

Osteosarcoma: enfoque actual

Osteosarcoma: current approach

Dr. Alejandro Álvarez López^I; Dra. Yenima García Lorenzo^{II}; Dr. Antonio Puentes Álvarez^{III}; Dra. Maruldis García Lorenzo^{IV}

I Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Instructor. Hospital Universitario Provincial Manuel Ascunce Domenech. yenima@finlay.cmw.sld.cu

II Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor.

III Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Consultante.

IV Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor.

RESUMEN

Introducción: el Osteosarcoma es el segundo tumor primario de hueso maligno más frecuente después del Mieloma Múltiple, representa aproximadamente el 20% de todos los sarcomas óseos. Alrededor de 560 niños y adolescentes son afectados por esta tumoración anualmente en los Estados Unidos de Norteamérica. **Desarrollo:** se realizó una revisión bibliográfica sobre el Osteosarcoma, donde se hizo énfasis en las variedades intramedulares y de superficie, se hace referencia en cada variedad de tumor, con mayor importancia en los intramedulares que son los más agresivos y frecuentes. Se hace referencia a los exámenes de laboratorio más útiles para el diagnóstico así como a la clasificación y estadio aplicada a este tumor. Posteriormente se enfocan las variedades de tratamiento tanto de quimioterapia como quirúrgicos, sus modalidades, tiempo de aplicación, uso combinado y los factores asociados al mal pronóstico.

DeCS: OSTEOSARCOMA/diagnóstico, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIOS; TERAPEÚTICAS; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO

ABSTRACT

Introduction: osteosarcoma is the second primary malignant tumor of bone most frequent after the multiple myeloma; it represents 20% of all the bony sarcomas approximately. Around 560 children and adolescents are affected annually by this tumor in the United States of North America. **Development:** a bibliographical review on osteosarcoma was conducted, where emphasis was made in the intramedullary and surface varieties, it is made reference to each tumor variety, with more importance in the intramedullary ones that are the most aggressive and frequent, also to the most useful laboratory exams for diagnosis as well as to the classification and the stage applied to this tumor. Later on the varieties of treatment both chemotherapy and surgical, their modalities, time of application, combined use and associated factors to the bad prognosis are approached.

DeCS: OSTESARCOMA/diagnosis; LABORATORY TECHNIQUES AND PROCEDURES; THERAPEUTICS; REVIEW LITERATURE AS TOPIC

INTRODUCCIÓN

El Osteosarcoma es el segundo tumor primario de hueso maligno más frecuente después del Mieloma Múltiple, representa aproximadamente el 20% de todos los sarcomas óseos. Alrededor de 560 niños y adolescentes anualmente están afectados por esta tumoración en los Estados Unidos de Norteamérica.¹⁻³

Los pacientes en la segunda década de la vida son los más afectados, existe una ligera incidencia en el sexo masculino en relación al femenino de 1.3 a 1, se presentan en cualquier estructura ósea del organismo pero son más frecuentes en el esqueleto apendicular y en el 50% de los pacientes se localiza en las zonas metafisiarias cercanas a la rodilla.⁴⁻⁶

El cuadro clínico de esta enfermedad generalmente es de comienzo insidioso con dolor, el cual aumenta paulatinamente y llega a ser intenso en horas de la noche y al reposo. A medida que avanza la enfermedad se aprecia un aumento de volumen de la zona afectada de consistencia dura y adherida a planos profundos, ya en estadios más avanzados se detecta anemia, astenia, anorexia entre otros síntomas y signos generales. Los sitios de mayor incidencia de metástasis son los pulmones y hueso.^{4,5}

La expectativa de vida de estos pacientes está estrechamente relacionada con la prontitud de su diagnóstico, tipo histológico y métodos de tratamiento empleados en el enfermo. ⁷⁻⁹

Una vez detectada la enfermedad en el paciente, debe ser valorado por un equipo multidisciplinario conformado por oncólogo, traumatólogo y radiólogo en vistas a trazar estrategias en el manejo de forma individual del enfermo. ^{10, 11}

Alrededor del 85% de los Osteosarcomas son primarios y pueden ser subdivididos de acuerdo a su comportamiento clínico, radiológico e histológico en intramedulares (convencional, telangectásico, bajo grado y de célula pequeñas) y de superficie (paraostal, periostal y alto grado). ^{12, 13}

INTRAMEDULARES

Convencional

El Osteosarcoma convencional es el más frecuente de todos, representa el 80% de todos los casos. Los pacientes en la primera y segunda década de la vida son los más afectados, son tumores de alto grado histológico originados en la cavidad intramedular. El cuadro clínico clásico de esta enfermedad se conforma por la presencia de dolor al reposo y nocturno, además de una masa tumoral dura, adherida a planos profundos, irregular y de crecimiento rápido con limitaciones funcionales de la articulación vecina según el tiempo de evolución del enfermo, en estadios muy avanzados se puede observar anemia, pérdida de peso y otros síntomas y signos típicos de toda enfermedad tumoral maligna. Desde el punto de vista radiológico se observan imágenes osteoblásticas y osteolíticas con destrucción cortical localizadas en aproximadamente en un 80% de los casos, en las metáfisis cercanas a la rodilla aunque también se pueden presentar en la diáfisis y el esqueleto axial. ¹⁴⁻¹⁶

Telangectásico

Representa menos del 4% de todos los Osteosarcomas, afecta a niños y adolescentes, en un 25% de los enfermos se presenta por fractura patológica. Desde el punto de vista radiológico se observan imágenes osteolíticas excéntricas que rompen la superficie metafisiaria distal del fémur o proximal de la tibia, se asemejan a las imágenes del Quiste Óseo Aneurismático. El tumor se compone por múltiples sinusoides llenos de sangre que pueden observarse claramente por la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). ^{17, 18}

Osteosarcoma de bajo grado

Esta variedad representa del 1 al 2% de todos los Osteosarcomas y generalmente afecta a pacientes en la tercera y cuarta década de la vida, se localiza en fémur y tibia en las zonas metafisiarias cercanas a la rodilla. La apariencia radiográfica es aparentemente no agresiva con imágenes líticas, blásticas o generalmente mixtas pudiendo observarse osificación y esclerosis inter-septal. Aunque el tumor puede simular muy fácilmente a la Displasia Fibrosa la RMN y la Tomografía Axial Computarizada (TAC) demuestran violación de la cortical.¹⁹⁻²¹

Osteosarcoma de células pequeñas

Esta es una variante rara que representa sólo un 1,5%. Esta variedad es muy similar al Osteosarcoma clásico en la edad de presentación y localización. En la radiografía simple se observan áreas líticas y cierta cantidad de esclerosis. La RMN muestra una gran masa circunferencial muy similar a la apariencia del Sarcoma de Ewing.²²

PERISFERICOS O DE SUPERFICIE

Paraostal

El Osteosarcoma Paraostal se origina en la superficie de los huesos largos específicamente en las zonas metafisiarias y solo invade el canal medular en estadios avanzados. La incidencia típica de esta variedad es durante la tercera década de la vida, afecta más al sexo femenino que el masculino y es la variedad juxtacortical que más se encuentran, representa de 1 a 6% de todos los Osteosarcomas. La radiografía simple muestra una masa lobulada y osificada en el aspecto posterior distal del fémur, los tumores grandes pueden rodear todo el hueso y esta variedad es considerada de crecimiento lento.²³⁻²⁵

Periostal

Representa del 1 al 2% de todos los Osteosarcomas y es más agresivo que la variedad Paraostal. La localización más frecuente es la diáfisis del fémur y de tibia. Aparecen en un grupo de pacientes ligeramente mayores y heterogéneos. A la radiografía simple se observa una imagen radiolúcida que respeta el canal medular y generalmente se localiza en la región proximal de la tibia y distal del fémur.^{26, 27}

Osteosarcoma de alto grado histológico

El Osteosarcoma de alto grado histológico de superficie representa menos del 1% de todos los Osteosarcomas, generalmente se localiza en fémur y tibia, desde el punto de vista radiográfico muestra ruptura de cortical con invasión a partes blandas.²⁸

Exámenes de laboratorio

Los exámenes de sangre de mayor utilidad para el diagnóstico de este tumor maligno lo constituyen la determinación en sangre de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica, las cuales aumentan por la actividad osteoblástica y osteoclástica respectivamente. Los pacientes con niveles altos de estas enzimas están asociados a un pronóstico más reservado. ²⁹

Clasificación y estadio

Para conocer el estadio preciso en que se encuentra el enfermo además del examen clínico minucioso es de gran importancia la realización de: radiografías convencionales y RMN de la extremidad afectada, TAC de tórax y gammagrafía ósea. La TAC es muy superior para detectar metástasis pulmonar sobre la radiografía convencional y debe ser realizada en todo paciente con el diagnóstico de Osteosarcoma. Las metástasis pulmonares son pequeñas, redondas en forma de nódulos con calcificación central y se localizan frecuentemente en la periferia aunque también pueden ser centrales. Las metástasis pulmonares representan del 80 al 85% y las segundas en frecuencia son las metástasis óseas, otros sitios son: hígado, nódulos linfáticos, sistema nervioso central, glándulas suprarrenales, músculo y piel, de forma general alrededor del 20% presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico. ³⁰⁻³²

Una vez realizado estos exámenes se establece el estadio en que se encuentra el enfermo, y el basamento en la clasificación de Enneking que tiene en consideración: grado histológico (bajo, alto), sitio o extensión (intra-compartimental, extra-compartimental) y presencia o ausencia de metástasis, lo cual resulta en las siguientes posibilidades: ^{1, 33}

Estadio	Grado histológico	Sitio
IA	Bajo	Intra-compartimental
IB	Bajo	Extra-compartimental
IIA	Alto	Intra-compartimental
IIB	Alto	Extra-compartimental
III	Bajo o alto	Presencia de metástasis

La variedad que más se detecta en los pacientes con Osteosarcoma es la II B. ¹

Tratamiento

Los pacientes con Osteosarcoma deben valorarse en un grupo multidisciplinario conformado por oncólogos, ortopédicos, radiólogos, patólogos y tantos especialistas como necesite cada enfermo ya que el trabajo en equipo obtiene una mayor expectativa de vida especialmente en pacientes sin metástasis al diagnóstico inicial.¹¹

El tratamiento del paciente con Osteosarcoma clásico de alto grado histológico consiste en el uso de quimioterapia pre-operatoria, resección quirúrgica amplia, y quimioterapia post-operatoria. Los pacientes a los que no se les detecta desde el punto de vista clínico metástasis se debe suponer que tienen micro-metástasis y son tratados con quimioterapia pre y post- operatoria.^{34, 35}

En caso de pacientes con osteosarcoma de bajo grado esta indicada se indica la resección quirúrgica amplia y la quimioterapia se reserva para aquellos pacientes que presenten una transformación a alto grado histológico.^{36, 37}

Quimioterapia

El objetivo fundamental de la quimioterapia pre-operatoria es tratar las metástasis detectables o la presunta presencia de micro-metástasis. Posteriormente la operación se realizará de tres a cuatro semanas de terminada la última dosis de la quimioterapia. La quimioterapia post-operatoria se realiza generalmente dos semanas después de la intervención quirúrgica para garantizar la cicatrización adecuada de la herida.^{38, 39}

Se define como respuesta pobre a la quimioterapia aquellos enfermos que presenten menos de un 90% de necrosis de la pieza tumoral al momento de la cirugía, lo cual indica aumentar la dosis, aumentar el tiempo de aplicación y realizar cambios de los agentes quimio-terapéuticos. Los agentes de más empleo en el manejo de pacientes con osteosarcoma son: doxorubicina, cisplatino, methrotexate e ifosfamida.^{40, 41}

El uso de la radioterapia es sólo paliativo ya que este tumor es radioresistente.

Tratamiento quirúrgico

Las dos modalidades de tratamiento que más se utilizan son la cirugía de salvamento y la amputación.^{37, 42}

Antes de los años 70 el manejo rutinario de toda tumoración maligna consistía en la amputación o desarticulación, obteniéndose un índice de supervivencia de un 10-20%. Con el desarrollo de agentes quimio-terapéuticos más eficaces y el uso en protocolo de los mismos, el índice de supervivencia mejora considerablemente después de los años 70 y 80, de esta manera se permite introducir en la oncológica la cirugía de salvamento.³⁷

Para la realización de la cirugía de salvamento es importante considerar los siguientes principios básicos: ⁴²

1. Las recurrencias locales no deben ser mayores que las logradas con la amputación, además el índice de supervivencia debe ser igual o mayor.
2. El proceder quirúrgico o las complicaciones del mismo no deben retrasar el uso de la quimioterapia.
3. Los procedimientos deben ser efectivos con número mínimo de complicaciones que requieran procedimientos secundarios u hospitalizaciones prolongadas.
4. El nivel funcional de la articulación debe ser lo suficientemente bueno para justificar el mismo. Aunque en este proceder influye la decisión del paciente.

Después de lograr la resección de la masa tumoral existe un gran defecto óseo para lo cual se pueden usar las técnicas como: endoprotesis modulares, injertos osteoarticulares, artrodesis, rotanioplastia y alargamientos óseos. ⁴³⁻⁴⁵

El tratamiento quirúrgico de las metástasis consiste en la resección de tantas como sea técnicamente posible, lo cual debe realizarse después de la cirugía del tumor primario. ⁴⁶

Pronóstico

Los factores de mal pronóstico son: presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, localización del tumor en el esqueleto axial o cercanos a este, tumores de gran tamaño (por encima de los 8cm), niveles elevados de fosfatas alcalina y deshidrogenada láctica, pobre respuesta a la quimioterapia pre-operatoria y afección ganglios linfáticos. ⁴⁷⁻⁴⁹

CONCLUSIONES

El Osteosarcoma es un tumor óseo primario agresivo, representa un papel muy importante establecer el diagnóstico lo antes posible para elaborar una estrategia de manejo en un grupo multidisciplinario con el fin de erradicar el tumor, mejorar la calidad y expectativa de vida de los enfermos. Es muy importante el conocimiento de las variedades de tratamiento tanto de quimioterapia como quirúrgicos en vistas a enfocar cada caso en particular para tratar de obtener el mejor resultado según los diferentes factores de mal pronóstico que puedan encontrarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: Basic science and clinical implications. *Orthop Clin North Am.* 2006; 37:1-7
2. 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;72(9):455-61
3. Longhi A, Errani C, De Paolis M, Mercuri M, Bacci G. Primary bone Osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev.* 2006; 32:423- 36
4. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer.* 2009;1:229-34
5. Messerschmitt PJ, García RM, Abdul- Karim FW, Greenfield EM, Getty PJ. Osteosarcoma: review article. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009; 17(8): 515-27
6. Obalum DC, Giwa SO, Banjo AF, Akinsulire AT. Primary bone tumours in a tertiary hospital in Nigeria: 25 year review. *Niger J Clin Pract.* 2009 ;12(2):169-72
7. Soliman H, Ferrari A, Thomas D. Sarcoma in the young adult population: an international view. *Semin Oncol.* 2009;36(3):227-36
8. Ta HT, Dass CR, Choong PF, Dunstan DE. Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28(1-2):247-63
9. Wootton-Gorges SL. MR imaging of primary bone tumors and tumor-like conditions in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2009;17(3):469-87
10. Anract P. Surgical management of primary bone cancer. *Bull Acad Natl Med.* 2009;193(1):107-26
11. Federman N, Bernthal N, Eilber FC, Tap WD. The multidisciplinary management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(1-2):82-93
12. Wang LL. Biology of Osteogenic sarcoma. *Cancer J.* 2005; 11: 294-305
13. Klein MJ; Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125: 555- 81
14. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TO, McNally RJ. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 ;53(6):941-52
15. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:137-9

16. Lee JW, Kim H, Kang HJ, Kim HS, Park SH. Clinical characteristics and treatment results of pediatric osteosarcoma: the role of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Cancer Res Treat.* 2008;40(4):172-7
17. Discepolo F, Powell TI, Nahal A. Telangiectatic osteosarcoma: radiologic and pathologic findings. *Radiographics.* 2009;29(2):380-3
18. Azura M, Vanel D, Alberghini M, Picci P, Staals E. Parosteal osteosarcoma dedifferentiating into telangiectatic osteosarcoma: importance of lytic changes and fluid cavities at imaging. *Skeletal Radiol.* 2009;38(7):685-90
19. Kunze B, Bürkle S, Kluba T. Multifocal osteosarcoma in childhood. *Musculoskelet Surg.* 2009;93(1):27-31
20. Sailor J, McCarthy EF, Weber KL, Fayad LM. Low-grade intramedullary osteosarcoma of the tibia presenting as an intracortical lesion. *Orthopedics.* 2008;31(7):714
21. Yen CC. Osteosarcoma: is age an issue? *J Chin Med Assoc.* 2009 ;72(9):453-4
22. Burns L, Perisoglou M. Clinical trials in osteosarcoma treatment: patients' perspective through art. *Recent Results Cancer Res.* 2009;179:345-61
23. Ben Brahim E, Sebai MA, Mbarki S, Tangour M, Bouzaïdi K. Femoral parosteal osteosarcoma 18 years after its discovery: a case report. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95(4):305-8
24. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(10):1030-6
25. Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A. Prognostic factors for Osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15 years experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106: 1154-61
26. Grimer RJ, Bielack S, Flege S. Periosteal Osteosarcoma: a European review outcome. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 2806-11
27. Rose PS, Dickey ID, Wenger DE, Unni KK, Sim FH. Periosteal Osteosarcoma: long term outcome and risk of late recurrence: *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 453: 314-17
28. Hundsdorfer P, Albrecht M, Rühl U, Fengler R, Kulozik AE. Long-term outcome after polychemotherapy and intensive local radiation therapy of high-grade osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 2009;45(14):2447-51

29. González-Billalabeitia E, Hitt R, Fernández J, Conde E, Martínez-Tello F, Enríquez de Salamanca R. Pre-treatment serum lactate dehydrogenase level is an important prognostic factor in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(7):479-83
30. Diemel KD, Klippe HJ, Branseheid D. Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma: is it justified? *Recent Results Cancer Res.* 2009;179:183-208
31. Wu PK, Chen WM, Chen CF, Lee OK, Haung CK. Primary osteogenic sarcoma with pulmonary metastasis: clinical results and prognostic factors in 91 patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(8):514-22
32. Kager L, Zoubeck A, Kastner U. Skip metastases in Osteosarcoma: experience of the cooperative Osteosarcoma study group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1535-41
33. Verbeke N, Verstraete K, Sys G, Forsyth R, Kluyskens D. Osteosarcoma with extensive calcified pleural metastases at diagnosis. *Acta Clin Belg.* 2008;63(5):325-8
34. Hinds PS, Gattuso JS, Billups CA, West NK, Wu J. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improve health-related quality of life in children and adolescents. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):2007-14
35. Iwamoto Y, Tanaka K, Isu K, Kawai A, Tatezaki S. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. *J Orthop Sci.* 2009;14(4):397-404
36. Cho HS, Oh JH, Han I, Kim HS. Joint-preserving limb salvage surgery under navigation guidance. *J Surg Oncol.* 2009;100(3):227-32
37. Grimer RJ. Surgical options for children with Osteosarcoma. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 85-92
38. Kim MS, Lee SY, Cho WH, Song WS, Koh JS. Effect of increases in tumor volume after neoadjuvant chemotherapy on the outcome of stage II osteosarcoma regardless of histological response. *J Orthop Sci.* 2009;14(3):292-7
39. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high dose tethotrexate. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2005-11
40. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival: a report from the Children's Oncology group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 633- 8

41. Kruseová J, Mottl H, Kodet R, Mráček J, Matejovský Z. Radical surgery and intensive chemotherapy are necessary for successful treatment of osteosarcoma. *Klin Onkol.* 2009;22(4):168-75
42. Carty CP, Dickinson IC, Watts MC, Crawford RW, Steadman P. Impairment and disability following limb salvage procedures for bone sarcoma. *Knee.* 2009;16(5):405-8
43. El-Alfy B, El-Mowafi H, Kotb S. Bifocal and trifocal bone transport for failed limb reconstruction after tumour resection. *Acta Orthop Belg.* 2009;75(3):368-73
44. Hollenbeck ST, Woo S, Ong S, Fitch RD, Erdmann D. The combined use of the Ilizarov method and microsurgical techniques for limb salvage. *Ann Plast Surg.* 2009;62(5):486-91
45. Puri A, Subin BS, Agarwal MG. Fibular centralisation for the reconstruction of defects of the tibial diaphysis and distal metaphysis after excision of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(2):234-9
46. Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 ;9(4):649-53
47. Imran H, Enders F, Krailo M, Sim F, Okuno S. Effect of time to resumption of chemotherapy after definitive surgery on prognosis for non-metastatic osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(3):604-12
48. Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, Koumoullis HD, Abudu A. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer.* 2009;45(13):2367-75
49. Samardziski M, Zafiroski G, Tolevska C, Zafirova-Ivanovska B, Kostadinova-Kunovska S. Limb-sparing in patients with non-metastatic high-grade osteosarcoma. *J BUON.* 2009;14(1):63-9

Recibido: 7 de diciembre de 2009

Aprobado: 10 de marzo de 2010

Dr. Alejandro Álvarez López. Email: yenima@finlay.cmw.sld.cu