

# La deshidrogenasa láctica como factor pronóstico del desarrollo de enfermedad metastásica pulmonar en pacientes con osteosarcoma

Enrique López-Aguilar,\* Hugo Rivera-Márquez,\* Fernando Cerecedo-Díaz,\*  
Laura Peniche-Villalpando\*\*

## Resumen

*Lasobrevida de lospacientes con osteosarcoma ha mejorado con el empleo de la quimioterapia sin embargo, el pronóstico es malo en aquellos que desarrollan metástasis en los primeros 12 meses. Se revisa el rol de la hidrogenasa láctica como indicador.*

*Se estudiaron en forma retrospectiva a 18 pacientes con osteosarcoma en dos grupos: grupo A con niveles normales de deshidrogenasa láctica y grupo B con niveles elevados. Se realizó un análisis univariado de porcentajes para establecer la frecuencia de elevación de la enzima y el desarrollo de metástasis.*

*De los 18 pacientes estudiados 10 (55%) presentaban niveles elevados al diagnóstico, de los cuales 9 (90%) desarrollaron metástasis en los primeros 12 meses. La diferencia fue significativa con un intervalo de confianza del 95% y una razón de momios de 15 cuando existió deshidrogenasa elevada.*

*El valor de la deshidrogenasa láctica como pronóstico de sobrevida está limitado si se pretende considerar como un dato de valor único aislado. El volumen tumoral, la variedad histológica y la edad del paciente influyen, pero es de utilidad para predecir enfermedad metastásica pulmonar temprana.*

**Palabras clave:** Osteosarcoma, Deshidrogenasa láctica, Metástasis pulmonares

## Summary

*Remarkable progress has been made in the treatment of osteosarcoma in the past two decades as a result of the development of effective adjuvant chemotherapy. However, the prognosis is poor in patients with early lung metastases. We review the lactate dehydrogenase release prognostic factor in the development of early lung metastases.*

*This is a retrospective study. Eighteen patients with osteosarcoma were divided in two groups: Group A, patients with normal lactate dehydrogenase and Group B, patients with elevated lactate dehydrogenase. A univariate analysis was established.*

*Ten patients (55%) had elevated levels of lactate dehydrogenase at diagnosis, nine of these patients developed lung metastases in the first twelve months. The difference in patients with normal levels of lactate dehydrogenase was significant ( $p = 0.02$ ).*

*The value of lactate dehydrogenase as an isolated single factor is limited. It is necessary to consider the tumoral volume, the patient's age and the histologic subtype in the prognosis of these patients, to predict the early development of pulmonary metastatic disease.*

**Keywords:** Osteosarcoma, lactate dehydrogenase, lung metastases.

\* Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría  
Laboratorio Clínico, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F. - México  
Correspondencia a: ayasol - ciudad de sobre tiro Sr. Enrique López-Aguilar, Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720 México, D. F. México.

## Introducción

El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en la edad pediátrica, mismo que ocurre en el 60% de los casos de tumor óseo.<sup>1</sup> En México, ocupa el quinto lugar en frecuencia de las neoplasias en niños seguido de las leucemias, linfomas, tumores del sistema nervioso central y sarcoma de partes blandas.<sup>2</sup>

Aunque se ha logrado una mejoría importante en el pronóstico de estos pacientes gracias al empleo de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, el mayor problema encontrado es el desarrollo de la enfermedad metastásica pulmonar temprana (EMPT), definida como aquella que se presenta durante los primeros 12 meses después del diagnóstico, correlacionándose con un pobre pronóstico en estos pacientes.<sup>3</sup>

Existen otros indicadores de mal pronóstico ya estudiados en pacientes con OS como son la edad de presentación en menores de 5 años, el sexo masculino, la localización axial, el tamaño de la tumoración mayor de 10 cm, el subtipo histológico sobre todo si se trata de la variedad telangiectásica, y también la determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina al momento del diagnóstico, correlacionándose niveles altos con enfermedad avanzada.<sup>4-8</sup>

La deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima que cataliza la oxidación de los ácidos pirúvico y láctico. Su valor real en oncología, radica en que su incremento es acorde a la velocidad de duplicación de las células neoplásicas, con una relación directamente proporcional al volumen tumoral; se le ha dado ya un valor pronóstico en pacientes con neuroblastoma, linfomas no Hodgkin y carcinomas de Ewing principalmente.<sup>9-12</sup> De hecho, es factible encontrar una elevación de esta enzima en aquellos pacientes con enfermedad neoplásica avanzada.<sup>13-15</sup>

En pacientes con OS, recientemente el grupo multiinstitucional para el estudio del osteosarcoma ha reportado que niveles elevados de DHL al momento del diagnóstico se correlacionan con un peor pronóstico en estos pacientes con una menor supervivencia obtenida.<sup>16</sup>

Existen otras entidades en pediatría en las cuales está presente un incremento en los niveles

de esta enzima como es el caso de la hepatitis viral, pancreatitis aguda, anemia hemolítica y algunas lesiones del músculo estriado; sin embargo, en ninguna de ellas la DHL se ha encontrado que sea un factor predictivo de mala evolución.<sup>17, 18</sup>

El objetivo del presente estudio, es determinar si niveles elevados de DHL al momento del diagnóstico en pacientes con OS, se correlacionan con el desarrollo de EMPT.

## Material y métodos

El presente, es un estudio retrospectivo de casos y controles en el cual se incluyeron 18 pacientes portadores de sarcoma osteogénico diagnosticados por primera vez en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre el 1o. de abril de 1989 y el 1o. de abril de 1993, a los cuales se les realizaron estudios de extensión completos incluyendo biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, electrolitos séricos, radiografía simple de tórax, tomografía axial computada de tórax, imagen de resonancia magnética del miembro afectado.

A todos los pacientes, se les determinó el valor de la deshidrogenasa láctica total, mediante un equipo autoanizador express 550 de Ciba-Coming. El sustrato empleado en la reacción de determinación fue L-lactato para producir piruvato (L-lactato + NAD<sup>+</sup> - piruvato + NADH + H<sup>+</sup>) y se leyó incremento en la absorbancia a 340 nm. La determinación se realizó bajo todos los lineamientos de control de calidad analítica. La precisión intraensayo tuvo un coeficiente de variación de 0.82% (n = 20 réplicas). La precisión interensayo tuvo un coeficiente de variación de 0.85% (n = 21).<sup>17</sup>

Las muestras fueron determinadas en suero fresco, y los valores de referencia de la determinación enzimática fueron establecidos a partir de la población atendida en el laboratorio clínico del antiguo Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional en 1984 comparables en edad y sexo a la población de pacientes estudiada en los cuales el intervalo fue de 89 a 220 U/l (comunicación verbal de la QFB Silvia Díaz). No pudo determinarse el perfil isoenzimático de la DHL ni tampoco el tipo de DHL presente en los pacientes dado que en el laboratorio del Hospital en

el cual se realiza el presente estudio, no está montada la técnica necesaria.

Se formaron 2 grupos de pacientes de acuerdo a los niveles séricos de DHL total determinados al momento del diagnóstico: grupo A, pacientes con determinación de DHL sérica igual o menor a 240 U/l; grupo B, pacientes con determinación de DHL sérica mayor a 240 U/l.

Se excluyeron del presente estudio a aquellos pacientes con patología agregada que pudieran producir un incremento en los niveles séricos de DHL, como aquellos con enfermedad inflamatoria hepática, anemia hemolítica, lesiones de músculo estriado y pancreatitis aguda. Igualmente se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban enfermedad metastásica pulmonar al momento del diagnóstico.

Se determinó el momento en el cual se detectó la enfermedad metastásica pulmonar temprana (EMPT) y se realizó un análisis univariado de porcentajes para establecer la frecuencia de la elevación de los niveles séricos de DHL y su asociación con el desarrollo de EMPT. Para demostrar significancia estadística, se utilizó la prueba de Chi cuadrada corregida por Mantel-Haenszel y el cálculo de la razón de momios.

## Resultados

Se estudiaron un total de 18 pacientes con un margen de edad de 6 a 16 años con una  $\bar{X}$ : 12 años. Se encontró una relación M:F de 1.25:1 (10:8), sin encontrarse una diferencia significativa.

El sitio primario de la tumoración fue: fémur distal en 11 pacientes (61%), tibia en tres pacientes (16.6%), húmero dos (11.1%), costilla y sacro un paciente respectivamente. Todos los pacientes se presentaron con una masa tumoral mayor de 10 cm al momento del diagnóstico.

De los 18 pacientes estudiados, 12 (66%) desarrollaron enfermedad metastásica pulmonar durante los primeros 12 meses posteriores al diagnóstico, 9 de los cuales presentaban niveles elevados de DHL.

De los 18 pacientes que ingresaron al estudio, 10 (55%) presentaban niveles de DHL superiores a 240 U/l al momento del diagnóstico, de los cuales 9 (90%) desarrollaron EMPT. Los restantes

8 pacientes presentaban niveles inferiores a 240 U/l, 3 de los cuales (37%) desarrollaron dicha enfermedad.

El riesgo de desarrollar EMPT con una DHL mayor a 240 U/l es de 15 (intervalo de confianza del 95%,  $p = 0.02$ ) (Cuadro I)

Cuadro I. Tabla de 2 X 2 para el cálculo de la asociación del riesgo cuando existe DHL elevada

Niveles de DHL	Desarrollaron metástasis	No desarrollaron metástasis
DHL mayor a 240 U/l	9	1
DHL menor a 240 U/l	3	5

En cuanto al sexo, de los 10 pacientes del sexo masculino, 6 (60%) desarrollaron EMPT, mientras que del femenino, 6 de 8 pacientes (75%) la desarrollaron, no existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos. Tampoco existió una diferencia significativa cuando al estratificar en ambos grupos a aquellos con DHL elevada, fueron comparados ( $p = 0.92$ ).

En cuanto a la edad, los pacientes mayores de 10 años con niveles de DHL superiores a 240 U/l tienen un riesgo 3.5 veces mayor de desarrollar EMPT con respecto a los menores de 10 años con DHL elevada (chi cuadrada 6.43,  $p = 0.01$ ).

Al estratificar por sexo a los pacientes masculinos con una DHL elevada, se encontró que éstos tienen un riesgo de 14 para el desarrollo de EMPT con respecto a aquellos del mismo sexo masculino pero con niveles de DHL inferiores a 240 U/l (chi cuadrada corregida de 4.07,  $p = 0.04$ ).

Los intervalos de tiempo en los cuales se detectó la enfermedad metastásica pulmonar se resumen en el cuadro II

## Discusión

El pronóstico de los pacientes con osteosarcoma está dado básicamente por la carga tumoral presente al diagnóstico. De los pacientes estudiados, todos se presentaron con una gran carga tumoral con tumoraciones mayores de 10 cm. En 10 de

ellos (53%), se correlacionó la elevación de la DHL con el volumen tumoral; no es posible separar el valor de la DHL de la carga tumoral por lo que el valor pronóstico de la DHL está limitado si se pretende considerar como dato de valor único aislado

No. paciente	Nivel OHL (UI / dl)	Tiempo de presentación (meses)
1	463	1
2	186	-
3	318	10
4	106	-
5	540	1
6	368	2
7	106	-
8	172	2
9	599	9
10	613	5
11	271	-
12	500	6
13	159	-
14	189	-
15	115	3
16	307	2
17	162	1
18	651	1

\* Detectadas mediante estudio de tomografía axial computada de tórax

Es necesario tomar en consideración todos los factores de riesgo que el paciente tenga para acertar un pronóstico; la edad de éste, el sitio del tumor primario y lo avanzado de la enfermedad, lo cual está dado por la extensión de la enfermedad en otros sitios como pulmón u otros huesos.

En el presente estudio, ningún paciente se diagnosticó antes de los 5 años de edad, lo cual se ha considerado como un factor de mal pronóstico. Al estratificar a los menores de 10 años de edad de los mayores, se encontró que 5 de 7 pacientes (71%), desarrollaron EMPT, comparado con los 11 pacientes restantes que eran mayores de 10 años de edad, donde 7 de los cuales (63%) la desarrollaron, sin embargo no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos.

En cuanto al sitio del tumor primario, sólo 2 de los 18 pacientes tuvieron una localización de la tumoración axial, comparado con los 16 restantes en donde el tumor primario se localizó en extremidades, no siendo suficiente el tamaño de la muestra de los primeros pacientes como para poder determinarse si existe un mayor riesgo para el desarrollo de EMPT en éstos.

Por último, es importante señalar que al estratificar a los pacientes por sexo, se encontramos un mayor riesgo de desarrollar EMPT en aquellos pacientes masculinos con DHL elevada, siendo el resultado muy significativo.

En el presente estudio, nosotros consideramos que la elevación de la DHL al momento del diagnóstico, es de utilidad en estos pacientes, en donde 9 de los 10 pacientes que tenían esta enzima elevada al diagnóstico desarrollaron enfermedad metastásica pulmonar en los primeros 12 meses.

## Referencias

1. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in US. *J Pediatric* 1975;86:254-58.
2. Fajardo A. Incidence of cancer children in Mexico. *Int J of Epidem.* En prensa.
3. Jaffe N, Smith E. Osteogenic Sarcoma: Alterations in the pattern of pulmonary metastases. *J Clin Onc.* 1983;1:251-54
4. Link MP, Eilber F. Osteosarcoma. En: Pizzo PP, Poplack LG. Principles and practice of pediatric oncology. New York: JB Lippincott.
5. Lockshin M, Higgins I. Prognosis in osteogenic. *Sarcoma Clin Orthop* 1968;16:85-101
6. Simon R. Clinical prognostic factors in osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1978;62:193-97.
7. Farr G, Huros A. Telangiectatic osteogenic Sarcomas. *Cancer* 1974;34:1150-58
8. Thorpe F, Reilly J. Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic Sarcoma. *Cancer* 1979;43:2178-81.
9. Glaubiger DL, Makuch R. Influence of prognostic factors on survival in Ewing Sarcoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981;56:285-88.
10. Goldman AJ, Fuyer CH. Neuroblastoma: Influence of age, stage, tumor site on prognosis. *Cancer* 1980;46:1986-89.
11. Jaffe N. Neuroblastoma: Review of the literature. *Cancer Treat Rev* 1976;3:61-69.
12. Spanier SS, Shuster JJ. The effect of local extent of the tumor on prognosis in Osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1990;72:643-53