

# Osteosarcoma primario de alto grado en un preescolar.

## Primary high-grade osteosarcoma in the early childhood.

Gerardo Félix-Ramos\*. Ana Carolina Castillo-Urías\*\*. Luis Roberto Olivas-Román \*\*\* Lineth Alejandra Mendoza-Castro\*\*\*\*

\* Pediatra Intensivista. Servicio de Pediatría. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Gineco-pediatría "Dr. Lucio Mayoral Hernández". Hermosillo, Sonora, México.

\*\*Pediatra Oncólogo. Servicio de Oncología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Gineco-pediatría "Dr. Lucio Mayoral Hernández". Hermosillo, Sonora, México.

\*\*\* Patólogo Pediatra. Servicio de Patología. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de zona #14. Hermosillo, Sonora, México.

\*\*\*\* Residente de 1er año de Pediatría. Hospital Infantil del Estado de Sonora

Correspondencia: Gerardo Félix Ramos. Correo: pedia-tragerardofelix@gmail.com. Blvd Justo Sierra s/n. Col. Constitución. Hermosillo, Sonora, México.

### RESUMEN

**Introducción:** Los tumores óseos representan aproximadamente el 8.2 % de las neoplasias infantiles, con una media de presentación a los 16 años, aunque también puede afectar a niños menores de 5 años en los que se ha visto un comportamiento distinto. **Objetivo:** Describir el caso de un preescolar con osteosarcoma osteoblástico así como las implicaciones en este grupo etario. **Presentación de caso clínico:** Masculino de 3 años con osteosarcoma en húmero, que requirió neoadyuvancia así como amputación, progresando a enfermedad metastásica. **Conclusión:** El osteosarcoma en preescolares es poco común, se requiere de más estudios para lograr una mejor caracterización clínica.

**Palabras clave:** Osteosarcoma, cáncer infantil, hueso.

**Fecha de recepción:** 10 julio 2024

**Fecha de aceptación:** 08 octubre 2024

### ABSTRACT

**Introduction:** Bone tumors represent approximately 8.2% of childhood neoplasms, with an average presentation at 16 years of age, although it can also

affect children under 5 years of age in whom a different behavior has been observed. **Objective:** To describe the case of a preschooler with osteoblastic osteosarcoma as well as the implications in this age group. **Case presentation:** A 3-year-old male with humerus osteosarcoma required neoadjuvant as well as amputation, progressing to metastatic disease. **Conclusion:** Osteosarcoma in preschoolers is uncommon, more studies are required to achieve a better clinical characterization.

**Keywords:** Osteosarcoma, childhood cancer, bone.

### INTRODUCCIÓN

En México, el cáncer ocupa la segunda y tercera causa de muerte en niños en edad escolar y preescolar respectivamente. <sup>(1)</sup> En el año 2019, la distribución de neoplasias notificadas al Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes fue la siguiente: 949 casos de leucemias; 199 casos de tumores del Sistema Nervioso Central; 173 casos de linfomas; 140 casos de tumores germinales y 107 casos de tumores óseos, ocupando estos últimos el quinto lugar en cuanto a frecuencia. <sup>2</sup>

Los tumores óseos representan aproximadamente el 8.2 % de las neoplasias infantiles (3). En cuanto al tipo de tumor óseo maligno más frecuente, la literatura a nivel mundial reporta el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing como los más frecuentes. En un estudio epidemiológico realizado en nuestro país, Rodríguez-Franco y colaboradores encontraron que el osteosarcoma representaba el 56,2% de los tumores óseos malignos, convirtiéndolo en una patología de interés para la salud infantil. <sup>4,5</sup> La incidencia del OS a nivel mundial es de aproximadamente de 4.4 casos por millón de habitantes, afectando mayormente al sexo masculino y con una media de presentación a los 16 años. Se estima que cerca del 25% presentará enfermedad metastásica pulmonar al momento del diagnóstico, lo que convierte a esta entidad en un reto terapéutico multidisciplinario. <sup>4,5</sup>

A pesar de que los picos de presentación del OS son en la adolescencia y en la quinta década de la vida, también puede afectar a preadolescentes y en menos

del 1 % a niños menores de 5 años. A nivel mundial, la información del OS en menores de 5 años es escasa. En el Instituto Nacional de Rehabilitación se realizó un estudio retrospectivo de 250 pacientes pediátricos donde no hubo evidencia de tumores Óseos malignos en dicho grupo etario.<sup>6,7</sup>

Aunque existe poca literatura que describa las características del OS en este grupo etario, se ha observado un comportamiento más agresivo en niños pequeños, por lo que conocer la presentación clínica, evolución y pronóstico continúan siendo un objeto importante de estudio.<sup>6,8</sup>

Con los antecedentes mencionados, consideramos trascendente presentar el caso clínico por la poca información encontrada a nivel mundial acerca del osteosarcoma, específicamente en este grupo etario.

### PRESENTACIÓN DE CASO

Masculino de 3 años, previamente sano. Inicia su padecimiento con aumento de volumen progresivo en hombro derecho, dolor y deformidad atribuido a una caída. Tras un mes de persistir con mayor aumento de volumen y dolor, fue referido a nuestro servicio.

A su valoración inicial se encontraba la extremidad superior derecha con incremento de volumen, red venosa colateral, con sensibilidad en la piel al tacto (figura 1). Se inició protocolo de estudio para tumor óseo con los siguientes resultados:

En radiografía AP de extremidad superior (figura 2) se encuentra imagen osteolítica que involucra la diáfisis, metáfisis y epífisis del húmero derecho, condicionan-

do destrucción de la cortical, zona de transición amplia, con mineralización de la matriz de tipo osteide. Los tejidos blandos presentan incremento en su volumen con desplazamiento de las interfases grasas.

Tomografía de extremidad superior, tórax y abdomen contrastada (figura 3): con lesiones líticas en cabeza humeral derecha, con cambios infiltrativos a los componentes musculares circunscritos.

Resonancia magnética de húmero y clavícula: epífisis distal, metáfisis distal y diáfisis de humero con masa heterogénea de intensidad similar a la del músculo, con áreas focales quísticas e hipointensas, mide aproximadamente 50 x 98 x 66 mm y presenta realce heterogéneo tras administración de gadolinio.

Gammagrama óseo 3 fases regional planar y SPECT/TC: incremento de concentración del radiotrazador a nivel del tercio proximal, medio y casi distal del húmero derecho. (Figura 3) En las imágenes tomográficas funcionales y anatómicas SPECT/TC: Masa heterogénea descrita en RM que involucra epífisis distal, metáfisis distal y diáfisis del húmero derecho asociadas a zonas con franco incremento de concentración del radiotrazador. No se observan otras zonas con incremento anormal de concentración del radiotrazador. (figura 4)

Toma de biopsia con aguja gruesa de tumor de húmero proximal derecho realizada por el servicio de ortopedia: Osteosarcoma convencional con componente condroblástico (85%) y osteoblástico (15%) con 20% de necrosis.

En el servicio de patología se recibió producto de amputación de miembro torácico derecho que mues-



Figura 1. Húmero derecho



Figura 2. Radiografía AP hombro derecho





Figura 3. Gammagrama óseo.

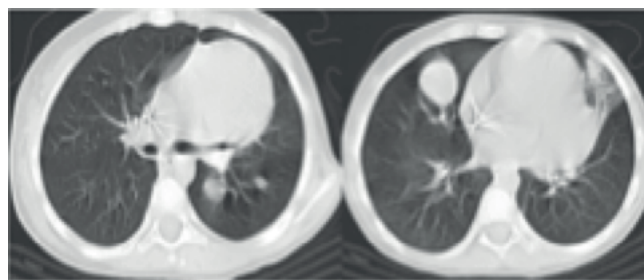


Figura 4. Tomografía de hombro derecho con presencia de implantes nodulares intrapulmonares bilaterales sugerentes de metástasis.

tra tumor de húmero que involucra toda su longitud con extensión a tejidos blandos adyacentes, articulación acromioclavicular y omoplato ipsilateral, el tumor mide 19.0 x 12.5 cm. En los cortes histológicos puede observarse tumor hiper celular constituido por células pleomórficas con núcleos angulados, nucleolo evidente con formación de matriz osteoide (componente osteoblástico) y matriz condroide (componente

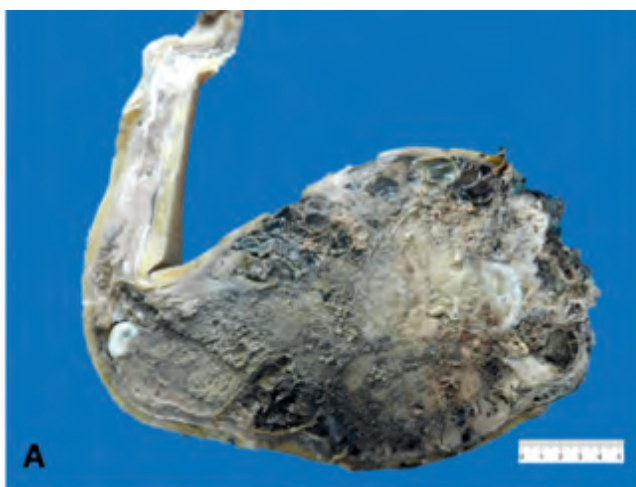


Figura 5. (A); imagen macroscópica de tumor de húmero derecho que muestra extensión a tejidos blandos y articulación acromioclavicular y omoplato ipsilateral (A); imagen microscópica del tumor que exhibe patrón sólido con zonas de hiper celularidad (B) HyE 10x; el cual está conformado por células pleomórficas separadas por matriz osteoide (C) HyE 40x; o matriz cartilaginosa (D) HyE 40x imagen microscópica del tumor el cual resultó positivo para osteonectina a nivel citoplasmático (A) inmunohistoquímica 40x; y SATB2 a nivel nuclear (B) inmunohistoquímica 10x.

condroblástico). El tumor mostró necrosis del 20% y se disecaron 5 ganglios linfáticos axilares los cuales resultaron negativos para metástasis. Se le realizó estudio de inmunohistoquímica complementario el cual resultó con positividad a los anticuerpos osteonectina y SATB2. El anticuerpo FLI-1 resultó negativo. Se clasificó en acorde al puntaje de la Sociedad de Tumores Músculo Esqueléticos (MSTS) en un estadio III B G2. Se colocó catéter puerto y se inició quimioterapia neoadyuvante con protocolo EURAMOS-1. El paciente no presenta disminución del volumen tumoral y no contaba con criterios para preservación de extremidad, por lo que se realizó resección en bloque de extremidad derecha. El paciente tiene evolución tórpida, aunado también a abandono parcial del tratamiento, desarrollando metástasis pulmonar (figura 5) 3 meses después, así derrame pleural paraneoplásico, con un desenlace fatal en el ciclo 3.

## DISCUSIÓN

La patogénesis del OS se basa en la alteración del microambiente tumoral, es decir, la pérdida del equilibrio entre la expresión de oncogenes y genes supresores de tumores, que se desencadena por eventos genéticos y epigenéticos, lo que conduce a la desregulación de importantes vías de señalización celular, creando así un entorno favorable para la transformación maligna. En la fase de crecimiento existe mayor recambio óseo, lo que amplifica la posibilidad de que ocurran defectos en el proceso de diferenciación y en las vías de señalización; esto explica porque el grupo etario mayor afectado son los adolescentes y lo convierte en un tumor extremadamente raro en niños pequeños.<sup>9</sup> La incidencia del OS varía dependiendo de la edad, lo que ha llevado a los investigadores a analizar el comportamiento de este tumor en distintas fases de la vida. Cho y colaboradores no encontraron diferencias significativas en cuanto a presentación clínica y pronóstico al comparar de forma retrospectiva a 38 preadolescentes vs 43 adolescentes<sup>10</sup>. De forma similar, Ming-Yun y su grupo en un estudio comparativo encontraron que la tasa de necrosis era menor al 90% en el grupo de preadolescentes pero sin diferencia significativa en cuanto a supervivencia a 5 años.<sup>11</sup> Hasta el momento, la información a nivel mundial en menores de 5 años es escasa. Uno de los estudios más importantes lo constituye el realizado por Worch y colaboradores en el año 2010 donde se estudió un registro 49 pacientes encontrando que el sitio de presentación más común fue en miembro torácico superior y el tipo histológico más frecuente fue el telangectásico, lo que difiere del resto de la población, encontrando que el tipo osteoblástico es el más fre-

cuento, así como en nuestro paciente. Otros hallazgos importantes fueron mayor tasa de amputación y menor supervivencia en pacientes con enfermedad no metastásica con cifras 51.9% vs 67.5% niños más grandes.<sup>9,12</sup>

Se considera que el esqueleto inmaduro de los niños pequeños, la rápida progresión del tumor y la dificultad para colocación de endoprótesis son los factores que aumentan la tasa de amputación. En cuanto a la menor supervivencia, se estima que pueden existir mecanismos biológicos así como alteración en la farmacocinética de la quimioterapia, ya que las sustancias como metotrexate y doxorubicina tienen menor depuración en este grupo etario, y esto a su vez esto se ha correlacionado con menor probabilidad de sobrevivir como lo señala Crews en su estudio.<sup>12,13</sup>

En otro estudio de Kager en 28 pacientes, hubo mayor mortalidad en preescolares, en los cuales en 4 pacientes hubo metástasis al ingreso, con una respuesta favorable a terapia neoadyuvante. Guillon y colaboradores encontraron similitud en la recurrencia al compararlo con niños grandes con tumor óseo y metástasis.<sup>8,13,14</sup>

Se ha visto que la aplicación del protocolo EURAMOS 1 que consiste en la aplicación del régimen de quimioterapia neoadyuvante durante 10 semanas a base de cisplatino y doxorubicina los días 1 y 2 durante la semana 1 y 6 de tratamiento y metotrexato a dosis altas las semanas 4, 5, 9 y 10 y posteriormente la resección en bloque de la tumoración primaria en la semana 11, es un factor pronóstico importante para la mejora de la supervivencia.

En un estudio observacional analítico de cohorte realizado entre abril del 2009 y octubre del 2016, para el boletín médico del Hospital Infantil de México en el 2022, donde se analizaron 84 pacientes con osteosarcoma convencional, cuya edad promedio fue de 13.5 años de edad, se observó enfermedad metastásica al diagnóstico en 36 pacientes (42.8%). De los 41 pacientes (50.6%) que recibieron terapia neoadyuvante, 15 (36.6%) se clasificaron como buenos respondedores siguiendo el protocolo EURAMOS-1, y 26 pacientes (63%) como malos respondedores. Las supervivencias global y libre de eventos a 5 años en los buenos respondedores fueron del 88.8% y en los malos respondedores fueron del 66.5%. Se concluyó que la evaluación de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante de los pacientes buenos respondedores muestra unas mejores supervivencias global y libre de eventos.<sup>17</sup>

Como se puede observar, los datos publicados en la literatura son heterogéneos. Nuestro paciente no tuvo buena respuesta a terapia neoadyuvante, a pesar de no tener metástasis al diagnóstico. Pensamos que



esta presentación clínica fuera de su edad de comportamiento epidemiológico aunado al desapego terapéutico confirió un comportamiento más agresivo, este hecho se puede explicar al analizar las diferencias en cuanto a pronóstico en los distintos grupos etarios y muy probablemente se vean implicados mecanismos moleculares dependiendo de la edad de expresión.<sup>15</sup>

## CONCLUSIONES

La detección oportuna de cáncer continúa siendo uno de los pilares en el éxito terapéutico, por lo que debemos prestar atención a presentaciones inusuales. Se requieren más estudios para lograr una mejor caracterización clínica del osteosarcoma en este grupo etario, lo que permitiría establecer con mayor precisión el pronóstico y complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. INEGI. Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR) 2022. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/EDR/EDR2022-Dft.pdf>.
2. Registro de Cáncer en niños y adolescentes 2019. Dirección General de Epidemiología. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA\\_2019.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA_2019.pdf).
3. David-Tarud GJ, Atunes-Ortega LF, Molina-Pacheco KR, Atunes-Celedón TA. Osteosarcoma multicéntrico sincrónico en paciente pediátrico de 15 años. Reporte de un caso. *Pediatr*. 2022; 55(3): 215-221.
4. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, Laack N. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68 Suppl 2:e28352.
5. Rodríguez-Franco J, Técuat-Gómez R, Amaya R, Atencio C, Cario-Méndez A, González-Valladares R. Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014. *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol* 2016; 81. 219-226.
6. Worch J, Matthay KK, Neuhaus J, Goldsby R, DuBois SG. Osteosarcoma in children 5 years of age or younger at initial diagnosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):285-9.
7. Estrada-Villaseñor E, Delgado CEA, Rico MG. Frecuencia de neoplasias óseas en niños. *Acta Ortop Mex*. 2008 Jul-Ago;22(4):238-242.
8. Guillon MA, Mary PM, Brugière L, Marec-Bérard P, Pacquement HD, Schmitt C, Guinebretière JM, Tabbone MD. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. *BMC Cancer*. 2011 Sep 24;11:407.
9. de Azevedo JWV, de Medeiros Fernandes TAA, Fernandes JV Jr, de Azevedo JCV, Lanza DCF, Bezerra CM, Andrade VS, de Araújo JMG, Fernandes JV. Biology and pathogenesis of human osteosarcoma. *Oncol Lett*. 2020 Feb;19(2):1099-1116.
10. Cho W, Lee S, Song W, Park J. Osteosarcoma in Pre-adolescent Patients. *J. Int. Med. Res* 2006;34(6):676-681.
11. Hsieh MY, Hung GY, Yen HJ, Chen WM, Chen TH. Osteosarcoma in preadolescent patients: experience in a single institute in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2009 Sep;72(9):455-61.
12. Crews K.R., Liu T., Rodriguez-Galindo C., Tan M., Meyer W.H., Panetta J.C., Link M.P. and Daw N.C. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer*, (2004)100: 1724-1733.
13. Kager, A. Zoubek, M. Kevric, M. Dominkus, S. Lang, U. G. Exner, R. Mass, H. et al. Osteosarcoma in children aged less than five years at diagnosis: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study GroupL. Bielack. *J. Clin. Oncol*. 2007 25:18\_suppl, 9554
14. Bermúdez-Balbuena V, López-Durán A, Shalkow J, López-Marmolejo A, Isunza-Ramírez A. Osteosarcoma osteoblástico multicéntrico en un preescolar. Informe de caso. *Acta Ortop Mex* 2011; 25(4):232-5
15. Kim C, Davis LE, Albert CM, Samuels B, Roberts JL, Wagner MJ. Osteosarcoma in Pediatric and Adult Populations: Are Adults Just Big Kids? *Cancers (Basel)*. 2023; 15(20):5044
16. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparación de MAPIE frente a MAP en pacientes con una respuesta deficiente a la quimioterapia preoperatoria para osteosarcoma de alto grado recién diagnosticado (EURAMOS-1): un ensayo controlado aleatorizado, internacional y abierto. *Lancet Oncol*. 2019;17:1396-408.
17. Amaranto SM, Federico A, Ana MI, Carlos N, Camilo S, Luis G, Javier AN. Response to neoadjuvant chemotherapy and survival of children and adolescents with high-grade osteosarcoma treated based on the EURAMOS-1 protocol. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(1):17-25