



Puntos clave

- Los tumores óseos malignos aparecen con más frecuencia en la segunda década de la vida.
- Son tumores muy agresivos, con gran tendencia a producir metástasis a distancia.
- Se deben sospechar en niños que refieren dolor en una extremidad o región ósea de varias semanas de evolución.
- Las exploraciones radiológicas proporcionan una orientación diagnóstica, pero para efectuar el diagnóstico de certeza, es imprescindible realizar una biopsia.
- El tratamiento debe incluir siempre quimioterapia sistémica inicial para reducir el tumor y eliminar las micrometástasis, seguido de un tratamiento local con cirugía y/o radioterapia según los casos; posteriormente, se ha de administrar nuevos ciclos de quimioterapia de intensidad variable según la extensión del tumor.
- Aunque en los últimos años se ha conseguido un incremento notable en la supervivencia libre de enfermedad con un 70% para el osteosarcoma y un 60% para el sarcoma de Ewing, los casos metastásicos al diagnóstico siguen teniendo muy mal pronóstico, sobre todo en el caso de haber metástasis óseas.

Tumores óseos

DIEGO PLAZA, ANA SASTRE Y PURIFICACIÓN GARCÍA-MIGUEL

Servicio de Hemato-Oncología Infantil. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.
diego_dea@yahoo.es; asastre.hulp@salud.madrid.org; pgarcia.hulp@salud.madrid.org

Los tumores óseos malignos suponen el 6% de todas las neoplasias infantiles; entre ellos, los más frecuentes son el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing (SEw). Ambos son tumores muy agresivos con alta tendencia a metastatizar. Su tratamiento requiere un tratamiento multidisciplinario, en el que se combinen cirugía, quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). Durante los últimos años, se ha incrementado notablemente la supervivencia de estos pacientes, así como su calidad de vida, gracias al avance de las técnicas quirúrgicas, que han permitido realizar cirugías conservadoras en la mayoría de los casos. El diagnóstico diferencial se debe realizar en primer lugar con otros procesos, como la osteomielitis y los tumores óseos benignos.

Osteosarcoma o sarcoma osteogénico

Hasta hace 30 años, cuando la cirugía era el único tratamiento disponible, el 90% de los pacientes afectados de OS moría en el primer año tras el diagnóstico, a pesar del control local de la enfermedad, lo que indicaba que en el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes habían desarrollado micrometástasis a distancia¹. Con los protocolos actuales, que combinan la QT y la cirugía, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 10 años se sitúa en torno al 60% en los casos más favorables².

Epidemiología

El OS es el tumor óseo primario más frecuente en la infancia y la adolescencia (56% de los tumores óseos, 5% de los cánceres pediátricos). Su incidencia es de 3 nuevos casos por millón de personas por año. El pico medio de edad de presentación es a los 16 años; predomina en varones frente a mujeres en una proporción de 1,6:1³.

Histopatogenia y etiología

El OS se caracteriza por la producción de sustancia osteoide y hueso por una célula mesenquimal maligna de la estroma. La Organización Mundial de la Salud reconoce 3 tipos convencionales: osteoblástico (50%), fibroblástico (25%) y condroblástico (25%), en función del tipo predominante de matriz que produzcan. Se reconocen 4 variantes: la telangiectásica (quístico, vascularizado), multifocal, histiocitoma fibroso maligno y el de célula pequeña, altamente agresivo, y morfológicamente similar al SEw⁴.

Entre los posibles agentes etiológicos, la exposición a radiación ionizante es el único factor exógeno probado, con períodos de inducción entre 10 y 20 años⁵. La administración previa de QT, particularmente agentes alquilantes, se ha relacionado también, y podría potenciar el efecto de la RT⁶. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se reconocen estos antecedentes ni predisposición familiar. Se han descrito asociaciones con enfermedades hereditarias poco frecuentes, como el retinoblastoma hereditario bilateral, los síndromes de Li-Fraumeni, Rothmund-Thomson o de Bloom, o con la exostosis múltiple y la enfermedad de Paget^{6,7}.

Hay una serie de alteraciones genéticas asociadas con el OS; la más destacada es la del gen RB, en el cromosoma 13 (gen supresor tumoral del retinoblastoma, codificador de una proteína nuclear que inhibe el crecimiento celular). Los pacientes afectados de retinoblastoma presentan un incremento en la incidencia de segundos tumores, especialmente de OS (hasta 500 veces más). Se ha detectado una incidencia elevada de mutaciones homocigotas del gen RB en células de OS. Otra alteración presente es la mutación homocigota del gen p53, relacionada con el control del crecimiento y del ciclo celular⁷⁻⁹.

Se ha descartado el antecedente de un traumatismo como agente etiológico del OS; se trata de un factor que pone de manifiesto la enfermedad, pero no la genera.

El OS es un tumor típico del hueso en crecimiento. Este hecho se apoya en que el OS es más frecuente en los huesos largos, como fémur y tibia, en las metáfisis, en los momentos de mayor desarrollo (el estirón puberal), en el sexo con mayor crecimiento (varones) y en los individuos más altos; aparece de forma más temprana en las mujeres, como consecuencia de su estirón puberal más temprano¹⁰.

Clínica

El dolor suele ser el síntoma más temprano—aparece hasta 4 meses antes del diagnóstico—, desencadenado en ocasiones por ejercicio físico o traumatismos (es posible la aparición de fracturas patológicas). Con el tiempo aparecerá inflamación local y efecto de masa. La sintomatología sistémica no es frecuente en la enfermedad localizada.

En el momento del diagnóstico, el OS se presenta como enfermedad metastásica en el 20%. El 80% de los OS surge en las extremidades (fémur, 40%; tibia, 20%; húmero, 10%), y crece desde la cavidad medular hacia la corteza y los tejidos blandos. El 20% restante aparece en el

esqueleto axial. El lugar donde más frecuentemente metastatiza es el pulmón, seguido del hueso; son raras otras localizaciones¹¹.

Laboratorio

Los hallazgos más destacables son el incremento de la fosfatasa alcalina (que en ausencia de enfermedad metastásica se correlaciona con la masa tumoral), el incremento de la lactatodeshidrogenasa (LDH) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Es posible hallar una anemia moderada de trastornos crónicos^{7,12}.

Radiología

La aproximación inicial al diagnóstico debe hacerse mediante pruebas de imagen. En la radiografía simple aparece como una masa con regiones osteolíticas y escleróticas, de bordes mal definidos, que suele originarse en la cavidad medular y progresa hacia la corteza, atravesando y levantando el periostio (que reacciona formando tejido óseo inmaduro, en forma de triángulo: signo de Codman), y que puede afectar a los tejidos blandos que rodean al hueso, produciendo imágenes difusas, de diferentes densidades (fig. 1). Sin embargo, es necesario realizar pruebas más sensibles, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) con contraste para determinar la afectación nerviosa,

Lectura rápida



Introducción

Los tumores óseos malignos suponen el 6% de todas las neoplasias infantiles, entre los cuales los más frecuentes son el osteosarcoma (OS) y los tumores de la familia Ewing (TFEw). Ambos son muy agresivos y tienen gran tendencia a metastatizar.

Osteosarcoma

El OS es el tumor óseo primario más frecuente en los niños. Se relaciona con la exposición a la radiación ionizante, y se asocia a ciertas enfermedades congénitas poco frecuentes.

Clínica

El síntoma inicial es el dolor en la región afectada, y con el tiempo aparecerá la inflamación local. El 80% de los OS surgen en las extremidades, y el 20% de los pacientes tiene metástasis al diagnóstico en pulmón y huesos. Radiológicamente, aparece como una masa con regiones osteolíticas y escleróticas, que levanta y rompe el periostio. Con la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) se establecen la afectación nerviosa, vascular, de tejidos blandos y la extensión del tumor en el propio hueso.



Figura 1. Radiología simple en los tumores óseos malignos.

Lectura rápida



Diagnóstico

El diagnóstico es histológico, con una biopsia realizada preferentemente con un trócar; el estudio de extensión incluirá una gammagrafía ósea con tecnecio 99 y una TC torácica.

Pronóstico

La supervivencia global se sitúa en torno al 70%, y son factores de mal pronóstico la presencia de metástasis al diagnóstico y la localización del tumor en el esqueleto axial.

Tratamiento

La cirugía es la pieza clave del tratamiento, pero por sí sola no es capaz de curar la enfermedad, dada la alta incidencia de micrometástasis desde el inicio. Los protocolos de tratamiento incluyen quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria), seguida de cirugía, con lo que se intenta reseca completamente el tumor en bloque; el sistema musculoesquelético se reconstruye mediante injertos óseos o prótesis. Tras la cirugía, se reanuda los ciclos de quimioterapia.



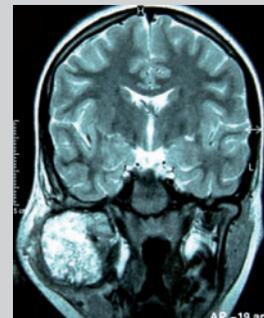
A. Gammagrafía ósea con tecnecio 99 en un caso de osteosarcoma, en el que se aprecia el incremento de captación en un húmero.



B. Imagen de tomografía computarizada torácica con numerosas imágenes redondeadas, que corresponden a metástasis pulmonares bilaterales.



C. Resonancia magnética (RM) (T1) sarcoma de Ewing de porción distal de la tibia.



D. Imagen de RM de gran tumoración (sarcoma de Ewing) que afecta a la rama ascendente del maxilar.

Figura 2. Diversas exploraciones radiológicas en los tumores óseos malignos.

vascular y de tejidos blandos, así como para precisar la extensión del tumor en el propio hueso. La RM es superior a la TC para delimitar la extensión del tumor, la afectación de los paquetes neurovasculares, la articulación y la médula ósea, así como para detectar la existencia de lesiones satélites¹³ (fig. 2). El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) no está completamente definido en pacientes con OS¹⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza debe apoyarse en la confirmación histopatológica. Se recomienda que la biopsia la realice un cirujano ortopédico con experiencia en tumores óseos, preferiblemente el mismo que realizará la extirpación del tumor y la reconstrucción osteomuscular. Es preferible que se realice con trócar dentro de la zona que después será reseca, cuidando que no se produzcan fracturas patológicas o contaminación tumoral de los tejidos circundantes.

Estudio de extensión tumoral

Es preciso realizar una gammagrafía ósea con fosfonatos marcados con tecnecio 99 (⁹⁹Tc), ya que ésta es la prueba que mejor evalúa el esqueleto para detectar metástasis óseas a distancia y lesiones satélites. Dada la posibilidad de enfermedad diseminada al

diagnóstico, y dado que el lugar de metástasis más frecuente son los pulmones, se debe realizar una TC torácica. Las metástasis pulmonares aparecen en localización subpleural, redondeadas, densas y calcificadas. Dada la posibilidad de resultados falsos-positivos, en casos de duda es necesaria la confirmación histológica¹⁵.

Diagnóstico diferencial

Principalmente ha de hacerse frente a los tumores de la familia Ewing (TFEw) (tabla 1) y con los tumores óseos benignos (tabla 2). El diagnóstico histopatológico bastará para diferenciar estas entidades.

Factores pronósticos

Los factores pronósticos significativos han sido los siguientes¹⁶:

- Enfermedad localizada frente a enfermedad metastásica (SLE a los 5 años del 60-70% y el 20-30%, respectivamente).
- Localización del tumor: en extremidades mejor que en esqueleto axial.
- Grado de necrosis tumoral tras la QT preoperatoria.
- Volumen tumoral.
- Presencia de tumor en los márgenes quirúrgicos.

Tabla 1. Comparación de hallazgos entre osteosarcoma y tumores de la familia Ewing

	Osteosarcoma	Tumores de la familia Ewing
Edad	Segunda década	Segunda década, pero también entre 1y10 años
Sexo (niños/niñas)	1,6:1	1,5:1
Raza	Sin predisposición racial	Excepcional en raza negra
Predisposición	Retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Paget	Ninguna conocida
Asociación con agentes externos	Radioterapia	Ninguno conocido
Histopatogenia	Origen mesenquimal; célula productora de osteoide	Origen neural
Biología molecular	Mutaciones de RB, p53, C-myc, C-fos, MDM2 y CDK4	t(11;22) (gen quimérico EWS-FLI1)
Localización en el esqueleto	80% en extremidades, 20% en esqueleto axial	45% en esqueleto axial
Afectación ósea preferente	Metáfisis de huesos largos (fémur, tibia y húmero)	Diáfisis de huesos largos Huesos planos Extraóseos
Clínica	Dolor y tumefacción	Dolor, tumefacción Fiebre (20%)
Radiología	Imágenes líticas y escleróticas Reacción perióstica (signo de Codman) Invasión de partes blandas	Predominio de imágenes líticas Reacción perióstica en capas de cebolla Invasión de partes blandas
Metástasis	Pulmón, huesos	Pulmón, huesos, médula ósea
Tratamiento	Quimioterapia y cirugía	Quimioterapia, cirugía y/o radioterapia Megaterapia con ATPH en casos de alto riesgo
Factores asociados a mejor pronóstico	Enfermedad localizada Afectación de extremidades Necrosis tumoral tras quimioterapia > 90% Sin metástasis al diagnóstico	Edad < 15 años Localización en extremidades Volumen tumoral < 200 µl Necrosis tumoral tras quimioterapia > 90% Sin metástasis al diagnóstico
Supervivencia	No metastásicos: SLE 60-70% Metastásicos: 30%	No metastásicos: SLE 60-70% Metastásicos: 20-30%

UATPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Tratamiento

La cirugía continúa siendo la pieza clave del tratamiento, pero a pesar del buen control local de la enfermedad, por sí sola no es capaz de curarlos dada la alta incidencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico. La introducción de QT adyuvante con doxorubicina y metotrexato, y posteriormente junto a ifosfamida y cisplatino, consiguió elevar la SLE a los 5 años hasta un 70%, presumiblemente gracias a su capacidad para erradicar las micrometástasis presentes al diagnóstico¹⁷. El empleo de ciclos con estos agentes como QT neoadyuvante (preoperatoria), aparte de la eliminación de la

enfermedad microscópica, consigue un cierto grado de destrucción tumoral, con la consecuente disminución de volumen de la neoplasia, lo que facilita la cirugía extirpadora y reparadora; asimismo, permite evaluar la respuesta histológica como factor pronóstico¹⁶. Varios protocolos incluyen QT de consolidación postoperatoria, aunque su beneficio no está plenamente demostrado².

La RT desempeña un papel secundario, dada la resistencia del OS a la radiación ionizante; si bien, se emplea en localizaciones axiales en las que la cirugía no es posible, o en casos de OS multifocal.

Lectura rápida



Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing (SEW) se integra en el grupo de TFEW, al que pertenecen el SEW, el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), el SEW atípico y el tumor de Askin (PNET de la región torácica). Son el segundo tumor óseo primario por frecuencia en niños, y no son hereditarios ni se asocian a síndromes malformativos. Se originan en las células posganglionares parasimpáticas pertenecientes al sistema nervioso parasimpático autónomo, y en todos se ha identificado la misma anomalía cromosómica, la t(11;22).



Lectura rápida



Clinica

Los TFEw son algo más frecuentes en las extremidades que en el esqueleto axial. El dolor suele ser el síntoma inicial, localizado en la región afectada, y puede haber síntomas generales (fiebre). Casi en un tercio de los casos se produce metástasis al diagnóstico, que se localiza en el pulmón, los huesos y la médula ósea. En la radiografía simple, el hueso afectado presenta un patrón moteado difuso, con predominio de áreas líticas, en el que es típica la imagen en "capas de cebolla". La TC proporciona información sobre la cortical y los cambios en la estructura ósea, y la RM es la técnica radiológica de elección para valorar la extensión ósea y extraósea del tumor.

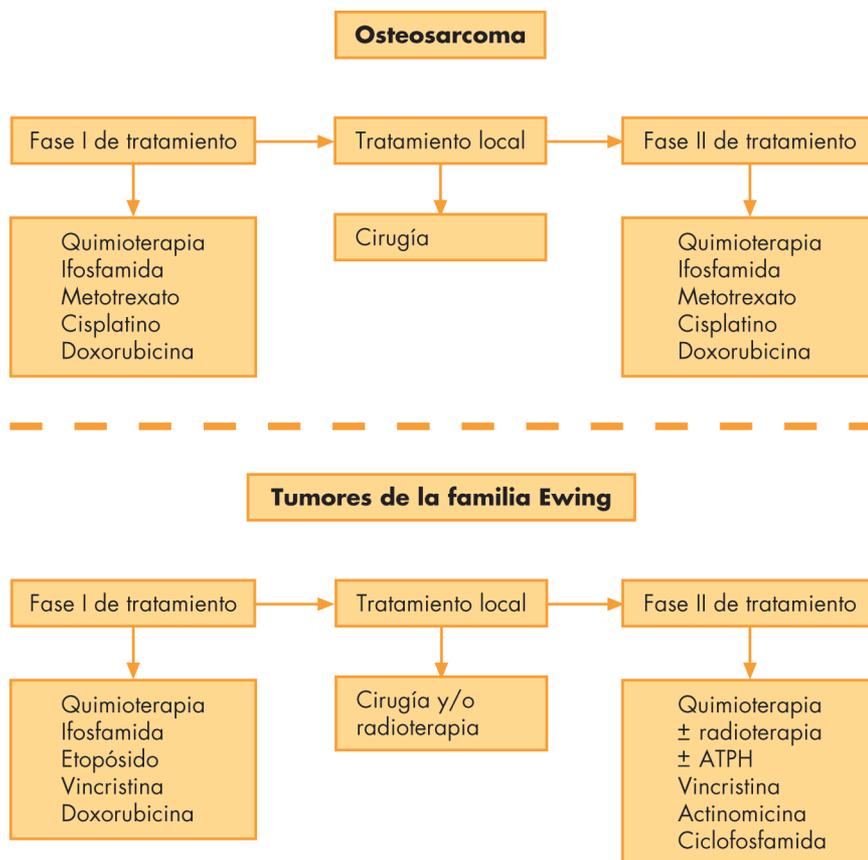


Figura 3. Esquema general de tratamiento en los tumores óseos. ATPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Con la enfermedad metastásica, se han de intentar combinaciones agresivas de QT y cirugía, a pesar de lo cual la SLE oscila entre un 16 y un 53%. Los únicos factores pronósticos independientes, según análisis multivariante, han sido el número y la completa resección quirúrgica de las metástasis¹⁸. Así, los esquemas actuales de tratamiento se elaboran de la forma siguiente, independientemente de que se trate de enfermedad localizada o diseminada (fig. 3):

1. QT neoadyuvante con ifosfamida, metotrexato a altas dosis, cisplatino y doxorubicina.
2. Tratamiento quirúrgico, en el que se debe resear completamente el tumor en bloque (compartimento óseo y partes blandas circundantes, incluidos los trayectos cutáneos y subcutáneos de las biopsias iniciales), con márgenes de seguridad, procediendo después a la reconstrucción del sistema musculoesquelético mediante injertos óseos (autólogos o alogénicos de cadáver) o prótesis. Son cirugías complejas que requieren que las realice un cirujano ortopeda con experiencia en el tratamiento de tumores óseos pediátricos. En el mismo acto se debe intentar, en caso de que existan, la exéresis quirúrgica de todas las me-

tástasis posibles, pues de ello depende en gran medida la supervivencia en los casos de enfermedad diseminada.

3. Se puede administrar QT de intensificación posquirúrgica con los mismos agentes que en la fase inicial si la respuesta histológica ha sido favorable.

Recaídas

Hasta un 40% de los pacientes con enfermedad localizada recaen en los primeros 3 años tras el diagnóstico, generalmente en el pulmón. Alcanzar la remisión completa nuevamente es el factor pronóstico más importante. La supervivencia global (SG) tras la recaída oscila entre el 13 y el 57%¹⁶. La segunda línea de QT no está bien definida, puesto que el OS presenta poca sensibilidad a agentes distintos de los citados. El tratamiento con megadosis de QT, seguido de rescate con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ATPH), no ha ofrecido resultados esperanzadores¹⁹. En el momento actual, se están ensayando nuevos tratamientos, como topotecán, gemcitabina, interleucina 2, interferón alfa, antagonistas de la hormona de crecimiento y tratamiento génico.

Tumores de la familia de Ewing

En 1921, James Ewing describió el SEw como “un tumor óseo sensible a la RT y originado en el endotelio vascular”. Costó más de 60 años establecer que su origen histológico real es neural, y actualmente se integra en el grupo de TFEw, a la que pertenecen el SEw, el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), el SEw atípico y el tumor de Askin (PNET de la región torácica). Todos ellos pueden localizarse en cualquier hueso, y también hay formas extraóseas.

Epidemiología

Los TFEw son el segundo tumor óseo primario por frecuencia en niños, por detrás del OS, y suponen el 5% de las neoplasias infantiles. Es muy raro en la raza negra. Más del 50% de los casos aparecen en la segunda década de la vida, pero entre el año y los 10 años de edad son más frecuentes que el OS²⁰. No son hereditarios ni se asocian a síndromes malformativos.

Histopatogenia

Se originan en las células posganglionares parasimpáticas pertenecientes al sistema nervioso parasimpático autónomo, ampliamente distribuidas en tejidos blandos y óseos, lo que explica sus diversas localizaciones. Los diferentes TFEw se distinguen entre ellos por el grado de diferenciación neural: escasa en el SEw típico, marcada en el PNET e intermedia en el SEw atípico. Con técnicas de inmunohistoquímica, se comprueba que expresan marcadores neurales, como la enolasa neuroespecífica y la S-100; generalmente la glucoproteína de superficie MIC-2 también es positiva²¹.

En todos los TFEw se ha identificado la misma anomalía cromosómica, la t(11;22), o una de sus variantes, detectable en el 90-95% de los casos por reacción en cadena de la polimerasa^{22,23}. Es una translocación entre los cromosomas 11 (gen EWS) y 22 (gen FLI1). Ambos se fusionan en el cromosoma 22 y surge un gen quimérico EWS-FLI1, causante del inicio y el mantenimiento de la tumorigenia al producir desregulación en los genes encargados de la proliferación y la diferenciación celular. Según la localización del punto de rotura del gen FLI1, hay 2 tipos de translocaciones llamadas tipo 1 (T1) y tipo 2 (T2)²⁴.

Clínica

Los TFEw pueden originarse en cualquier hueso, y en tejidos blandos. Son algo más frecuentes en las extremidades que en esque-

leto axial (45%). Suele haber afectación de los tejidos blandos adyacentes al tumor. Los síntomas son muy inespecíficos y poco alarmantes, de forma que más de la mitad de los pacientes llevan más de 6 meses de evolución antes de que se realice el diagnóstico. El dolor suele ser el síntoma inicial (96%), localizado en la región afectada, pero puede irradiar si hay afectación radicular; no es continuo y se atribuye fácilmente a algún tipo de traumatismo. La tumefacción aparece de forma más tardía, y suele ser el motivo de la consulta que lleva al diagnóstico del tumor. A veces hay síntomas generales, como fiebre (21%). No es infrecuente que una fractura patológica sea el inicio de la enfermedad²⁵. Otra sintomatología dependerá de la localización del tumor: derrame pleural en los tumores de la pared costal, dolor radicular en tumores vertebrales, o incluso síndrome de compresión medular, por lo que puede producirse una lesión medular permanente si no se actúa a tiempo. Los tumores pélvicos alcanzan un gran tamaño hasta que originan sintomatología por compresión mecánica o nerviosa, como problemas de esfínteres.

Los TFEw tienen una capacidad elevada de metastatizar a distancia: después de diagnosticar casi un tercio de los casos hay una enfermedad diseminada. Las metástasis más frecuentes aparecen en pulmón (38%), seguidas por las óseas (31%) y en médula ósea (11%)²⁶.

Laboratorio

Los datos analíticos son totalmente inespecíficos. Puede haber cierto grado de anemia, aumento de VSG, y la LDH se eleva en relación con la masa tumoral existente.

Radiología

Los hallazgos son muy indicativos de tumor maligno, pero no son patognomónicos. En la radiografía simple, el hueso afectado presenta un patrón moteado difuso, con predominio de áreas líticas. Es típica la imagen en “capas de cebolla”, causada por la existencia de múltiples capas de reacción perióstica con neoformación ósea. Puede haber triángulo de Codman. En huesos planos, el único hallazgo puede ser la esclerosis (fig. 1).

La TC proporciona información sobre la cortical y los cambios en la estructura ósea.

La RM es la técnica radiológica de elección para valorar la extensión ósea y extraósea del tumor²⁷. En la fase T1, se aprecia la afectación de la médula del hueso y la posible existencia de focos lejanos al tumor primario (lesiones *skip*), y en la fase T2, la invasión cortical y de tejidos blandos (fig. 2).

Lectura rápida



Diagnóstico

El diagnóstico es histológico. El estudio de extensión tumoral requiere realizar una gammagrafía ósea con tecnecio 99 y con talio 201, una TC de pulmón y 2 biopsias de médula ósea.

Pronóstico

La supervivencia global se sitúa en torno al 60-75%. Se asocian a un mejor pronóstico: la localización del tumor en extremidades o huesos prescindibles, la ausencia de enfermedad metastásica y el grado de necrosis del tejido tumoral tras la quimioterapia inicial superior al 90%.



Lectura rápida



Tratamiento

Para el tratamiento, debe seguirse un protocolo específico para los TFEw, multidisciplinario, en el que se combinen quimioterapia sistémica con las medidas locales (radioterapia y/o cirugía), y hay que estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, según la localización del tumor y la presencia de metástasis, e intensificar el tratamiento en los grupos de más riesgo.



La PET permite evaluar la actividad metabólica del tumor, pero no supera a la RM en cuanto a datos sobre la extensión tumoral local.

Diagnóstico

Es un diagnóstico histológico; la biopsia, al igual que en el OS, es preferible llevarla a cabo con trocar dentro de la zona que después se reseca, preferiblemente por el mismo cirujano que realizará después la intervención quirúrgica para reseca el tumor, y con el máximo cuidado para evitar contaminación de los tejidos circundantes por células neoplásicas. La punción aspirativa con aguja fina generalmente aporta poco material para el estudio, aunque puede ser suficiente para valorar metástasis dudosas.

Estudio de extensión tumoral

La gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc es una técnica muy sensible para definir la extensión del tumor primario y descubrir metástasis óseas (tumores multicéntricos). Con talio 201 la captación es más intensa que con el ⁹⁹Tc, y además tiene más sensibilidad que éste para valorar los cambios producidos en el tumor tras el tratamiento.

Con la TC de pulmón se detectan las metástasis pulmonares, y el estudio de extensión se completa con biopsias de médula ósea en 2 lugares alejados del tumor prima-

rio para determinar si hay metástasis a ese nivel.

Diagnóstico diferencial

Se hará con otros tumores malignos (OS, fibrohistiocitoma maligno, metástasis óseas, etc.) y con tumores benignos (tabla 2).

Pronóstico

Aunque en las últimas décadas el pronóstico de los TFEw ha ido mejorando gracias a los tratamientos más agresivos, y a un mejor control local del tumor, la SG se sitúa en torno al 60-75%²⁸⁻³⁰.

Se asocian a un mejor pronóstico, y por tanto una supervivencia mayor:

- Edad inferior a 15 años^{31,32}.
- Tumores localizados en extremidades o huesos prescindibles frente a los situados en esqueleto axial y pelvis (el 69% frente al 44%)³³.
- Volumen tumoral inicial inferior a 200 µl/8 cm^{29,32}.
- Fusión EWS-FLI1 de tipo 1.
- Enfermedad localizada: la presencia de metástasis al diagnóstico disminuye considerablemente las posibilidades de curación (SLE, 25-30%)^{31,32,34}. El pronóstico es mejor para los pacientes con afectación pulmonar exclusivamente (SLE, 29-34%) que para los que presentan metástasis en médula ósea y/o huesos (14-28%)^{31,32,35}.

Tabla 2. Tumores óseos benignos más frecuentes en la infancia y sus características clinicoradiológicas

	Edad	Localización	Radiología	Síntomas	Tratamiento
Osteocondroma (exostosis)	5-15 años	Metáfisis de huesos largos (fémur, tibia)	Excrecencia ósea de base ancha	Asintomático Efecto masa	No precisa salvo crecimiento; escisión
Encondroma	—	Manos; porción central del hueso. Fracturas patológicas	Lesión medular Radiolúcida	Asintomático	Observación
Osteoma osteoide	5-20 años	Cualquiera; más frecuente en fémur y tibia	Lesión radiolúcida con bordes esclerosantes	Dolor nocturno progresivo	Escisión, raspado o ablación percutánea
Granuloma eosinófilo	5-10 años	Cualquiera; más frecuente en cráneo	Variable	Dolor, inflamación	Observación Raspado, injertos, radioterapia, corticoides intralesionales
Quiste óseo aneurismático	1.ª y 2.ª décadas	Cualquiera; más frecuente en fémur, tibia y vértebras	Lesión lítica irregular, borde esclerótico	Dolor, inflamación	Escisión, raspado o injertos
Fibroma	—	Cortical ósea, a nivel de metáfisis. 50% bilateral o múltiple	Lesión radiolúcida multilocular	Asintomático	Observación Raspado/injertos en lesiones grandes
Displasia fibrosa	—	Metáfisis/diáfisis	Lesión lítica con borde esclerótico	Asintomático Inflamación, dolor, exoftalmos	Observación Cirugía en lesiones progresivas

— Grado de necrosis del tejido tumoral tras la QT inicial superior al 90%^{36,37}.

Tratamiento

Los pacientes deben incluirse en protocolos específicos para los TFEw, en los que se combinan la QT sistémica con las medidas locales (RT y/o cirugía). Por ello, es imprescindible un tratamiento multidisciplinario, y contar con la cooperación entre oncólogos, cirujanos y radioterapeutas infantiles con experiencia en el tratamiento de tumores óseos malignos infantiles. Los pacientes se estratifican en grupos de riesgo según los factores pronósticos al diagnóstico (localización del tumor y presencia de metástasis), y se intensifica el tratamiento en los grupos de más riesgo.

La QT sistémica es imprescindible para curar un TFEw; antes de su empleo como adyuvante a la RT o la cirugía, sólo el 10% de los pacientes sobrevivían 5 años, pues los TFEw son siempre enfermedades diseminadas desde el comienzo, y no basta con la resección del tumor, por radical que sea (amputación) para controlar la enfermedad. Los agentes más activos contra los TFEw son ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, actinomicina y etopósido, y la mayoría de los protocolos actuales se basan en combinaciones de estos 5 citostáticos³⁸.

El esquema de tratamiento (fig. 3) es similar al del OS:

1. QT inicial neoadyuvante para reducir el volumen tumoral y eliminar las micrometástasis.

2. Tratamiento local: es imprescindible, pues sólo con la QT no se consigue curar un TFEw. Puede realizarse la cirugía³⁹, como en el OS, o se puede optar por la RT, pues estos tumores son radiosensibles y con ella se puede eliminar completamente el tumor^{32,40,41}. La elección de RT o cirugía para el tratamiento local depende de la localización del tumor, su tamaño y de la edad del niño. En general, los huesos “prescindibles” (peroné, clavícula, costillas, etc.) se resecan sin más. Los tumores localizados en las extremidades suelen ser extirpables, y mediante prótesis e injertos (autoinjertos o aloinjertos de cadáver) se conserva la extremidad con un buen grado de funcionalidad. Si el hueso no es reseccable, o la cirugía supone una grave mutilación o deformidad estética, se utiliza la RT como tratamiento local.

3. Tras el tratamiento local, se administra más QT para eliminar tumor residual. También se puede administrar RT como complemento a la cirugía si el grado de necrosis tumoral tras la QT inicial es inferior al 90%, o hay células tumorales en los márgenes de la resección.

Para los tumores de mal pronóstico, tras el tratamiento local se puede administrar una QT mieloablativa (megaterapia) con ATPH, puesto que los TFEw responden muy bien a los agentes alquilantes que se usan en el acondicionamiento (busulfano y melfalán)⁴².

En cuanto a las metástasis pulmonares, si no desaparecen con el tratamiento QT, se puede administrar RT pulmonar³⁵.

Recaídas

Ocurren sobre todo durante los primeros 2 años desde el diagnóstico, pero aun a los 6 años de evolución, las curvas de supervivencia no han alcanzado la meseta^{31,43}. Son más frecuentes las recaídas metastásicas, en las que el pronóstico es malo, con supervivencias del 20-25%, y es peor cuanto más temprana sea (SLE, 4-5% si la recidiva ocurre dentro de los primeros 2 años del diagnóstico, y casi 0 si se produce durante el tratamiento). En todos los casos se debe administrar QT, y no limitarse a actuar sobre el tumor⁴⁴. La combinación de topotecán-ciclofosfamida produce respuesta aproximadamente en el 35% de los pacientes, y es un tratamiento que está actualmente en investigación⁴⁵.

Lectura rápida



La quimioterapia inicial neoadyuvante reduce el volumen tumoral y elimina las micrometástasis; el tratamiento local puede hacerse con cirugía y/o radioterapia, ya que son tumores radiosensibles, y tras éste se administra más quimioterapia para eliminar tumor residual. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se realiza en los tumores de mal pronóstico.

Los efectos secundarios del tratamiento a corto y medio plazo son consecuencia de la quimioterapia: pancitopenia, mucositis, toxicidad neurológica, hepática, renal, etc. A largo plazo, la radioterapia ocasiona un mal desarrollo del hueso en crecimiento (deformidades, asimetrías), y las secuelas tras la cirugía se ocasionan por la disparidad de crecimiento con la extremidad contralateral, o por problemas con los injertos o prótesis (falta de unión, fractura o reabsorción del injerto, e infecciones). También hay un riesgo mayor de desarrollar segundas neoplasias, como leucemias, osteosarcomas, fibrosarcomas, etc.



Malignización	Observaciones
1% de adultos	Tumor óseo benigno más frecuente en pediatría
Sí en asociaciones sindrómicas (Ollier y Maffucci)	
No	
No	Forma de histiocitosis de células de Langerhans con afectación esquelética exclusiva
No	Lesión recurrente hasta en el 30% de los casos
No	Regresión espontánea
No	Asociación a pubertad precoz y pigmentación cutánea en el síndrome de Albright

Bibliografía recomendada

Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing Sarcoma Family of Tumors: Ewing Sarcoma of bone and soft tissue and the Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumors. En: Pizzo A, Poplack D, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2006 p. 1002-32.

Lectura obligada para todo el que quiera conocer a fondo los tumores de la familia Ewing. Proporciona una amplia información muy actual sobre todos los aspectos de este grupo de tumores, al tiempo que ofrece una perspectiva interesante de su azarosa historia.

Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma. En: Pizzo A, Poplack D, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2006 p. 1074-115.

Lectura del texto de referencia para la oncología pediátrica que profundiza en los aspectos básicos del osteosarcoma, y se revisan abundantes estudios, ensayos y protocolos terapéuticos en relación con esta enfermedad.

Efectos secundarios del tratamiento de los tumores óseos

Los efectos inmediatos del tratamiento son consecuencia de la QT, e incluyen pancitopenia grado III-IV, y mucositis en grado variable; el metotrexato puede causar toxicidad neurológica y hepática. A medio plazo, la administración de ifosfamida puede originar una tubulopatía renal y el cisplatino puede producir pérdida auditiva.

Las secuelas por la RT pueden ser graves, pues el hueso en período de crecimiento que recibe RT se desarrolla mal, debido a pérdida de células proliferantes en la placa de crecimiento y de células que sintetizan la matriz ósea. En general, las regiones óseas que han recibido RT antes de que el niño haya finalizado su crecimiento no crecerán al mismo ritmo que el resto del esqueleto, de forma que, según la localización de la lesión, se producirán deformidades y asimetrías más o menos graves.

Las secuelas tras la cirugía se ocasionan por la disparidad de crecimiento con la extremidad contralateral, falta de unión, fractura o reabsorción del injerto, e infecciones. Si se ha amputado la extremidad inferior, hay prótesis que permiten al niño mantener una actividad física adecuada con pequeño impacto social y emocional, pues proporcionan una buena calidad de vida. Para la extremidad superior, hay prótesis mioeléctricas que permiten una buena función.

Como ocurre con otras neoplasias infantiles, en los supervivientes de un tumor óseo hay una incidencia mayor de cáncer que en la población normal. Como segundas neoplasias, se han descrito leucemias no linfoblásticas y síndromes mielodisplásicos, osteosarcomas, fibrosarcomas, fibrohistiocitomas, y otros varios tumores del adulto, generalmente desarrollados en regiones previamente radiadas, con un período de latencia me-

dio de 7,6 años desde el diagnóstico del tumor inicial^{32,46}.

Por todo ello, es preciso realizar un seguimiento prolongado de todos los pacientes que sobreviven a un tumor óseo maligno⁴⁷.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Epidemiología

1. Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, Smeland S, Fodstad O. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. Clin Cancer Res. 2005;11:4666-73.
2. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Ruggieri P, Picci P, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. J Clin Oncol. 2000;18:4016-27.
3. Rytting M, Pearson P, Raymond AK, Ayala A, Murray J, Yasuko AW, et al. Osteosarcoma in preadolescent patients. Clin Orthop Relat Res. 2000;373:39-50.
4. Raymond AK, Ayala A. WHO classifications of tumours: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 264-70.
5. Longhi A, Barbieri E, Fabbri N, Macchiagodena M, Favale L, Lippo C, et al. Radiation-induced osteosarcoma arising 20 years after the treatment of Ewing's sarcoma. Tumori. 2003;89:569-72.
6. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2002;397:40-52.
7. ● 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.
8. Hansen MF. Molecular genetic considerations in osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1991;270:237-46.
9. Scholtz R, Biol D, Kabisch H, Weber B, Röser K, Delling G, et al. Studies of the RB1 gene and p53 gene in human osteosarcoma. Pediatr Hematol Oncol. 1992;9:125-37.
10. ● Gelberg KH, Fitzgerald EF, Hwang S, Dubrow R. Growth and development and other risk factors for osteosarcoma in children and young adults. Int J Epidemiol. 1997;26:272-8.
11. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. Pediatr Clin North Am. 1997;44:973-89.
12. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Lari S, Manfrini M, Donati D, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase in osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: recent experience at Rizzoli Institute. Oncol Rep. 2002;9:171-5.
13. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, Rao BN, Daw N, Rodriguez-Galindo C, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. Clin Orthop Relat Res. 2004;426:92-6.

14. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2003;44:930-42.
15. Picci P, Vanel D, Briccoli A, Talle K, Haakenaasen U, Malaguti C, et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol.* 2001;12:1601-4.
16. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Dellling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20:776-90.
17. Campanacci M, Bacci G, Bertoni F, Picci P, Minuttillo A, Franceschi C. The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty year's experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer.* 1981;48:1569-81.
18. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol.* 2003;21:710-5.
19. Sauerbrey A, Bielack S, Kempf-Bielack B, Zoubek A, Paulussen M, Zintl F. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:933-7.
20. Parkin DM, Stiller CA, Neotoux J. International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer.* 1993;53:371-6.
21. Cavazzana AO, Miser JS, Jefferson J, Triche TJ. Experimental evidence for a neural origin of Ewing's sarcoma of bone. *Am J Pathol.* 1987;127:507-18.
22. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med.* 1994;331:294-9.
23. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP, Philip T, Lenoir GM. Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation (t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet.* 1984;12:1-19.
24. Aryee DN, Sommergruber W, Muehlbacher K, Dockhorn-Dworniczak B, Zoubek A, Kovar H. Variability in gene expression patterns of Ewing tumor cell lines differing in EWS-FL11 fusion type. *Lab Invest.* 2000;80:1833-44.
25. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer.* 1986;58:2551-5.
26. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, Burgert EO Jr, Thomas P, Tefft M, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer.* 1990;66:887-93.
27. Bloem JL, Van der Woude HJ, Geirnaerd M, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Hermans J. Does magnetic resonance imaging make a difference for patients with musculoskeletal sarcoma? *Br J Radiol.* 1997;70:327-37.
28. Marina NM, Pappo AS, Parham DM, Cain AM, Rao BN, Poquette CA, et al. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round-cell tumors: a feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol.* 1999;17:180-90.
29. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. *Cooperative Ewing Sarcoma Study.* *Med Pediatr Oncol.* 1999;32:186-95.
30. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, Abate ME, Pession A, Bedei L, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer.* 1999;86:421-8.
31. ●● Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gardner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3108-14.
32. ● Rodriguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007;110:375-84.
33. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Longhi A, Giacomini S, Forni C, et al. Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:118-24.
34. West DC. Ewing sarcoma family of tumors. *Curr Opin Oncol.* 2000;12:323-9.
35. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, Dunst J, Frohlich B, Jabar S, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:3044-52.
36. Picci P, Bohling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol.* 1997;15:1553-9.
37. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:1020-33.
38. Grier H, Krailo K, Link M. Improve outcome in non metastatic Ewing's Sarcoma and PNET of bone with the addition of Ifosfamide and etoposide to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide and actinomycin: A children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) report. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 1994;13:421.
39. Givens SS, Woo SY, Huang LY, Rich TA, Maor MH, Cangir A, et al. Non-metastatic Ewing's sarcoma: twenty years of experience suggests that surgery is a prime factor for successful multimodality therapy. *Int J Oncol.* 1999;14:1039-43.
40. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlén M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:168-77.
41. Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY, Teh BS, Wen BC. Dose response and local control using radiotherapy in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:145-8.
42. Al-Faris N, Al Harbi T, Goia C, Pappo A, Doyle J, Gassas A. Does consolidation with autologous stem cell transplantation improve the outcome of children with metastatic or relapsed Ewing sarcoma? *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:190-5.
43. McLean TW, Hertel C, Young ML, Marcus K, Schizer MA, Gebhardt M, et al. Late events in pediatric patients with Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: the Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:486-93.
44. Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, Rao BN, Pratt CB, Merchant TE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. *Cancer.* 2002;94:561-9.
45. Saylor RL 3rd, Stewart CF, Zamboni WC, Wall DA, Bell B, Stine KC, et al. Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998;16:945-52.
46. Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol.* 1996;14:2818-25.
47. Fuchs B, Valenzuela RG, Inwards C, Sim FH, Rock MG. Complications in long-term survivors of Ewing sarcoma. *Cancer.* 2003;98:2687-92.

Bibliografía recomendada

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.

Artículo reciente y muy completo que revisa los aspectos generales relacionados con todos los aspectos del osteosarcoma de forma clara y fácilmente comprensible.

Rodriguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007;110:375-84.

Estudio muy reciente que revisa 220 casos de sarcoma de Ewing tratados en una única institución. Nos permite valorar los sucesivos cambios realizados en los protocolos de tratamiento, fiel reflejo de los progresivos avances en el conocimiento de los tumores de la familia Ewing.