoritmos y plazos a cumplirse que antes no estaban claramente determinados, y se seguían según los protocolos locales de cada institución participante. Con los años, estas sugerencias se fueron adoptando progresivamente, lo que podría influir en una mejora progresiva de los resultados.

Por otra parte, se encuentra la influencia propia de la geografía de nuestro país, al tratarse de un territorio extenso con sólo un centro de referencia nacional para el tratamiento de esta patología, los pacientes deben viajar grandes distancias para ser atendidos. Esto requiere una logística compleja y muchas veces determina un retraso en el diagnóstico o en el inicio del tratamiento; lo que podría estar relacionado a la presencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, que asciende a 36,4% en nuestra muestra. A su vez, la presencia de metástasis está directamente relacionada con la tasa de sobrevida a largo plazo reportada en nuestra serie. Por otra parte, nuestro centro es un hospital especializado en cirugía ortopédica y no cuenta con otras especialidades médicas, por lo tanto solo proporciona el tratamiento quirúrgico

a estos pacientes, siendo referidos a otro centro para recibir terapias adyuvantes, en particular, la terapia sistémica con quimioterapia. Esto requiere que la gestión y coordinación entre los centros sea óptima, lo que no siempre ocurre, y finalmente, puede llevar a tratamientos subóptimos.

Finalmente, existe una saturación del sistema nacional de salud chileno, determinado por un déficit de especialistas y recursos que podrían generar retrasos en la atención oportuna a estos pacientes. Si bien es cierto, los lineamientos de la guía GES sugieren plazos para algunas atenciones, estas no siempre se cumplen, debido a factores como el déficit de disponibilidad de atención por parte de especialistas, disponibilidad de pabellón para realización de cirugías y déficit de camas para atenciones hospitalizadas, en particular quimioterapia.

Esperamos que en el futuro los factores expuestos puedan ser mejorados, con el fin de proporcionar mejor atención a nuestros usuarios, buscando una mayor sobrevida y calidad de vida. En particular, podrían explorarse alternativas de pabellones exclusivos para el tratamiento de sarcomas y servicio de quimioterapia ambulatoria con asistencia de equipos a domicilio.

Agradecimientos

Catalina Cerro, Monitora GES, Instituto Traumatológico, Santiago, Chile. Ricardo Guzmán, Kinesiólogo Oncología Ortopédica, Instituto Traumatológico, Santiago, Chile.

Referencias

- Smrke A, Anderson PM, Gulia A, Gennatas S, Huang PH, Jones RL. Future Directions in the Treatment of Osteosarcoma. *Cells*. 2021 Jan 15; 10(1): 172.
- Whelan J, Seddon B, Perisoglou M. Management of osteosarcoma. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 7, 444–55 (2006).
- Sadykova LR, Ntekim AI, Muyangwa-Semenova M, Rutland CS, Jeyapalan JN, Blatt N, Rizvanov AA. (2020). Epidemiology and risk factors of osteosarcoma. *Cancer Investigation*, 1–14.
- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The International Incidence of Childhood-Cancer. *Int J Cancer*. 1988; 42(4): 511–20.
- Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *International journal of cancer*. 2009; 125(1): 229–34.
- Stiller C, Bielsack S, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006; 42(13): 2124–35.
- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The International Incidence of Childhood-Cancer. *Int J Cancer*. 1988; 42(4): 511–20.
- Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *Journal of Clinical Oncology*. 1994; 12(2): 423–31.
- Longhi A, Pasini A, Cicognani A, Baronio F, Pellacani A, Baldini N, et al. Height as a risk factor for osteosarcoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2005; 27(6): 314–8.
- Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck E, Hogenboom P. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur. J. Cancer* 2002, 38, 1218–25.
- Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986, 314, 1600–6.
- Eilber F, Giuliano A, Eckardt J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 21–6.
- Anderson ME. (2016). Update on Survival in Osteosarcoma. *Orthopedic Clinics of North America*, 47(1), 283–92.