

Estado Actual de los Tumores Óseos.

J. V. AMAYA VALERO, M. ANGULO SÁNCHEZ, F. BAIXAULI GARCÍA, J. BAEZA OLIETE, M. SALOM TAVERNER, M. FUERTES LANZUELA, T. MUT OLTRA.

SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA.

Resumen. En la presente actualización sobre el estado actual de los tumores óseos malignos, realizamos una revisión básica sobre todo en los avances de la biología molecular del osteosarcoma, sarcoma de Ewing y del condrosarcoma. Se presenta además un resumen sobre los avances y las posibilidades terapéuticas en el tratamiento quirúrgico de los tumores óseos malignos.

Current Status of Bone Tumors.

Summary. In this article we review basic aspects of biology and surgical treatment of malignant bone tumors, mainly on advances the molecular biology of osteosarcoma, Ewing's sarcoma and chondrosarcoma. Furthermore we present a summary of therapeutic progress and possibilities in the surgical treatment of malignant bone tumors.

Correspondencia:
Francisco Baixauli García
Servicio COT
Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Avda. Fernando Abril Martorell, nº 106.
46026 Valencia.

Papel de la Biología molecular en el desarrollo de los tumores óseos

Las moléculas constituyen la maquinaria invisible, necesaria e imprescindible para el desarrollo de los tumores músculo-esqueléticos. En ellas se encuentran, sin duda, las claves para encontrar nuevos tratamientos que permitan mejorar las tasas de curación de este grupo de enfermedades. El cirujano ortopédico oncológico debe conocer los mecanismos básicos de la biología molecular de los tumores, del mismo modo que el conocimiento del callo de fractura permite abordar el tratamiento de las fracturas desde una perspectiva científica.

Desde un punto de vista general, podemos decir que todo proceso neoplásico está causado por una alteración o mutación en el ADN transmitida genéticamente, o más frecuentemente adquirida, bien por exposición a agentes carcinogénicos o simplemente por errores en la replicación del ADN. Este proceso podría interpretarse desde un punto de vista evolutivo de forma similar a la evolución Darwiniana. Las células normales se van transformando, acumulando mutaciones. Algunas

de estas células adquieren una mejor capacidad para dividirse y crean clones de células que desplazan al tejido normal y además, en sus sucesivas divisiones, en este nuevo clon pueden ocurrir nuevas mutaciones que les hagan adquirir características de malignidad.

Para que este nuevo clon celular tenga capacidad de progresar en el ecosistema tisular en el que se encuentra debe alterar el equilibrio normal cumpliendo una serie de requisitos. Así pues, debe ser autosuficiente para crear sus propias señales de crecimiento celular, del mismo modo que debe ser insensible a las señales que provocan el detenimiento del mismo. Deben del mismo modo tener una capacidad de división ilimitada, escapando a los mecanismos de apoptosis celular. Por último, ser capaz de estimular la angiogénesis local y como consecuencia de todo lo anterior, invadir los tejidos circundantes y crecer a distancia.

Existen del mismo modo genes que codifican proteínas que controlan el proceso de división celular. La TP53 es una proteína que inhibe la mitosis y activa la apoptosis. El mecanismo por el que la TP53 induce la apoptosis celular es por liberación del citocromo C de la mitocondria, lo que produce alteraciones moleculares y celulares que llevan a la muerte celular programada por la activación intracelular de proteasas¹.

La pérdida de la función supresora permite la acumulación de mutaciones, y por tanto la desdiferenciación y la malignización. La mutación en el gen que codifica la proteína TP53 se ha relacionado con el síndrome de Li-Fraumeni, Rothmund-Thompson y síndrome de

Werner. En estos tres síndromes la alteración del gen p53, es la responsable de la alta incidencia de osteosarcoma en estos pacientes. La vía supresora TP53 está claramente alterada en estos pacientes, así como en los osteosarcomas de aparición esporádica².

Osteosarcoma

El gen del retinoblastoma (RB) es el primer gen supresor de tumores conocido. Produce la pRB que actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase de crecimiento y síntesis de proteínas y ARN (G1), a la fase de duplicación del ADN en el ciclo celular (Fase S). Cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la proteína Rb se inactiva, por lo que el freno desaparece y la célula atraviesa el punto de control G1-S. Si falta la proteína Rb o si una mutación altera su capacidad, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula avanzará hacia la fase S.

La alteración de este gen explica la aparición de Retinoblastoma como una enfermedad que se transmite de forma autosómica dominante. En el osteosarcoma se ha descrito del mismo modo la alteración de este gen supresor, lo que explica la etiopatogenia de este tumor y del mismo modo la elevada frecuencia de osteosarcoma en pacientes con Retinoblastoma.

La pRB se fosforila por las quinasas ciclina dependientes estableciendo un equilibrio entre la inducción a la diferenciación celular (activa), o a la proliferación celular (inactiva). Esta es la razón por la que su alteración estimula la proliferación celular descontrolada.

No solo se han descrito alteraciones en los genes supresores, también se ha descrito la presencia de oncogenes. De esta manera el oncogén c-MYC está relacionado con la regulación del crecimiento celular y la replicación del ADN. Aproximadamente un 10% de los osteosarcomas muestran una amplificación de este gen, que se pone de manifiesto de forma más frecuente en pacientes con osteosarcoma vinculado a la enfermedad de Paget. El oncogén c-Fos también se ha relacionado con la aparición de osteosarcoma de forma más frecuente. Cuando el gen homólogo viral v-Fos se inyecta en roedores, el animal transgénico que expresa el gen c-Fos desarrolla osteosarcoma. En un estudio reciente, se evidenció que el 61% de los osteosarcomas presentan niveles altos de c-Fos. Estos factores inciden en la aparición del osteosarcoma que dependiendo del momento de diferenciación celular en el que actúen provocarán un tumor más o menos diferenciado³.

Sarcoma de Ewing

La mayoría de sarcomas de Ewing presenta una translocación específica que fusiona el gen EWSR1 (cromosoma 22) con el gen FLI1 (cromosoma 11) formándose el oncogén EWS-FLI. Este oncogén funciona como un factor transcriptor y modula múltiples señales moleculares como Hedgehog/GLI, Wnt/ β -catenina, IGF1/IGF1R y TGF- β . Estas moléculas son fundamentales para la diferenciación y el crecimiento celular⁴.

Condrosarcomas

En el grupo de los Condrosarcomas, los estudios citogenéticos han mostrado una gran cantidad de variaciones genéticas con cariotipos complejos y heterogéneos. Clínicamente se ha observado que los tumores con alteraciones en el cromosoma 13 presentan una mayor agresividad local. También se ha relacionado a la familia de genes EXT (EXT 1, EXT 2 y EXT3), en la osteocondromatosis múltiple. Estos genes codifican glucosiltransferasas que tiene un papel importante en la síntesis del heparán sulfato. El heparán sulfato es un proteoglicano necesario para la síntesis de FGF (*Fibroblast growing factor*) y del PTHrP (*Indian hedgehog/parathyroid hormone-related protein*). Estos factores son fundamentales para el crecimiento y diferenciación del cartílago. Las mutaciones del gen EXT-1 se asocian con un mayor riesgo de malignización. Estudios recientes muestran que la inhibición de la PTHrP provoca apoptosis en Condrosarcomas.

El factor VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), induce la proliferación vascular, se encuentra elevado en tumores condrales de alto grado. También se ha observado que un alto nivel de MMP (*matrix metalloproteinases*) en relación con inhibidores de las mismas (TIMP-1) se asocia a un peor pronóstico en pacientes con condrosarcoma⁵.

En resumen, diferentes alteraciones moleculares tienen la responsabilidad última en el origen, desarrollo y agresividad de los sarcomas óseos. El conocimiento de la biología de los mismos, permite la búsqueda de dianas moleculares específicas que proporcionen un tratamiento más específico y eficaz conjuntamente al tratamiento quirúrgico de los mismos.

Técnicas de reconstrucción tumoral

La indicación de cirugía de salvamento del miembro debe cumplir con dos premisas: los márgenes oncológicos adecuados de resección tumoral no deben estar comprometidos y la extremidad salvada debe proporcionar una función superior a la que pueda ofrecer una prótesis después de la amputación⁶.

El objetivo final de la reconstrucción, después de una correcta resección oncológica, debe ser el proporcionar una estabilidad esquelética con cobertura adecuada de la herida que permita una pronta terapia adyuvante, conservando la capacidad funcional y optimizando el resultado estético.

Hay varios factores que deben ser considerados en el momento de decidir qué tipo de cirugía va a ser necesaria en cada paciente; los derivados del tumor son: el diagnóstico, la localización, la extensión y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante; los factores relacionados con el paciente son: la edad, el estilo de vida y las expectativas de reconstrucción.

Por último, se debe tener en cuenta tanto la experiencia del cirujano como la infraestructura disponible para llevar a cabo estos procedimientos exigentes y complejos, que necesitan de un abordaje multidisciplinar.

Megaprótesis

La sustitución de grandes segmentos articulares mediante prótesis resulta hoy día una opción efectiva, ya que proporciona estabilidad inmediata y carga precoz a diferencia del "aloinjerto" y no se ven afectadas por la quimioterapia y radioterapia adyuvante. La desventaja es su propensión a un fallo por fatiga y aflojamiento a largo plazo. La incidencia de infección, debido a que las prótesis actúan como un gran cuerpo extraño, se produce entre el 3.7% al 14% de los casos, siendo el germen más frecuentemente aislado el estafilococo coagulasa negativo. Son difíciles de tratar y pueden requerir retirada del implante, y a veces, la amputación⁷. El uso de manera profiláctica de prótesis recubiertas de plata parece disminuir la incidencia de infección en pacientes de riesgo.

La fijación cementada ofrece estabilidad inmediata, pero puede llevar a problemas de aflojamiento aséptico a medio o largo plazo, agravado por la enfermedad de las partículas.

El uso de collares de hidroxiapatita en la unión hueso-prótesis que favorece el crecimiento óseo alrededor de la prótesis y una técnica adecuada de cementación pueden ayudar a disminuir la incidencia de aflojamiento⁸.

La opción no cementada puede llevar a problemas de resorción ósea y requiere tiempo para una fijación segura, aunque puede tener una mayor supervivencia a largo plazo.

Aloinjertos

Aunque en la actualidad la reconstrucción con megaprótesis es la técnica preferida en muchos centros, el aloinjerto, desde que Bauer en 1910 describiera su implantación, ha sido utilizado con éxito durante muchos años. Sus principales aplicaciones son el aloinjerto osteoarticular, intercalar y el compuesto aloinjerto prótesis. Al igual que con la reconstrucción con megaprótesis, la infección es una grave complicación que puede llevar a la amputación.

La combinación de aloinjerto y prótesis tiene la ventaja de unir la estabilidad que proporciona la prótesis a la posibilidad de reinserción de partes blandas, fundamentales para la mejora de la función articular, y su uso es de elección en reconstrucciones de húmero proximal y codo, utilizándose también en fémur proximal y tibia proximal.

Injertos vascularizados

Los injertos óseos vascularizados son utilizados también para la reconstrucción de defectos óseos. El injerto más utilizado para este propósito es el peroné, siendo raras las complicaciones en la zona donante. El peroné vascularizado a menudo no es lo suficientemente fuerte para soportar la carga después de la reconstrucción de grandes defectos, en especial en las extremidades inferiores, las fracturas no son infrecuentes. En un intento de mejorar la incorporación de los aloinjertos, Capanna⁹ utilizó el

peroné vascularizado para proporcionar estabilidad estructural adicional a la reconstrucción.

Artrodesis

La fusión de la articulación es importante en los tumores que afectan a la columna vertebral, utilizándose injerto óseo autólogo procedente de la cresta ilíaca. La artrodesis también puede considerarse en lesiones de extremidades, en pacientes y tumores seleccionados en los que dejar una articulación fija, a pesar de la limitación, puede ser duradera y funcional.

Las articulaciones más comunes que se consideran para la artrodesis son la cadera, la rodilla y el hombro. Esta técnica no está exenta de complicaciones como la falta de unión, fractura por fatiga o infección, además de también ser un proceso largo en su rehabilitación.

Otras técnicas de reconstrucción

El **transporte óseo secuencial**, propuesto por Ilizarov, es un método que puede ser utilizado para la reconstrucción, a pesar de que los grandes defectos creados tras la resección, supone, un tiempo prolongado de regeneración ósea. La presencia de fichas y material de fijación externa son un riesgo de infección en pacientes que pueden estar inmunodeprimidos a causa de la quimioterapia. En los huesos largos inmaduros en tumores que afecten a la metáfisis, la **distracción fisaria**, propuesta por Cañadell¹⁰, permite conservar la epífisis y un margen seguro de resección.

También se han desarrollado para la reconstrucción en niños las **prótesis expansibles o de crecimiento**, dispositivos que permiten una ampliación progresiva de la longitud total de la prótesis, las más recientes se pueden alargar sin necesidad de cirugía invasiva, mediante un resorte que se activa utilizando campos magnéticos.

La **Rotacionplastia de Van Ness**, aunque no muy aceptada en nuestro medio por la deformidad estética producida, consiste en los tumores que afectan al fémur distal y la tibia proximal, la reconstrucción mediante la fusión del remanente de tibia con el femoral proximal tras la rotación de 180° grados y el tobillo se convierte en el equivalente a la rodilla donde es posible el anclaje de una exoprótesis efectiva.

En los últimos tiempos han habido avances en el **uso del propio tumor** del paciente una vez esterilizado, los métodos descritos han sido el uso de la autoclave, microondas, nitrógeno líquido y radioterapia. Una vez resecados, todos los tejidos afectados por el tumor, siempre que el hueso no esté muy dañado y tras ser esterilizado puede ser utilizado como "aloinjerto" con la ventaja de mantener un similar tamaño, lo que facilita la técnica de reconstrucción, evitando la transmisión de enfermedades y teniendo un menor coste.

El salvamento de la extremidad implica un alto coste y un esfuerzo multidisciplinar, no exento de complicaciones, donde los mejores resultados tienden a lograrse centralizando su tratamiento.

Bibliografía

1. **Hoeijmakers JH.** Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411:366-74.
2. **Ognjanovic S1, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P.** Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer* 2012; 118(5):1387-96.
3. **Sandberg AA, Bridge JA.** Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: Osteosarcoma and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 145:1-30.
4. **HaDuong JH, Martin AA, Skapek SX, Mascarenhas L.** Sarcomas. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(1):179-200.
5. **Boveé JV, Cleton-Jansen AM, Taminiau AH, Hogendoorn PC.** Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6:599-607.
6. **Puri A.** The principles of surgical resection and reconstruction of bone tumours *Orthopaedics and Trauma* 2010; 24(4): 266-75.
7. **Jeys LM, Grimmer RJ, Carter SR, Tillman RM.** Periprosthetic infection in patients treated for an orthopedic oncological condition. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:842-9.
8. **Coathup MJ, Batta V, Pollock RC, Aston WJ, Cannon SR, Skinner JA, Briggs TW, Unwin PS, Blunn GW.** Long-Term Survival of Cemented Distal Femoral Endoprostheses with a Hydroxyapatite-Coated Collar: A Histological Study and a Radiographic Follow-up *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95(17):1569-75.
9. **Capanna R, Campanacci DA, Belot N, y cols.** A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthop Clin North Am* 2007; 38:51-60.
10. **Canadell J, Forriol F, Cara JA.** Removal of metaphyseal bone tumours with preservation of the epiphysis. Physeal distraction before excision. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76:127-32.