

Rev. Esp. de Cir. Ost. (129-134) 1987

HOSPITAL GENERAL Y CLÍNICO DE TENERIFE. FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Consideraciones etiológicas del osteosarcoma

A. LOPEZ ALONSO, A. AZNAR AZNAR y H. FRIEND SICILIA

El osteosarcoma, es un tumor óseo maligno, de localización preferentemente metafisaria, agresivo, que rompe la cortical, y cuyo rasgo histopatológico fundamental viene determinado por la presencia de osteoide. Es tumor más frecuente en el hombre que en la mujer. DHALIN (1980) (1), SCHA-JOWICZ (1982) (2) y el sitio de localización más relevante es en las cercanías de la rodilla.

Cierto interés viene teniendo históricamente la etiología de este tumor, que debe adscribirse en esa zona oscura de la patología neoplásica.

Se pueden considerar cuatro teorías etiológicas:

- 1.- Osteosarcoma: factor genético.
- 2.- Osteosarcoma: factor traumático.
- 3.- Osteosarcoma: enfermedad previa.
- 4.- Osteosarcoma: agentes oncógenos.

Osteosarcoma. Factor genético

HARMON y MORTON en 1966 (3), describió cuatro hermanos con osteosarcoma. SCHAJOWITZ y BESSONE (1967) describió tres hermanos con osteosarcoma (4).

EPSTEIN (1970) (5) y SWANEY (1973) (6), describieron el caso de una familia en la que

el padre y los hijos murieron de osteosarcoma. MILLER y MC LAUGHLIN (1977) (7) revisaron 13 casos comunicados de familias con osteosarcomas.

Se puede sugerir, la existencia de un factor predisponente transmitido genéticamente.

Correlación traumatismo-oncogénesis

Con cierta frecuencia al efectuar la historia clínica de estos pacientes, hay el antecedente de traumatismo directo sobre la región anatómica de asiento del tumor, variando el dato de unas estadísticas a otras.

Enfermedades generales Degeneración sarcomatosa

Pacientes portadores de neurofibromatosis, sufren la degeneración sarcomatosa (5-10 por 100 de los casos).

La degeneración sarcomatosa en la endonodromatosis de Ollier, suelen ser del 10 por 100 (condrosarcoma).

La eventualidad de aparición de degeneración sarcomatosa, en el sarcoma de Kaposi, se le ha relacionado con defectos inmunológicos del huésped.

Así mismo en el Paget, se citan porcentajes que oscilan entre el 3 al 15 por 100.

Agentes oncógenos. Osteosarcoma

En el campo experimental, se conocen múltiples modelos experimentales de inducción del osteosarcoma.

MARTLAND, en 1931 (8), relacionó la presencia de osteosarcomas en trabajadores que manejan cuadrantes luminosos en la industria del reloj, con las radiaciones emitidas por los mismos. En esta línea está la posible influencia de la irradiación interna en pintores de esferas de reloj, ante la ingestión de partículas radioactivas de radio 226.

En enfermos con artritis reumatoide, se describen casos de osteosarcoma, tras la administración por vía oral o endovenosa de sales de radio o mesorium.

El osteosarcoma experimental se ha obtenido con irradiación externa, JANIK y STEEL (1972) (9), inyección o implantación de isótopos radioactivos, BARNES (1970), COBB (1970), con carcinógenos químicos (metilcolantreno, berilio, benzopireno) pero uno de los aspectos más interesantes en el momento actual, lo constituye el campo de la oncogénesis-virus-osteosarcoma.

Agentes oncógenos virales. Osteosarcoma

La evidencia de un virus en el osteosarcoma humano exigiría:

- 1.- Reproducción en el animal de experimentación.
- 2.- Demostración de partículas virales intracelulares.
- 3.- Frecuencia de antígenos específicos de tumor y de anticuerpos citotóxicos.

1. Reproducción en el animal de experimentación

Los factores que influyen en la forma-

ción de osteosarcomas experimentales inducidos por virus son: por parte del agente etiológico, su naturaleza, dosis y vía de administración; por parte del huésped: edad, sexo y especie.

Los virus que en animales han generado osteosarcomas experimentales, han sido el F. B. J., el de Moloney, el MSV-SD y el virus Coxackie y ornitovirus, utilizando diferentes vías de administración (subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa e intracanalicular).

Tipos de osteosarcomas experimentales

- 1.- Osteosarcoma de Finkell (1966).
- 2.- Osteosarcoma de Larsson (1979).
- 3.- Osteosarcoma de Ridway (1977).
- 4.- Osteosarcoma de Ikemoto y Yamamoto (1972) y Urovit (1976).
- 5.- Osteosarcomas provocados por virus MSV-SD (Evans y cols.) (1974).
- 6.- Osteosarcoma de Markiwa y Marek (1967).

Osteosarcoma de Finkell

Finkell en 1966 inyectó extractos celulares de tumores óseos espontáneos de ratón, provocando la aparición de tumores. En 1968, mediante extractos activos de osteosarcoma vertebral espontáneo de una raza de ratón CF a otro de la misma cepa, reprodujo un osteosarcoma vertebral a los 200 días. En 1967, asoció virus FBJ a 90 Sr, induciendo igualmente tumores osteosarcomatosos, en ratones.

Finkell y Reilly en 1973 los obtuvieron con virus FBJ sólo, con 90 Sr, y asociándolos (12).

Kellof en 1969 y Fusinaga, también indujeron osteosarcoma en ratas con virus FBJ.

Osteosarcoma de Larsson

Si Finkell había utilizado, como animal de experimentación preferentemente ratones

CF, Larsson, utilizó ratones CBA, administrando células cultivadas procedentes de osteosarcoma de DUN (1979) (13). El osteosarcoma obtenido era anaplásico, muy vascularizado, fibroblástico, con capacidad potencial para generar metástasis y determinando la muerte del animal entre las 6-8 semanas.

Los estudios ultraestructurales demostraron la presencia de partículas virales en las cisternas del RER. Este nuevo tumor *trasplantado*, representa una *derivación clonal* del osteosarcoma original de DUN y que en el caso del osteosarcoma de RIDWAY, es trasplantado solamente a ratones A.K.R.

Osteosarcoma de Ikemoto y Yamamoto en el modelo experimental de Urovit y Czitrom (1972) (1976)

Utilizando como animal de experimentación ratas tipo Wistar-Lewis neonatales, como virus oncogénico, el de Moloney, y como vía de administración la intracanalicular tibial, después de un período de latencia mínimo, apareció un tumor altamente maligno, con producción de osteoide, localización metafisaria, fenómenos reactivos en los tejidos adyacentes al hueso y metástasis pulmonares.

El mismo osteosarcoma de Ikemoto, pero en el modelo experimental de UROVIT-FRIEDLANDER (1976) (14), utilizando la misma vía intracanalicular tibial que había utilizado Czitrom, y el mismo virus oncogénico, reprodujo un tumor de localización metafisaria, con alta producción de osteoide, metástasis pulmonares y alta respuesta linfocitotóxica (método microcitotóxico de Takasugi y con estudios radioisotópicos).

«En base, pues, a los datos vertidos, podemos aceptar que el modelo citado por Czitrom y Friedlander, utilizando el virus de Moloney por vía intracanalicular es el que más se asemeja al osteosarcoma espontáneo de humanos y puede ser usado para estudios de la enfermedad humana» (15, 16).

2. Demostración de partículas virales intracelulares

En algunos casos, si se ha demostrado —en el campo experimental— partículas virales en el interior de células osteosarcomatosas (Ikemoto y Yamamoto).

3. Presencia de antígenos específicos de tumor y de anticuerpos citotóxicos

La acción de los virus, no termina con la infección de una célula normal, SINO QUE PENETRA EN SU NUCLEO, colocando su ácido nucleico (sus genes), junto con el ácido nucleico (genes) de dicha célula. El virus se introduce, en frase feliz de PETROV (1978), en la «parte más sagrada de la célula, en su aparato genético».

Es así, que UROVIT, en 1976, al inyectar virus Moloney por vía intracanalicular tibial, desarrolló osteosarcomas evidentes en el sitio de la inyección, pero con las siguientes matizaciones:

1.— En el 73 por 100 de los animales inyectados progresó el tumor y metastatózó en el pulmón («animales progresores»).

2.— En el 27 por 100 restante, no se desarrolló el tumor, o éste regresó espontáneamente («animales regresores»).

En ambos grupos de animales, se estudió la inmunidad de base celular y la inmunidad de base humoral, efectuando test de microcitotoxicidad y determinación de anticuerpos respectivamente.

Los resultados obtenidos, pusieron de manifiesto para el caso concreto de los animales progresores que los linfocitos eran citotóxicos para las células cancerosas, y que esta linfocitotoxicidad se bloqueaba por la existencia de factores plasmáticos («Factor bloqueante»).

En el caso de los animales regresores, los linfocitos también resultaban citotóxicos contra las células tumorales, pero esta linfocitotoxicidad no era suprimida por el plasma del animal (ausencia de factor bloqueante).

En cuanto a la concentración de anticuerpos citotóxicos, si bien era cierto que estaban presentes en ambos grupos de animales, los niveles plasmáticos en los progresores eran muy bajos.

Similares resultados a los obtenidos por UROVITZ (1976) (14), fueron logrados por FRIEDLANDER (1976) (16), demostrando la citotoxicidad medida por células y la presencia de factores bloqueantes plasmáticos.

En otro orden de cosas, no sólo se ha demostrado, MORTON (1970) (17), la presencia de anticuerpos antiosteosarcoma, en pacientes portadores de la enfermedad, sino que en aquellos que se encontraban en periodos libres de ella (amputación, resecciones quirúrgicas, metástasis pulmonares) los títulos plasmáticos se elevaron; y en personas cercanas en convivencia con enfermos osteosarcomatosos, también se encontraron títulos plasmáticos de anticuerpos antiosteosarcomas.

Pronóstico y tratamiento manejando aspectos inmunológicos

PRITCHARD y cols. (1976) (18) y SINCOVICS y cols. (1976) (19), han aplicado diferentes test de base inmunológica, para el caso concreto del osteosarcoma, y en función a criterios pronósticos (1. Test cutáneos de hipersensibilidad retardada —«DHS SKIN TEST»—. 2. Sensibilidad cutánea al dinitroclorobenceno —«DCNB SENSITIZATION»—. 3. Blastogénesis in vitro a la Fito-hemaglutinina —«PHA BLASTOGENESIS «IN VITRO»— y 4. Test de citotoxicidad humoral).

En líneas generales se acepta, SINKOVICS (1976) (19), que utilizados estos test aisladamente no tienen valor, o tienen muy poco, pero que realizados en su conjunto, sí se puede llegar a tener una idea global de la respuesta inmune, ocupando los tumores sarcomatosos situaciones intermedias, con respecto a otros tumores.

Capítulo interesante, merece la inmunoterapia en el campo del osteosarcoma.

La inmunoterapia activa inespecífica, iniciada con las toxinas de Cooley, LÓPEZ ALONSO (1976) (20) y más tarde con la BCG, se ha utilizado en el tratamiento del osteosarcoma, como algo complementario de otros tipos de actitudes terapéuticas.

Su indicación aislada a razón de 20 escarificaciones diarias de 5 cms. de diámetro, o asociada a la corynebacteria, se ha utilizado en el caso del osteosarcoma, pareciendo ejercer una estimulación general del sistema fagocítico-monocítico.

La administración de células tumorales tratadas por diversos procedimientos (acetilación, neuraminidasa, infección de células tumorales con mixovirus, radiación, emulsión en mezcla agua-aceite, lisándolos, etc.) (Inmunoterapia Activa Específica), ha quedado reflejado en el trabajo de MILLER y cols. (1977) (7) quienes utilizando ratas con osteosarcoma, y dividiéndolas en dos grupos (amputadas y no amputadas, pero sí sometidas a inmunoterapia activa específica, utilizando células tumorales tratadas con neuraminidasa), encuentran la no presentación de metástasis pulmonares en el segundo grupo.

La *transferencia de linfocitos* previamente sensibilizados de manera específica, ha sido referenciada en el trabajo de NEFF y ENNEKING (1975) (21), encontrando estos autores periodos libres de enfermedad osteosarcomatosa más prolongados, en enfermos en los que se ha hecho transferencia linfocitaria.

FUDENBERG (1976) (22), BYERS (1976) (23) e IVINS (1976) (24), han encontrado resultados similares, utilizando el mismo parámetro de «período libre de enfermedad» pero manejando el factor transferencia.

El INTERFERON (mediador inmune de origen linfocitario), ha sido utilizado por STRANDER (1975) (25) a una pauta de 3×10^6 unidades, de interferon humano, por vía intramuscular, durante 1 mes, y semanal-

mente durante año y medio, demostrando el autor, una relativa disminución en cuanto a la aparición de metástasis pulmonares.

Otro aspecto interesante viene reflejado en el trabajo de CARLSSON (1981) (26), que utilizando cuatro grupos de animales: ratones normales, timentomizados (con osteosarcoma), tratados con timosina (con osteosarcoma) y sin tratar con timosina (con osteosarcoma) la disminución de peso del tumor (lisis específica) era más evidente en el grupo 3, o sea en los tratados con timosina.

Esta circunstancia abre una nueva línea de investigación significativa en el campo del osteosarcoma experimental.

BIBLIOGRAFIA

- DHALIN, D. C. (1980): «Tumores óseos». Ediciones Toray, S. A. Barcelona.
- SCHAJOWICZ, F. (1982): «Tumores y lesiones pseudotumorales de huesos y articulaciones». Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- HARMON, T. P.; MORTON, K. S. (1966): «Osteogenic sarcoma in four siblings». *J. Bone Jt. Surg.*, 48: 493-498.
- SCHAJOWITZ, F. y BESSONE, J. E. (1967): «Chondrosarcoma in three brothers». *J. Bone Joint Surg.*, 49: 129-141.
- EPSTEIN, L. I.; BIXLER, D.; BENNETT, J. E. (1970): «An incident of familial cancer. Including 3 cases of osteogenic sarkoma». *Cáncer*, 25: 889-891.
- SWANEY, J. J. (1973): «Familial osteogenic sarkoma». *Clin. Orthop.*, 97: 64-68.
- MILLER, C. W. y Mc LAUGHLIN, R. E. (1977): «Osteosarcoma in sibling. Report of two cases». *J. Bone Joint Surg.*, 59: 261-262.
- MARTLAND, H. S. (1931): «The occurrence of malignancy in radioactive persons». *Am. J. Cancer*, 15: 2435-2515.
- JANIK, P.; STEEL, G. G. (1972): «Cell proliferation during immunological perturbation in three transplanted tumors». *British J. Cancer*, 26: 108-115.
- FINKELL, M. P.; BISKIS, B. O. y JINKINS, P. B. (1967): «Phatogenic effects of extracts of human osteosarcomas in hamsters and mice». *Arch. Path.*, 84: 425-437.
- FINKELL, M. P.; BISKIS, B. O. y JINKINS, P. B. (1966): «Virus induction of osteosarkoma in mice». *Science*, 151: 658-701.
- FINKELL, M. P.; REILLY, C. A.; BISKIS, B. O.; GRECO, I. L. (1973): «Bone tumor viruses». *Proc. Symp. Colston Res. Soc.*, 24: 353-364.
- LARSSON, S. E.; LORENTZON, E.; LUNDGREN, E. y BOQUITS, L. (1979): «Transplantable osteosarcoma in mice. Structural characterization of a transplantable osteosarcoma obtained in an allogenic system». *Acta Orthop. Scand.*, 50: 481-487.
- UROVITZ, E. P.; CZITROM, A. A.; LANGER, F.; GROSS, A. E. y PRITZKER, P. H. (1976): «Immunogenicity of virus-induced rat osteosarkoma». *J. Bone Joint Surg.*, 58-A: 308-311.
- CZITROM, A. A.; PRITZKER, K. P. H.; LANGER, F.; GROSS, A. E. y LUK, S. C. (1976): «Virus-induced osteosarkoma in rats». *J. Bone Joint Surg.*, 58-A: 303-308.
- FRIEDLANDER, L. C. G. y MICHELL, M. S. (1976): «A virally induced osteosarkoma in rats». *J. Bone Joint Surg.*, 58-A: 295-302.
- MORTON, D. L.; EIBER, F. R.; JOSEPH, W. L.; WOOD, W. C.; TRAMAM, E. y KETCHAM, A. S. (1970): «Immunologic factors in human sarkomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy». *Am. Surg.*, 172: 740-749.
- PRITCHARD, D. J.; IVINS, J. C. y RITTS, R. E. (1976): «Malignant bone tumors». *Springer Verlag*. Berlin and New York. 185.
- SINKIVICS, J. G. y HARRIS, J. E. (1976): «Immunology and immunotherapy of human tumors» in «The Immunology of Malignant Disease». *C V Mosby Company*. St. Louis, Missouri. 410.
- LÓPEZ ALONSO, A. (1976): «Aspectos inmunobiológicos del sarcoma osteogénico». *Rev. Esp. Cir. Ost.*, 10: 89-98.
- NEFF, J. R.; ENNEKING, W. F. (1975): «Adoptive immunotherapy in primary osteosarkoma». *J. Bone Joint Surg.*, 57-A: 145-148.
- FUDENBERG, H. H. (1976): «Dialyzable transfer factor in the treatment of human osteosarkoma». *Annals of the New York Academy of Sciences*. 227: 545-557.
- BYERS, V. S.; LEVIN, A. S.; LECAM, L.; JONSTON, J. O. y MACKETT, A. J. (1976): «Tumor-specific transfer factor therapy in osteogenic sarkoma: A two year study». *Annals of the New York Academy of Sciences*. 277: 621-629.
- IVINS, J. C.; RITTS, R. E.; PRICHARD, D. J.; GILCHIST, G. S.; MILLER, G. C. y TAYLOR, N. F. (1976): «Transfer factor «versus» combination chemotherapy: A preliminary report of a randomized postsurgical adjuvant treatment study in osteogenic sarkoma». *Annals of the New York Academy of Sciences*. 277: 558-565.



25. STRANDER, H.; citado por KRIM, M. (1975): «International Workshop on Interferon in the Treatment of Cancer». New York. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, p. 39.
26. CARLSSON, S. R.; STIGBRAND, T.; BOQUIST, L.; LUNDGREN, E. L.; WINBLAD, B.; LARSSON, S. (1981): «Manifestation and growth of a transplantable osteosarkoma in mice: the effects of thymectomy and thymosin treatment». *Clin. Orthop.*, 159: 279-285.