

COMPORTAMIENTO DEL CONDROSARCOMA ÓSEO EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS

PABLO DARDANELLI¹, JOSÉ I. ALBERGO¹, GERMÁN L. FARFALLI¹,
PABLO D. ROITMAN², MIGUEL A. AYERZA¹, LUIS A. APONTE-TINAO¹

¹Sección de Ortopedia Oncológica, Instituto de Ortopedia y Traumatología, Carlos E. Ottolenghi,

²Servicio de Anatomía Patológica Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen El condrosarcoma ocupa el segundo lugar en frecuencia, entre los tumores malignos primarios óseos, en pacientes adultos. Típicamente afecta a adultos de entre 40 y 70 años, siendo la mayoría de las series publicadas de este grupo etario. El objetivo de este estudio fue comunicar una serie de pacientes adultos jóvenes (16 a 40 años) con diagnóstico de condrosarcoma óseo, que buscó describir las particularidades en la forma de presentación en esta población. De un total de 37 pacientes de 16 a 40 años operados por condrosarcoma en nuestro centro, entre los años 2008 y 2019, 18 presentaron tumores de bajo grado (G1/tumor cartilaginoso atípico), 16 de grado intermedio (G2), quedando una minoría con tumores de alto grado (2 con condrosarcoma G3 y 1 con un condrosarcoma dediferenciado). La tasa de supervivencia global fue del 97% (IC 95% 82%-99%) a 2 años y 90.5% (IC 95% 73%-96%) a 5 años y la tasa libre de recurrencia local fue de 92% (IC 95% 77%-97.5%) a los 12 meses y de 89% a los 2 y 5 años (IC 95% 73%-96%). El grado histológico fue el factor pronóstico más relevante. La concordancia del grado histológico entre el diagnóstico preoperatorio de la biopsia y el material de resección quirúrgica fue del 81% (30/37).

Palabras clave: condrosarcoma, sarcoma, pacientes jóvenes

Abstract *Chondrosarcoma of bone in young patients.* Chondrosarcoma is the second most frequent primary malignant bone tumor. It is typically described in adults between 40 and 70 years of age, being the majority of the series published in this age group. The objective of this study was to report a series of young adults (16-40 years old) with a diagnosis of chondrosarcoma of bone in order to describe the particularities of this tumor in this population. From a total of 37 patients between 16 and 40 years old, surgically treated for chondrosarcoma in our institution, 18 had low-grade tumors (G1/atypical cartilaginous tumor), 16 had an intermediate-grade (G2), and a minority had high-grade tumors (2 with a G3 and 1 with a dedifferentiated chondrosarcoma). The overall survival rate was 97% (95% CI 82%-99%) at 2 years of follow-up and 90.5% (95% CI 73-96) at 5 years of follow-up. The local recurrence free rate was 92% (95% CI % 77%-97.5%) at 1 year of follow-up and 89% at 2 and 5 years of follow-up (95% CI 73%-96%). Histological grade was the most relevant prognostic factor. The concordance of the histological grade between the preoperative diagnosis of the biopsy and the surgical resection material was 81% (30/37).

Key words: bone chondrosarcoma, sarcoma, young patients

PUNTOS CLAVE

- Presentamos una serie de 37 pacientes menores de 40 años operados con diagnóstico de condrosarcoma.
- Observamos una tendencia a presentar tumores de menor agresividad y mayor proporción de tumores secundarios que en las series publicadas en la población general.
- La alta discordancia encontrada entre el grado de la biopsia y el grado final de la pieza quirúrgica en los tumores de bajo grado nos lleva a recomendar la resección en bloque por sobre el curetaje para garantizar un menor índice de recidiva local.

El condrosarcoma es un tumor maligno óseo caracterizado por la producción de tejido cartilaginoso. Es el segundo tumor primario óseo más frecuente en adultos. Sin embargo, es una enfermedad poco habitual, con una incidencia calculada en 1 caso cada 200 000 habitantes por año¹ y con una supervivencia a 5 años del 75.2%².

Los condrosarcomas pueden ser clasificados en centrales o periféricos dependiendo su lugar de origen y como primarios o secundarios (en caso de que se originen a partir de una lesión cartilaginosa benigna preexistente)³. Histológicamente, excluyendo variantes particulares como el condrosarcoma de células claras y el condrosarcoma mesenquimático, es posible establecer 3 grados histológicos. Reconocemos un condrosarcoma de bajo grado (G1), ahora denominado tumor cartilaginoso atípico, un condrosarcoma de grado intermedio (G2) y

Recibido: 22-X-2021

Aceptado: 25-I-2022

Dirección postal: Pablo Dardanelli, Potosí 4247, 1199, Buenos Aires, Argentina

e-mail: pdardanelli@gmail.com

condrosarcomas de alto grado, donde incluimos los G3 y los desdiferenciados⁴⁻⁷. Desde el punto de vista clínico es habitual utilizar un sistema de dos grados, correspondiendo el bajo grado al G1/tumor cartilaginoso atípico y el alto grado a los G2, G3 y desdiferenciados.

El grado histológico es uno de los principales factores pronósticos y determinante en la elección del tratamiento⁴⁻⁷. Otros factores pronósticos informados fueron los márgenes quirúrgicos⁸, la presencia de fracturas patológicas⁹, el tamaño tumoral, la localización y la edad del paciente¹⁰.

Estos tumores tienen la particularidad de no responder a la radioterapia ni a la quimioterapia, con la consecuencia de que el único tratamiento posible es la resección quirúrgica^{3, 10, 11}.

A pesar de que la resección oncológica con márgenes sigue siendo el tratamiento de elección, en casos seleccionados de pacientes con condrosarcoma G1/tumor cartilaginoso atípico, el curetaje intralesional demostró buen control local sin afectar el pronóstico oncológico, por lo que actualmente es una opción válida de tratamiento en ese subgrupo¹²⁻¹⁶.

La mayoría de las publicaciones informan resultados sobre la población general de pacientes con condrosarcoma, mayoritariamente en adultos entre 40 y 70 años.

El objetivo de este estudio fue analizar una serie de pacientes adultos jóvenes, de entre 16 y 40 años, con diagnóstico de condrosarcoma y tratados quirúrgicamente. Nos propusimos determinar la incidencia de la enfermedad en esta población, sus características particulares, la tasa de supervivencia global, la tasa de recurrencia local y los factores de riesgo oncológicos.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva de todos los pacientes tratados quirúrgicamente en nuestro hospital entre los años 2008 y 2019 con diagnóstico de condrosarcoma. La información se obtuvo a partir de la historia clínica electrónica y de la base de datos de recolección prospectiva del sector de ortopedia oncológica. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

Se incluyeron adultos jóvenes, definidos como pacientes entre 16-40 años, con un seguimiento mínimo de 2 años para pacientes vivos, tomando como inicio de seguimiento la fecha quirúrgica. Se tomó como fin de seguimiento el último registro en la historia clínica o la muerte.

Los diagnósticos definitivos fueron confirmados en todos los casos por un patólogo especializado en tumores musculoesqueléticos (PDR). En los condrosarcomas G1/tumores cartilaginosos atípicos, el tratamiento quirúrgico consistió en la resección quirúrgica con márgenes o en un curetaje intralesional, decisión que fue tomada en ateneo multidisciplinario. Los G2, G3 y desdiferenciados fueron tratados con resección oncológica con márgenes. Los datos obtenidos de la historia clínica fueron: sexo, edad, grado histológico, localización

(extremidad o pelvis), hueso afectado, presencia de fractura patológica, estado de los márgenes quirúrgicos, y presencia de recurrencia local y metástasis.

Los pacientes que presentaron controversia diagnóstica previo a la cirugía (encondroma vs. condrosarcoma G1/tumor cartilaginoso atípico) y resultaron ser un tumor condral benigno luego de la resección quirúrgica, fueron excluidos del análisis.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia local y de supervivencia libre de recurrencia local. Un análisis de regresión logística fue realizado para las variables dicotómicas: sexo, localización (extremidades vs. axial), márgenes (libre vs. intralesional), recurrencia local (sí o no), metástasis (sí o no). Se realizó un análisis multivariado sólo para las variables con una $p < 0.15$. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Entre los años 2008 y 2019 se operaron 137 pacientes por condrosarcoma en nuestro centro, de los cuales 42 (31%) eran menores de 40 años. Se excluyeron 3 por presentar cirugías previas en otro centro y 2 por tener la historia clínica incompleta, quedando así 37 pacientes para el análisis.

De estos 37, 14 eran hombres (38%) y 23 mujeres (62%). Un total de 28 condrosarcomas fueron primarios (76%) y los otros 9 (24%) fueron clasificados como secundarios. Al estratificar por edad, en 6 pacientes se diagnosticó el condrosarcoma entre los 16 y los 20 años, de los cuales 2 (33%) fueron secundarios, 11 se presentaron entre los 21 y los 30 años, de los cuales 5 (45%) fueron secundarios y 20 fueron diagnosticados entre los 31 y los 40 años siendo 2 (10%) secundarios.

En cuanto al grado histológico, 18 pacientes (49%) fueron G1/tumor cartilaginoso atípico, 16 (43%) fueron G2, 2 (5%) fueron G3 y 1 caso (3%) fue un condrosarcoma desdiferenciado (Tabla 1).

Un solo paciente presentó una fractura patológica previa a su diagnóstico en un condrosarcoma G2.

La tasa de supervivencia global de la serie analizada fue de 97% (IC 95% 82%-99%) a 2 años y de 90.5% (IC 95% 73%-96%) a 5 años (Fig. 1). De los 37 pacientes, 3 murieron por la enfermedad (2 condrosarcomas G2 y 1 condrosarcoma desdiferenciado). En los 3 casos, desarrollaron metástasis pulmonares. Ningún paciente de la serie con diagnóstico de condrosarcoma G1/tumor cartilaginoso atípico falleció durante el seguimiento ni desarrolló metástasis a distancia. Si utilizamos una escala de dos grados, considerando bajo grado al G1/tumor cartilaginoso atípico y alto grado al resto, la presencia de un condrosarcoma de alto grado resulta un factor de riesgo asociado a menor supervivencia (Fig. 2).

La concordancia del grado histológico entre el diagnóstico preoperatorio de la biopsia y el material de resección

TABLA 1.— Características demográficas de la serie (37 pacientes) menores de 40 años

	Sexo		
	Masculino	Femenino	
	14 pacientes	23 pacientes	
	Edad		
	16-20 años	21-30	31-40
Total	6	11	20
Primario	4	6	18
Secundario	2	5	2
	Seguimiento		
	70 meses (12-158)		
	Ubicación		
	Axial	Extra-axial	
	10 pacientes (27%)	27 pacientes (73%)	
		Tibia	3
		Húmero	6
		Fémur	18
	Grado		
	1	18 pacientes	48.7%
	2	16 pacientes	43.2%
	3	2 pacientes	5.4%
Desdiferenciado	1 paciente	2.7%	
	Márgenes		
	Amplio	Intralesional	
	31 pacientes	6 pacientes	
	Recurrencia		
	Sí	No	
	5 pacientes (13.5%)	32 pacientes (86.5%)	
	Metástasis		
	Sí	No	
	3 pacientes (8.1%)	34 pacientes (91.9%)	

quirúrgica fue de 81% (30/37). En todos los casos, la variación de grado histológico se presentó en pacientes con diagnóstico inicial de condrosarcoma G1/tumor cartilaginoso atípico que resultaron ser finalmente condrosarcomas más agresivos. En nuestra serie, los 7 pacientes habían sido tratados con resecciones en bloque por lo que no requirieron otra cirugía luego de la modificación del grado histológico. Particularmente, al analizar únicamente el grupo con diagnóstico preoperatorio de condrosarcoma G1/tumor cartilaginoso atípico en nuestra serie (n = 24),

la posibilidad de tener un diagnóstico postoperatorio diferente fue del 29%.

Con respecto al control local, se documentaron un total de 5 recurrencias locales en los 37 pacientes analizados. La tasa libre de recurrencia local al año fue de 92% (IC 95% 77%-97.5%) y de 89% 5 años (IC 95% 73%-96%) (Fig. 3).

Todas las recurrencias locales se presentaron en pacientes con diagnóstico final de condrosarcoma de alto grado, tratados con resecciones en bloque, y a pesar de haber tenido resecciones con márgenes libres.

Fig. 1.– Gráfico de Kaplan Meier para la tasa de supervivencia global de la serie. 97% (IC 95% 82%-99%) a 2 años (24 meses) y de 90.5% (IC 95% 73%-96%) a 5 años (60 meses)

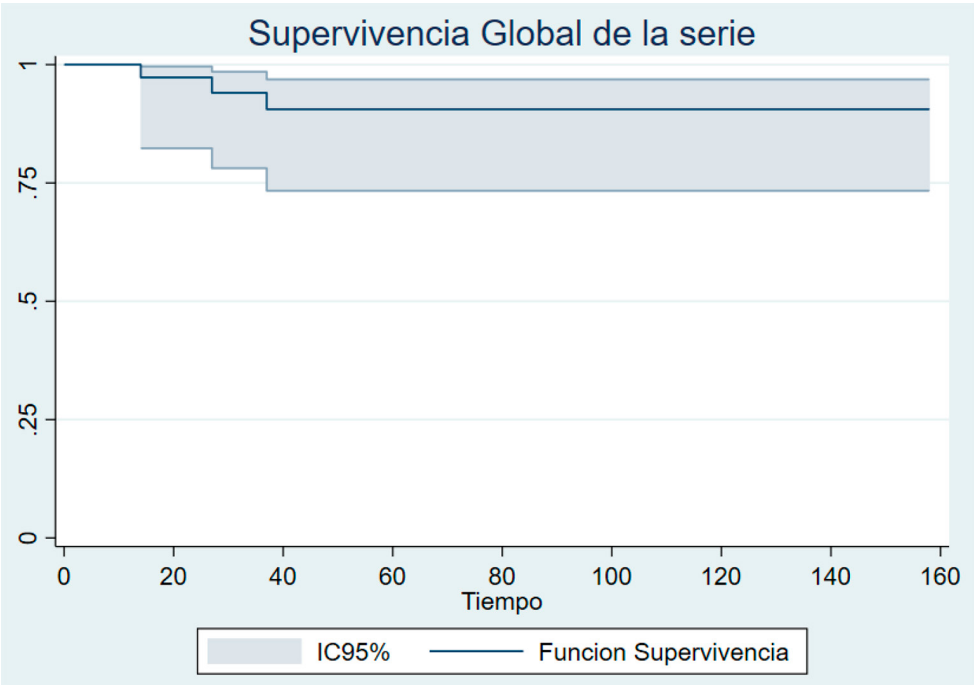


Fig. 2.– Gráfico de Kaplan Meier para la tasa de supervivencia global estratificada por grado histológico. Bajo grado: 100% a 2 y 5 años. Alto grado: 89% (IC 95% 63-97) y 83% (IC 95% 65-94). Desd: desdiferenciado

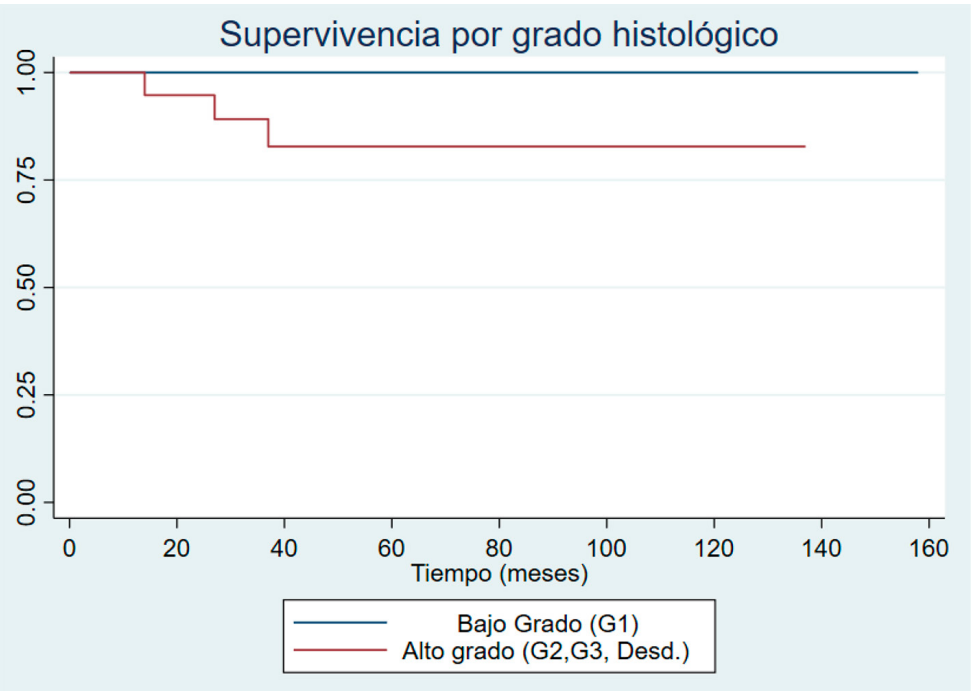
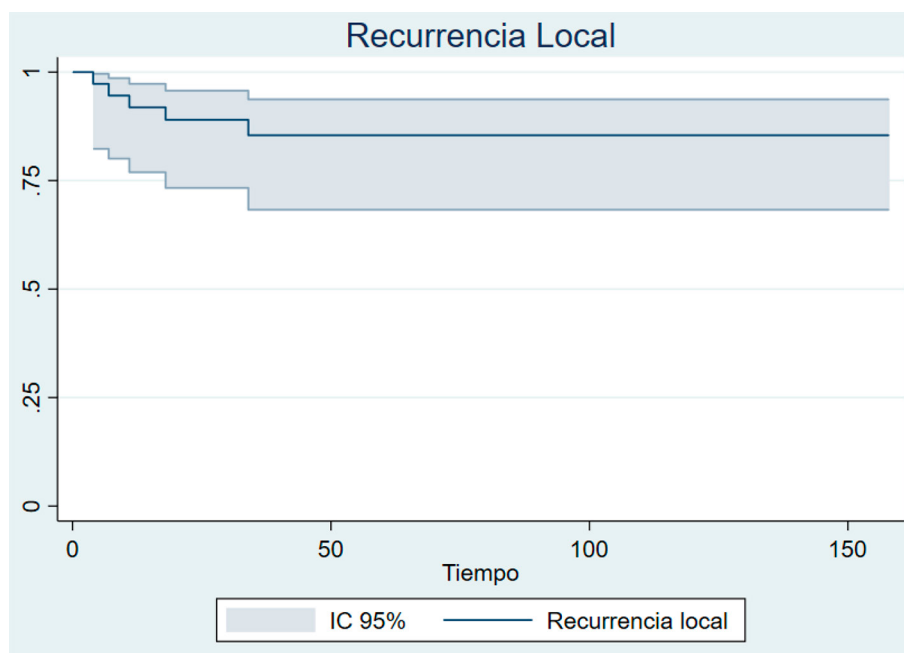


Fig. 3.— Gráfico de Kaplan Meier para la tasa libre de recurrencia local de la serie. Tiempo en meses



Discusión

El condrosarcoma es una enfermedad que se presenta típicamente en adultos de entre 40 y 70 años, con una incidencia calculada en 1 caso cada 200 000 habitantes por año¹ y con una supervivencia a 5 años del 75.2%². Estudios previos han incluido pacientes de todas las edades. Nuestro estudio se enfocó en jóvenes de entre 16 y 40 años de edad, tratados quirúrgicamente, buscando describir las particularidades observadas en la presentación de la enfermedad en esta población específica.

De los 37 pacientes analizados, el 76% tuvo un condrosarcoma primario y un 24% uno secundario. La proporción de pacientes con condrosarcomas secundarios en este grupo etario parecería ser superior a la de la población general¹⁷.

Por su parte, Puri y col. analizaron particularmente la incidencia y características del condrosarcoma en adolescentes y han comunicado que constituyen aproximadamente un 5% de todos los condrosarcomas y que los condrosarcomas secundarios constituyeron más de la mitad de los casos¹⁸.

Al observar el grado histológico vemos que solo dos casos (5%) fueron G3 y un caso (2.7%) desdiferenciado, siendo la mayoría G1/tumor cartilaginoso atípico (48.6%) o G2 (43.2%)⁴.

En cuanto a la localización, el 73% de los casos en nuestra serie presentaron el tumor en las extremidades y el 27% en la pelvis, similar a lo informado en la población general. Angelini y col. describieron en su serie de 296 pacientes, un 63% con condrosarcoma en extremidades¹⁹.

Andreou y col., en su serie de 115 pacientes mostraron que el 59% de éstos estaba localizado en las extremidades²⁰.

En nuestra población, solo un paciente (3%) presentó una fractura patológica al diagnóstico, siendo este número bajo en comparación a series previas, que analizaron la población general, y comunicaron una tasa de fractura patológica en condrosarcomas cercana al 25%⁹.

En cuanto a la supervivencia, nuestra serie mostró valores superiores a lo hallado en la literatura, pero posiblemente esté relacionado con el gran número de condrosarcoma G1/tumores cartilaginosos atípicos incluidos en el estudio y el seguimiento mínimo de 2 años. Sin dudas constituye una de las limitaciones del trabajo que merecen ser consideradas por el lector¹.

En 2018, Laitien y col. han publicado que la supervivencia está directamente relacionada con el grado histológico, el cual debe definirse con la pieza de resección tumoral. La biopsia diagnóstica en condrosarcoma no es totalmente confiable para evaluar el grado definitivo y el potencial maligno del tumor. Similares resultados hemos encontrado en nuestro estudio y en este grupo etario en particular. Especial hincapié hay que hacer a la hora de decidir el tratamiento de adultos jóvenes con diagnóstico de condrosarcoma G1 preoperatorio, en la posibilidad de que resulte ser un condrosarcoma más agresivo al analizar la pieza completa de resección (posibilidad cercana al 30% según nuestra serie). Es por esto que en adultos jóvenes nuestro tratamiento de elección para los condrosarcomas es la resección con márgenes oncológicos seguros, independientemente del grado histológico. Sin dudas, esta

elección de tratamiento es más demandante y se asocia a mayores tasas de complicaciones y comorbilidades que deben ser discutidas en detalle con el paciente.

Es importante remarcar que, tal como se ha documentado en publicaciones previas, la tasa de recidiva local y la supervivencia específica de la enfermedad se encuentran directamente relacionadas con el grado histológico final. No se han observado diferencias claras en lo que respecta a la supervivencia global entre los diferentes grupos etarios⁷.

Con respecto al control local, la tasa libre de recurrencia local al año fue de 92% (IC 95% 77%-97.5%) y de 89% a los 5 años (IC 95% 73%-96%). Hemos encontrado una asociación directa entre la recidiva local y el tipo de cirugía (curetaje o resección en bloque). Estos resultados son coincidentes con la literatura^{4,21}.

El grupo de estudio de Birmingham UK ha definido que los márgenes estrechos son aceptables en los condrosarcomas G1/tumores cartilaginosos atípicos, sin embargo, para condrosarcomas G2, G3 o desdiferenciados, se debería buscar un mínimo de 4 mm de margen libre. Desafortunadamente, en nuestro estudio no hemos podido analizar los márgenes en mm, lo que representa una limitación⁸.

Si la posibilidad de desarrollar una recurrencia local afecta el pronóstico oncológico de los pacientes ha sido ampliamente discutido en la literatura⁸.

La indicación de curetaje en nuestra institución para el tratamiento de condrosarcoma es únicamente para tumores de bajo grado y, en pacientes jóvenes, cada vez más nos inclinamos a indicar cirugías de resección que garanticen márgenes libres, basados principalmente en la posibilidad que, ante una recurrencia local, nos encontremos con un condrosarcoma de alto grado.

Está ampliamente discutido qué tratamiento es el más apropiado para condrosarcomas G1/tumores cartilaginosos atípicos, planteando siempre la controversia entre una cirugía con menores comorbilidades y mejor función (curetaje) o una cirugía que garantice un mejor control local de la enfermedad (resección en bloque). Posiblemente, se requieran estudios prospectivos y aleatorizados para aclarar dichos interrogantes.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones: el diseño retrospectivo, la falta de un grupo control y el corto tiempo de seguimiento.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, Gutierrez JC, Duncan R, Scully SP. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 1063-72.
- Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 459: 40-7.
- Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008; 13: 320-9.
- Nota SPFT, Braun Y, Schwab JH, van Dijk CN, Bramer JAM. The identification of prognostic factors and survival statistics of conventional central chondrosarcoma. *Sarcoma* 2015; 2015: 623746.
- Evans HLLa AG, Romsdahl A, Aya MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer* 1977; 40: 818-31.
- Roitman PD, Farfalli GL, Ayerza MA, Músculo DL, Milano FE, Aponte-Tinao LA. Is needle biopsy clinically useful in preoperative grading of central chondrosarcoma of the pelvis and long bones? *Clin Orthop Relat Res* 2017; 475: 808-14.
- Laitinen MK, Stevenson JD, Parry MC, Sumathi V, Grimer RJ, Jeys LM. The role of grade in local recurrence and the disease-specific survival in chondrosarcomas. *Bone Joint J* 2018; 100-B: 662-6.
- Stevenson JD, Laitinen MK, Parry MC, Sumathi V, Grimer RJ, Jeys LM. The role of surgical margins in chondrosarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1412-8.
- Albergo JI, Gaston CL, Jeys LM, et al. Management and prognostic significance of pathological fractures through chondrosarcoma of the femur. *Int Orthop* 2015; 39: 943-6.
- Donati D, El Ghoneimy A, Bertoni F, Di Bella C, Mercuri M. Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 1527-30.
- Bindiganavile S, Han I, Yun JY, Kim H-S. Long-term Outcome of Chondrosarcoma: A Single Institutional Experience. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 897-903.
- Campanacci DA, Scoccianti G, Franchi A, et al. Surgical treatment of central grade 1 chondrosarcoma of the appendicular skeleton. *J Orthop Traumatol* 2013; 14: 101-7.
- Hanna SA, Whittingham-Jones P, Sewell MD, et al. Outcome of intralesional curettage for low-grade chondrosarcoma of long bones. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1343-7.
- Verdegaal SHM, Brouwers HFG, van Zwet EW, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM. Low-grade chondrosarcoma of long bones treated with intralesional curettage followed by application of phenol, ethanol, and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: 1201-7.
- Aarons C, Potter BK, Adams SC, Pitcher JD, Temple HT. Extended intralesional treatment versus resection of low-grade chondrosarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 2105-11.
- Dierselhuis EF, Goulding KA, Stevens M, Jutte PC. Intralesional treatment versus wide resection for central low-grade chondrosarcoma of the long bones. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD010778.
- van Praag Veroniek VM, Rueten-Budde AJ, Ho V, et al. Incidence, outcomes and prognostic factors during 25 years of treatment of chondrosarcomas. *Surg Oncol* 2018; 27: 402-8.
- Puri A, Gulia A, Kurisunkal VJ, Sukumar V, Rekhi B. Chondrosarcomas in adolescents: are they different? *J Pediatr Orthop B* 2020; 29: 505-9.
- Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, Pala E, Picci P, Ruggieri P. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 929-37.
- Andreou D, Ruppin S, Fehlbeg S, Pink D, Werner M, Tunn P-U. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. *Acta Orthop* 2011; 82: 749-55.
- Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 93-9.