

Artículo original

Funcionalidad y osteointegración de los aloinjertos óseos en osteosarcomas de huesos largos

López-Martínez JJ,* García-Sandoval PP,** Fernández-Hernández JA,*** Valcárcel-Díaz A****

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

RESUMEN. En pacientes que han de sufrir resecciones de huesos largos por osteosarcomas se plantea la opción terapéutica del uso de aloinjertos óseos. ¿Cómo se comportan funcionalmente y cuál es su osteointegración a largo plazo? *Material y métodos:* Se realiza un estudio retrospectivo observacional longitudinal con obtención de datos clínicos y radiológicos generales de la muestra y aplicación de las escalas MANKIN e ISOLS (International Symposium on Limb Salvage) para valorar la funcionalidad y osteointegración de los aloinjertos, respectivamente, a lo largo de un período de tiempo desde 1993 a 2006 en un grupo de 15 pacientes diagnosticados de osteosarcoma de miembros y tratados íntegramente en nuestro hospital mediante aloinjertos óseos estructurales. *Resultados:* Funcionalmente, obtuvimos unos resultados de 10 pacientes excelentes (66.6%), 1 paciente bueno (6.6%) y 4 pacientes malos (26%). En función de la osteointegración, a los 18 meses eran excelentes 77% de los casos y 87% a los 2 años. Sólo dos pacientes tuvieron como complicación la infección de la herida quirúrgica (13.3%). *Conclusiones:* La funcionalidad y osteointegración de los pacientes sometidos a cirugía conservadora mediante aloinjertos óseos es excelente en la mayoría de los casos, siendo la técnica de elección en el tratamiento de los osteosarcomas de huesos largos.

Palabras clave: osteosarcoma, injerto, neoplasia, función.

ABSTRACT. In patients undergoing long bone resection for osteosarcoma the use of bone allografts is a treatment option. How do they behave functionally and what is their long term osteointegration? *Material and methods:* A retrospective, observational, longitudinal study was conducted to obtain clinical and radiologic data of the sample composed of a group of 15 patients with a diagnosis of limb osteosarcoma treated at our hospital with structural bone allografts. The Mankin and ISOLS (International Symposium on Limb Salvage) scales were applied to assess allograft functionality and osteointegration, respectively, from 1993 to 2006. *Results:* Functional results were as follows: excellent, 10 patients (66.6%); good, one patient (6.6%), and poor, 4 patients (26%). The osteointegration assessment reported excellent results in 77% of cases at 18 months and in 87% at 2 years. Surgical wound infection was reported as a complication in only 2 patients (13.3%). *Conclusions:* Functionality and osteointegration in patients undergoing conservative surgery with bone allografts are excellent in most cases, and this is the technique of choice for the treatment of long bone osteosarcomas.

Key words: osteosarcoma, graft, neoplasms, function.

Nivel de evidencia: IV (Act Ortop Mex, 2012)

* Residente 4º año Cirugía Ortopédica y Traumatología.

** F.E.A Cirugía Ortopédica y Traumatología.

*** F.E.A Cirugía General y Aparato Digestivo.

**** Residente 5º año Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Dirección para correspondencia:

Juan José López Martínez

Calle Retama 33, 30833 Torreguail (Murcia) ESPAÑA

Tlf: +34685742453 Fax: +34968 36 97 76

E-mail: juanjicolopez@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

Introducción

La evolución constante de la medicina ha motivado el surgimiento de tecnologías que permitan mejorar los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes. Si bien el enfoque inicial consistía en preservar la vida y limitar el daño ocasionado por los agentes patógenos, la medicina actual exige además la optimización de la calidad de vida evitando al máximo las complicaciones atribuibles a los tratamientos, además de minimizar el uso de procedimientos de mutilación como las amputaciones.¹ La cirugía ortopédica no ha estado al margen de esta situación y una de las tecnologías más importantes de los últimos cincuenta años ha sido el desarrollo de los bancos de huesos y tejidos cuyo impacto es tal que una gran cantidad de las cirugías que se realizan hoy en día en los mejores centros de ortopedia son posibles gracias a la disponibilidad de aloinjertos óseos y tendinosos.^{2,3} Los aloinjertos óseos son aquellos materiales procedentes de un individuo de la misma especie que se utilizan para promover una respuesta basada en alguna de las propiedades osteogénicas, osteoinductora y osteoconductoras que caracterizan al tejido óseo, reuniendo las características idóneas para la reconstrucción de los defectos óseos, frente a otros sustitutos biológicos o sintéticos.¹ De este modo, en los últimos años, con el avance de la quimioterapia, las nuevas tecnologías de criopreservación de tejidos y el desarrollo de nuevos instrumentos y técnicas quirúrgicas en el tratamiento de los tumores, han cambiado los planteamientos de la cirugía oncológica ósea, lo que hace que la amputación sea cada vez menos frecuente y prosperen técnicas más conservadoras.^{4,5}

En la cirugía tumoral se requieren resecciones extensas con una cirugía agresiva que puede causar problemas en su reconstrucción, para los que se pueden proponer diferentes alternativas como las endoprótesis y el trasplante óseo, autólogo o alogénico.^{6,7}

¿Cómo se comportan funcionalmente los aloinjertos tras resecciones óseas extensas y cómo se osteointegran? El principal objetivo de este estudio consiste en valorar las características de la muestra objeto en cuanto a la aplicación de aloinjertos óseos en pacientes diagnosticados de osteosarcomas de huesos largos que optan a cirugía conservadora y medir su osteointegración en radiología convencional mediante la escala de valoración ISOLS (International Symposium on Limb Salvage) y su funcionalidad mediante la escala MANKIN.

Material y métodos

Revisamos retrospectivamente a todos los pacientes diagnosticados de osteosarcoma de miembros que se les realizó una cirugía conservadora, tratados mediante aloinjertos óseos y seguidos en nuestro hospital en el período comprendido entre el año 1993 y Diciembre de 2006. Como criterios de inclusión tenemos: (1) implantación de aloinjertos óseos estructurales en pacientes con osteosarcomas de miembros,

(2) estudio clínico, de extensión y anatomopatológico completo, (3) no haber sido sometido a ninguna cirugía del tumor, (4) seguimiento mínimo de 12 meses desde la implantación del aloinjerto. Quedan descartados de nuestro estudio aquellos pacientes con osteosarcomas avanzados de miembros que no son subsidiarios de cirugía conservadora de la extremidad y aquellos diagnosticados pero no tratados en nuestro centro.

El número de pacientes diagnosticados de osteosarcoma en la Región de Murcia en el período comprendido entre el año 1993 y Diciembre de 2006 es de 25. De ellos fueron excluidos 6 pacientes por no cumplir el seguimiento mínimo de 12 meses, dos fueron derivados a otro centro para su tratamiento (osteosarcomas iliacos), otro decidió ser tratado en un centro de otra comunidad autónoma, falleciendo otro debido a la cardiotoxicidad del tratamiento quimioterapéutico. Los 15 restantes cumplen los requisitos de nuestro estudio.

Los 8 hombres y 7 mujeres tenían una edad media de 19.6 años (rango 12-36 años) y un seguimiento mínimo de 12 meses (media 70.37 meses, rango 144-12 meses). Según el hueso afectado, la tibia fue el hueso más frecuente (53.3%) seguido del fémur (40%) y el húmero (6.6%). En cuanto a segmentos la tibia proximal (53.3%) fue la localización más frecuente, seguida de fémur distal. Anatomopatológicamente, tras la realización de biopsia preoperatoria, el diagnóstico fue positivo para osteosarcoma en el 80% de los casos. En cuanto al diagnóstico definitivo del tipo de osteosarcoma, en nuestro estudio el más frecuente fue el convencional con 46.6% (7 casos), seguido del periostal (6 casos) (*Tabla 1*). El estadio más frecuente de Enneking fue el IIB, con 11 casos y un porcentaje de 73.3% (*Tabla 2*). Todos los pacientes recibieron quimioterapia según protocolo de Oncología.

El estudio preoperatorio incluyó la historia clínica y exploración física, biopsia preoperatoria con punción única o múltiple con trócar guiada con radioscopia, bajo anestesia local y

Tabla 1. Tipos de osteosarcoma del estudio.

| Tipos de osteosarcoma | Casos |
|------------------------------|-------|
| Osteosarcoma convencional | 7 |
| Osteosarcoma parostal | 6 |
| Osteosarcoma telangiectásico | 2 |

Tabla 2. Número de casos según estadio de Enneking.

| Estadio Enneking | Casos |
|------------------|-------|
| IA | 0 |
| IB | 1 |
| IIA | 2 |
| IIB | 11 |
| IIIA | 0 |
| IIIB | 1 |

ocasionalmente sedación. Todas fueron realizadas en quirófano programado y por el mismo cirujano que realizó posteriormente el tratamiento quirúrgico, siendo realizado el estudio anatomopatológico de la pieza resecada quirúrgicamente. A todos se les realizaron radiografías anteroposterior y lateral del miembro afectado completo, tomografía axial computarizada del miembro afectado y pulmón. Todos los pacientes

fueron sometidos a intervención quirúrgica con resección del tumor mediante los principios oncológicos estándar (*Figuras 1 y 2*) y colocación de aloinjerto óseo estructural fresco procedente de banco de huesos (*Figura 3*), estabilizándolos mediante clavo, placa o endoprótesis (*Figura 4*), con una inmovilización con férula posterior mínimo 6 semanas.

A fin de valorar la funcionalidad de los aloinjertos, aplicamos la escala funcional de Mankin, clasificándolos de la siguiente manera (*Tabla 3*):⁸

- Excelentes, cuando no existía evidencia de enfermedad ni de dolor y hay una función normal y sin limitaciones (excepto para atletas de alta competición).

| Tabla 3. Escala de MANKIN y su puntuación. | | | |
|--|----------------------------|-------------------|----------------------|
| Puntos | 1 | 2 | 3 |
| Dolor | Diario | Ocasional | Ninguno |
| Movilidad | 1/3 del normal | 2/3 del normal | Completa |
| Deambulación | 2 Bastones | 1 Bastón o alza | Sin bastones |
| Calidad de vida | Mala | Con restricciones | Integrado |
| Sicológicamente | No aceptación-introversión | Secuelas | Aceptado-vida normal |

Excelente 13-15, bueno 9-13, regular 6-8, malo menor 3-5.



Figura 1. Resección de osteosarcoma de tercio medio de fémur.



Figura 2. Pieza extraída de osteosarcoma de fémur distal. Medición del defecto.



Figura 3. Aloinjerto estructural de tibia colocado para su preparación.

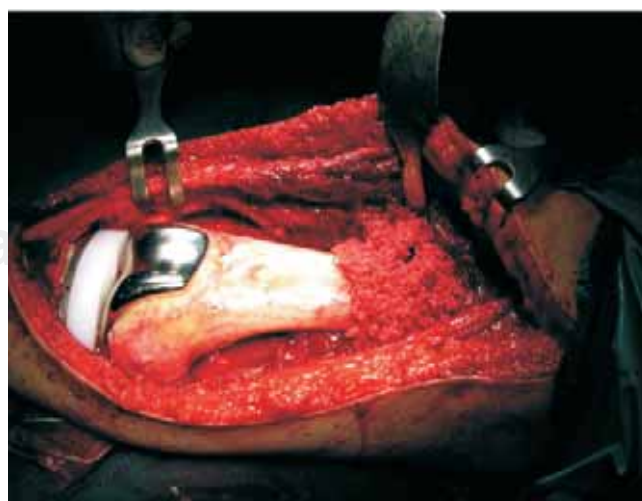


Figura 4. Aloinjerto estructural de fémur distal con endoprótesis.

- Buenos, cuando no hubo evidencia de enfermedad, modesta a moderada limitación de la función, sin dolor y no necesidad de soportes externos (tales como muletas o bastones) sin interferir con la ocupación laboral o estilo de vida normal, excepto para actividades deportivas.
- Regulares, cuando no tenían evidencia de enfermedad, aunque requerían algún soporte externo para deambular o presentaban dolor o limitación funcional que interfería en su vida laboral y de hogar.
- Malo, pacientes que precisaron la retirada del aloinjerto o la amputación del miembro o fallecieron como consecuencia directa de una recidiva local, siendo considerados como fracasos.

Para la valoración de la osteointegración, usamos la escala ISOLS (International Symposium On Limb Salvage), que clasifica la unión aloinjerto-hueso en referencia al porcentaje de línea radioluciente visible radiográficamente de la siguiente manera mediante radiología convencional:⁹

- Excelente (línea de osteotomía no visible).
- Buena (unión mayor de 75% con una línea de osteotomía todavía visible).
- Aceptable (unión entre 25-75%).
- Pobre (no evidencia de callo o unión menor de 25%).

Resultados

Funcionalmente obtuvimos un resultado de 10 pacientes excelentes (66.6%), un paciente bueno (6.6%) y 4 pacientes malos (26%) a los cuales hubo que realizar amputación del miembro debido a causas oncológicas. El tiempo medio de seguimiento fue de 70.37 meses, con un rango de 144-12 meses.

En función de la osteointegración del aloinjerto, a los 3 meses, 85% (12 casos) tenían un resultado pobre, a los 6 meses 46% (6 casos) tenían un resultado aceptable, al año 54% (6 casos) tenían un resultado excelente, a los 18 meses eran excelentes 77% de los casos (7 casos) y 87% (7 casos) a los 2 años. Los casos que no pudieron medirse radiológicamente se deben al fallecimiento del paciente debido a causas oncológicas en 2 casos al año de la cirugía, 3 casos a los 18 meses y 4 casos a los 2 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 75.26 meses.

De los 15 aloinjertos de nuestra muestra, la única complicación de importancia que obtuvimos fue la infección de la herida quirúrgica en 2 pacientes, con un porcentaje de 13.3% de dicha complicación, debiéndose a la inmunodepresión de dichos pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos. En ambos casos se resolvieron con tratamiento antibiótico prolongado de amplio espectro.

Discusión

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el pequeño tamaño muestral, el diseño retrospectivo del estudio, varia-

ciones en el tipo histológico de osteosarcoma, variaciones en la edad y en la localización del tumor, así como los fallecimientos de algunos pacientes por causas oncológicas. Esta heterogeneidad inherente en términos de edad, tipo histológico y localización pueden haber afectado los resultados obtenidos en cuanto a funcionalidad y osteointegración.

En nuestro estudio de 15 pacientes diagnosticados de osteosarcoma de miembros, hemos obtenido resultados muy similares a las grandes series. Así, en los estudios publicados por Larsson¹⁰ en 1974 o Landis¹¹ en 1999 y al igual que en nuestra muestra, el osteosarcoma de tibia proximal es la localización más frecuente con porcentajes de frecuencia que oscilan entre el 45-60%, por el 53.3% de nuestra muestra. En todas las series revisadas encontramos como diagnóstico anatomopatológico tumoral más frecuente al osteosarcoma convencional,¹⁰⁻¹⁸ con porcentajes que van desde 35% a 55%, obteniendo en nuestra muestra 46.6%. Sólo en 2 series de las consultadas obtenemos como entidad anatomopatológica más frecuente al osteosarcoma periosteal,^{19,20} que en nuestra muestra ocupa el segundo lugar en frecuencia.

Igualmente, obtenemos resultados similares a las grandes series en cuanto al estadio de Enneking de los osteosarcomas estudiados, obteniendo en nuestra muestra una frecuencia de casos de 73.3% en el estadio IIB, que es el más frecuente, al igual que en la gran mayoría de las series.^{13,14,18-22}

En referencia a la escala de funcionalidad de MANKIN, obtuvimos unos resultados excelentes de 66.66% y buenos de 6.66%, con 26% de resultados malos. A este respecto, cabe destacar que los 4 pacientes de nuestra serie en los que hubo que realizar una amputación fueron debido a causas oncológicas y a recidivas locales del osteosarcoma y no a problemas derivados del aloinjerto, por lo que sin los citados problemas oncológicos habríamos obtenido unos resultados excelentes de más de 90%. Estos resultados son superponibles a los publicados por Mankin en 1996, cuya serie de 870 pacientes mostró cifras de 85% de resultados excelentes,²³ muy similar a los resultados de nuestra serie sin los citados problemas oncológicos, a los publicados por Fox en 2002 con su serie de 137 pacientes con un 80% de resultados excelentes¹⁸ y mejores que los resultados obtenidos por Muscolo¹⁴ en 1995, cuya serie mostró unos resultados excelentes de 66% pero sin los citados problemas oncológicos.

En relación a la osteointegración del aloinjerto medido radiológicamente y valorado mediante la escala ISOLS,^{9,13,14} obtuvimos una tasa de osteointegración de 54% a los 12 meses, de 77% a los 18 meses y de 87% a los 24 meses, resultados muy similares a los descritos en la literatura.^{14,16}

Además, queda demostrado en nuestro estudio que, al igual que en las grandes series publicadas, el rechazo del aloinjerto, manifiesto en forma de reabsorción y fallo de integración, es prácticamente inexistente,^{15,24-26} gracias a los grandes avances en el campo de la inmunidad, que nos permiten diferenciarnos de las altas tasas de rechazo obtenidas por Parrish²⁰ con 9-14%, mientras que en nuestro estudio no hemos tenido ningún caso.

Igualmente, obtuvimos unas tasas de infección postoperatoria de 13.3%, cifra similar a las grandes series^{13,14,18,23} con tasas de infección que oscilan entre 7% y 20%. Todos nuestros casos se resolvieron con tratamiento antibiótico, debiéndose las citadas infecciones en gran medida a la inmunodepresión por los tratamientos quimioterapéuticos.

Complicaciones como las comentadas y otras que aparecen en diversas series^{13,14} como la fractura periprotésica,^{13,14} la pseudoartrosis¹⁷ o la rotura del material, no presentes en nuestro estudio, se plantean en las series de investigación mundial para una mejoría de la técnica y para una mayor aplicación de la misma.^{16,22,27}

Difieren en nuestro estudio con respecto algunas series^{14,23} los materiales quirúrgicos protésicos utilizados para la estabilización del aloinjerto, ya que éstos dependen de las distintas casas comerciales y del país que realiza el estudio, pero sus características son prácticamente idénticas y superponibles por lo tanto.

Debido a los resultados obtenidos y a la similitud con las grandes series, consideramos que la aplicación de los aloinjertos óseos podría ser ampliada hipotéticamente al resto de cirugía oncológica que precise resecciones óseas conservadoras, así como podría ser beneficiosa para cubrir grandes defectos óseos de carácter traumático.

Conclusiones

1. Las características clínicas de la muestra estudiada, en cuanto a localización (tibia proximal), diagnóstico anatómopatológico (osteosarcoma convencional) y estadio de Enneking (estadio IIB), son similares a las grandes series publicadas.
2. La funcionalidad de los pacientes sometidos a cirugía conservadora mediante aloinjertos óseos medida mediante la escala de MANKIN es excelente en la mayoría de los casos.
3. La osteointegración del aloinjerto, objetivada en la radiología convencional y medida mediante la escala ISOLS, es excelente en la mayoría de los casos.
4. La cirugía de conservación de la extremidad representada por los aloinjertos estructurales es la técnica de elección en el tratamiento de los osteosarcomas de huesos largos.

Bibliografía

1. Espinosa CV: Bone allografts in orthopedic surgery. *Patología del aparato locomotor* 2004; 2(4): 263-87.
2. Garza PC, Mendoza LOF, Galván MR, Briseño NRA, Álvarez LE: Banco de hueso y tejidos: Alta tecnología disponible para los ortopedistas mexicanos. *Acta Ortop Mex* 2004; 18(6): 320-5.
3. Sanchís OV: El banco de huesos del Hospital Provincial de Madrid. *Acta Ortop Traum Ibérica* 1953; 1: 3-12.
4. San-Julian M, Amillo S, Cañadell J: Allografts in malignant bone tumors. In: Czitrom and Winkler (Eds.). *Orthopaedic Allograft Surgery*. Springer Verlag, New York-Wien. 1996: 157-63.
5. San-Julian M, Cañadell J: Fractures in massive bone allografts for limb preserving operations. *Int Orthop* 1998; 22: 32-6.
6. Chao EY, Ivins JC (Eds): *Tumor prosthesis for bone and joint reconstruction*. Stuttgart-Nueva York. G Thieme Verlag, 1983.
7. Friedlaender GE: Current concepts review bone banking. *J Bone Joint Surg* 1982; 64(A): 307-11.
8. Mankin HJ, Doppelt SH, Sullevan TR, Tomford WW: Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone. *Cancer* 1982; 50: 613-30.
9. Brown KLB: Graft radiographic evaluation. *International Symposium of Limb Salvage*, 1991.
10. Larsson SE, Lorentzon R: The incidence of malignant primary bone tumors in relation to age sex and site: a study of osteogenic sarcoma, chondrosarcoma and Ewing's sarcoma diagnosed in Sweden from 1958 to 1968. *J Bone Joint Surg (Br)* 1974; 56: 534-40.
11. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1): 18-31.
12. Capanna R, Donati D, Martini A, et al: Nonunion in allograft surgery. En: Pho RWH. *Proceedings of the Seventh International Symposium of Limb Salvage*, Singapur, 1993: 193-6.
13. Malinin TI, Couceiro J, et al. Cirugía de preservación de la extremidad en cirugía ortopédica oncológica. *Revista de Ortopedia y Traumatología* 1998; 42: 324-9.
14. Muscolo L. Resultados a largo plazo de los trasplantes óseos masivos. *Trasplantes* 2 1995; 1: 1225.
15. Muscolo L, Kawai S, Ray RD: Cellular and humoral immune response analysis of bone-allografted rates. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976; 58: 826-32.
16. M. San Julián, Valentí A: Trasplante óseo. *Anales Sis San Navarra* 2006; 29 (supl 2).
17. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, Sorger JI, Zavatta M, Mankin HJ: Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop* 2001; 382: 87-98.
18. Fox EJ, Hau MA, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Tomford WW, Mankin HJ: Long-term followup of proximal femoral allografts. *Clin Orthop Related Res* 2002; 397: 106-13.
19. Okada K, Unni KK, Swee RG, et al: High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 85 1999; 5: 1044-54.
20. Parrish FF: Allograft replacement of part of the end of a long bone following excision of a tumor. Report of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg* 1973; 55A: 1-22.
21. Marigil MA, Pardo-Mindán FJ: Tumores óseos. En: Pardo Mindán FJ (eds). *Anatomía patológica General y Especial de las neoplasias*. Barcelona: Editorial científico-médica. 1989; 20: 267-71.
22. Donati D, Di Liddo M, Zavatta M: Reconstrucción con aloinjerto óseo masivo en el osteosarcoma de alto grado. *Clin Orthop* 2001; 3: 46-54.
23. Mankin HJ, Ortiz EJ, Bibiloni J: Resultados a largo plazo y futuro de los trasplantes con aloinjertos óseos. *Rev Ortop Traumatol* 1996; 40: 556-61.
24. Garbuz DS, Masri BA, Czitrom AA: Biology of allografting. *Orthop Clin North Am* 1988; 29: 199-204.
25. Horowitz MC, Friedlander GE: Immunologic aspects of bone transplantation. A rationale for future studies. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 227-33.
26. Czitrom AA, Axelrod TS, Fernandes B: Antigen presenting cells and bone allotransplantation. *Clin Orthop* 1985: 27-31.
27. Dion N, Sim FH: The use of allografts in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84A: 644-54.