

Tratamiento médico de los sarcomas óseos

C. VALVERDE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Los sarcomas óseos son entre 8 y 10 veces menos frecuentes que los sarcomas de partes blandas y constituyen un grupo heterogéneo de tumores en cuanto a apariencia y comportamiento biológico.

El osteosarcoma es el más frecuente, seguido del sarcoma de Ewing, especialmente en población pediátrica y adultos jóvenes. Ambas se consideran enfermedades sistémicas que precisan de un tratamiento multimodal, integrando tratamientos locales y tratamiento sistémico con quimioterapia. El condrosarcoma es el sarcoma óseo más frecuente en el adulto y se considera un tumor bastante resistente a la radioterapia y a la quimioterapia, por lo que la piedra angular del tratamiento continúa siendo la cirugía.

Otros tumores menos frecuentes, como el cordoma y el tumor de células gigantes, pueden beneficiarse de tratamientos más específicos junto a la cirugía, como la radioterapia altamente conformada en el primero y Denosumab en el segundo.

En conclusión, el proceso diagnóstico y terapéutico de los sarcomas óseos precisa de un manejo multidisciplinar en centros con experiencia. Dada la limitación de opciones de tratamiento, la inclusión en estudios clínicos adecuadamente diseñados es una opción a valorar en la mayoría de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas óseos. Osteosarcoma. Cordoma. Tumor de células gigantes.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas óseos son entre 8 y 10 veces menos frecuentes que los sarcomas de partes blandas y constituyen un grupo heterogéneo de tumores en cuanto a apariencia y comportamiento biológico (1) (Tabla I).

El osteosarcoma es el sarcoma óseo de alto grado más frecuente, con un pico de incidencia bimodal entre los 10-14 años y con un segundo pico más allá de los 60

ABSTRACT

Bone sarcomas are 8-10 times less frequent than soft tissue sarcomas and constitute a heterogeneous group of tumors in appearance and biological behavior.

Osteosarcoma is the most frequent, followed by Ewing's sarcoma especially in the pediatric population and young adults, both being considered systemic diseases that require a multimodal treatment integrating local and systemic treatment with chemotherapy. Chondrosarcoma is the most common bone sarcoma in adults and is considered a fairly radioactive and chemoresistant tumor, so the cornerstone of treatment continues to be surgery.

Other less frequent tumors, such as chordoma and giant cell tumor, may benefit from more specific treatments together with surgery, such as highly conformed radiotherapy in the former and denosumab in the latter.

In conclusion, the diagnostic and therapeutic process of bone sarcomas requires multidisciplinary management in centers with experience. Given the limitation of treatment options, inclusion in adequately designed clinical studies is an option to be assessed in the majority of patients.

KEY WORDS: *Bone sarcomas. Osteosarcoma. Chordoma. Giant cell tumor.*

años. Tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos, en especial el fémur distal, la tibia proximal y húmero proximal. El subtipo más frecuente es el osteosarcoma convencional.

El condrosarcoma es el sarcoma óseo más frecuente en el adulto, con una mayor incidencia entre la quinta y la séptima década de la vida, aunque los pacientes con condrosarcoma secundario (sobre lesiones previas como osteocondromas o encondromas, como ocurre

TABLA I
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DE PRESENTACIÓN

	<i>Sarcoma Ewing</i>	<i>Osteosarcoma</i>	<i>Condrosarcoma</i>	<i>Cordoma</i>	<i>TCG</i>
100.000 hab/año	0,1	0,2-0,4	0,2	0,08	0,12
Pico incidencia	AYA	Bimodal	40s-60s	40s-60s	20s-40s
Primario	EEII > EESS > pared tórax	Huesos largos	Pelvis y fémur proximal	Sacro-base cráneo	Huesos largos
Localización en hueso	Diáfisis	Metáfisis	Metáfisis		Epífisis
Tendencia M1	+++	+++ (alto grado)	+ (desdiferenciado)	0,01	0,01
Quimiosensibilidad	+++	++	+	+	+
Radiosensibilidad	+++	+	+	+	+

AYA: adolescentes y adultos jóvenes; EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; M1: metástasis a distancia; TCG: tumor de células gigantes óseo

en la enfermedad de Ollier o el síndrome de Maffucci) o con condrosarcoma mesenquimal suelen ser más jóvenes. Los huesos más afectados son los de la pelvis, seguidos del fémur proximal, húmero proximal, fémur distal y costillas. Anida principalmente en la metáfisis.

El sarcoma de Ewing es el segundo sarcoma óseo más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes (AYA), con un pico de incidencia en la segunda década de vida. La localización más frecuente es la diáfisis de los huesos largos de las extremidades, seguidos de la pelvis y costillas. Tiene una gran tendencia a la diseminación a pulmones, hueso y médula ósea y una alta sensibilidad a quimio y radioterapia.

El cordoma es un tumor muy infrecuente que deriva de los restos de la notocorda y suele debutar en la quinta y séptima décadas de vida, y afecta principalmente a los huesos de la base del cráneo y de la región sacrococcígea. El subtipo más frecuente es el cordoma NOS (*Not Otherwise Specified*). Se trata de un tumor localmente agresivo, pero con relativamente baja tendencia a la diseminación a distancia (en torno al 30% y en momentos tardíos de la enfermedad).

El tumor de células gigantes óseo es también un tumor relativamente infrecuente, con un pico de incidencia en la tercera y en la cuarta décadas. Afecta principalmente a las extremidades, con especial tropismo por los huesos del pie-tobillo.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos, el síntoma de debut es dolor o la presencia de una tumoración de crecimiento más o menos rápido en función del tipo histológico y el grado: habitualmente lento en el tumor de células gigan-

tes y rápido en osteosarcoma convencional o sarcoma de Ewing.

El diagnóstico, como en otros sarcomas, se basa en la integración de la anamnesis, exploración física, la imagen radiológica (TAC y RMN dinámica) y la anatomía patológica. En determinadas situaciones puede ser de gran ayuda la biología molecular.

El estudio de extensión habría de comprender como mínimo una analítica completa con lactato deshidrogenasa (LDH) y TAC torácico (inspiratorio). Además, la gammagrafía ósea o el PET-TAC de cuerpo entero (2-4) serían altamente aconsejables en el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, dada la tendencia a metastatizar no solo en el pulmón, sino también en hueso. El aspirado de médula ósea, al menos unilateral e idealmente de ambas crestas ilíacas, también se considera parte del estadiaje adecuado del sarcoma de Ewing.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL OSTEOSARCOMA

La mayoría de los osteosarcomas son de alto grado y requieren un abordaje multimodal, integrando quimioterapia y cirugía, mientras que los osteosarcomas de bajo grado como el parostal no requerirían tratamiento sistémico. Es más discutible si la quimioterapia es imprescindible en los osteosarcomas de grado intermedio (periostal) o los localizados en cabeza y cuello.

La quimioterapia se reconoce como parte esencial del tratamiento del osteosarcoma desde 1986 (5). Desde entonces, sabemos que la mayoría de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada al diagnóstico tienen micrometástasis y requieren tratamiento sistémico para lograr una curación. La supervivencia a largo plazo varía desde 60-70% para la enfermedad localizada al

20-30% para los pacientes con enfermedad diseminada (aproximadamente el 20% de los pacientes al diagnóstico) (6).

Se han descrito varios biomarcadores pronósticos, como la sobreexpresión de glicoproteína-P, Her2, TP53, la edad, etc., pero ninguno ha sido validado de manera prospectiva (7). Únicamente la presencia de metástasis al diagnóstico y la respuesta histológica al tratamiento parecen factores establecidos.

En los pacientes con enfermedad localizada, la secuencia de tratamiento suele ser la siguiente:

1. *Quimioterapia neoadyuvante.* Aunque la administración de quimioterapia antes y después de la cirugía ha demostrado resultados similares (8), la quimioterapia neoadyuvante podría facilitar el tiempo quirúrgico y, sobre todo, nos proporciona información sobre la respuesta patológica (porcentaje de necrosis > 90%) con valor pronóstico. El esquema más utilizado es el MAP: cisplatino 60 mg/m²/día días 1-2; Doxorubicina 37,5 mg/m² día 1 y 2 (alternativamente 75 mg/m² 1 día o Doxorubicina 25 mg/m² durante 3 días) y Metotrexate 12 g/m² durante 1 día (Tabla II) (9). En los pacientes en los que el Metotrexate esté contraindicado, el esquema más recomendado es Cisplatino-Doxorubicina.
2. *Valoración de respuesta.* Reestadiaje local con RMN/TAC y sistémico con TAC torácico y gammagrafía ósea o PET-TAC (10).
3. *Tratamiento local.* Sigue los mismos principios que la cirugía de otros tumores óseos.
4. *Estudio patológico de la pieza quirúrgica.* El informe debe contener información sobre el tamaño, la localización, los márgenes, el porcentaje de necrosis inducida por tratamiento (si < 90%, peor pronóstico) e infiltración de estructuras vecinas.
5. *Tratamiento adyuvante local.* Aunque el osteosarcoma se considera un tumor radiorresistente, vale la pena considerar su aplicación tras resecciones con márgenes positivos (66-68 Gy) y en resecciones subóptimas en localizaciones difíciles, como el esqueleto axial o cabeza y cuello (74-76 Gy o 70 Gy si concomitante con quimioterapia).
6. *Tratamiento adyuvante sistémico.* El tratamiento estándar es continuar el mismo esquema de la neoadyuvancia. Los resultados del estudio Euramos 1 no avalan la modificación del esquema de tratamiento sistémico para los pacientes malos respondedores (11). Por otro lado, el estudio fase III INT-133 objetivó que la adición de Mifamurtide durante la adyuvancia en pacientes menores de 30 años con osteosarcoma localizado de extremidades mejoraba la supervivencia global a 6 años (78 frente a 70%) sin mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad (12).

TABLA II
ESQUEMA MAP

Ciclo	1	2	3	4	5	6
Semana	1 2 3 4	5 6 7 8 9 10	12 13 14	15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29		
Fármaco	AP	M M AP	AP	M M AP	M M A	M M A

A: Doxorubicina.
P: Cisplatino.
M: Metotrexate.
Adaptado de Whelan JS y Davis LE. *J Clin Oncol* 2018.

El esquema de tratamiento en los pacientes con enfermedad diseminada es similar al de los pacientes con enfermedad localizada, con alguna puntualización:

- La resección de metástasis pulmonares debería ser planteada después del tratamiento neoadyuvante, ya que aumenta la supervivencia global, que llega al 72% a 5 años en los pacientes con menos de 3 metástasis pulmonares.
- La radioterapia podría valorarse como tratamiento paliativo complementario en determinadas localizaciones.

El tratamiento de la recidiva local sigue los mismos principios quirúrgicos que el inicial. En cuanto a los tratamientos sistémicos a la recidiva/progresión sistémica, las opciones son limitadas y con un nivel inferior de evidencia (la mayoría fases II):

- Ifosfamida-Etopósido (13).
- Docetaxel-Gemcitabina (14).
- Cyclophosphamide-Topotecán (15).
- Gemcitabina-Rapamicina (16).
- Sorafenib (17).

Aunque por el momento los resultados de inmunoterapia sola no son muy alentadores, se encuentran en estudio clínico tratamientos con inmunoterapia combinados con TKI (inhibidores de la tirosina quinasa) (NCT03277924) y con TKI junto con quimioterapia (NCT02432274), entre otros. Por lo tanto, es recomendable valorar la inclusión en estudios clínicos de estos pacientes.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing, al igual que el osteosarcoma, se considera una enfermedad sistémica puesto que, a pesar de que solo un 25% de los pacientes tiene metástasis evidentes al diagnóstico, el 80-90% de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada fallecía cuando eran tratados únicamente de manera local. El tratamiento multidisciplinar de cirugía, radioterapia y quimioterapia ha conducido a una notable mejoría en el pronóstico, consiguiendo una supervivencia de alrededor del 60-70% en la mayoría de las series para los pacientes con enfermedad localizada y del 20-40% para los pacientes metastásicos. Por ello, es importante que todo paciente con sospecha de sarcoma de Ewing se valore en un comité multidisciplinar de sarcomas.

En cuanto a los factores pronósticos desfavorables establecidos en sarcoma de Ewing: la existencia de enfermedad metastásica, la localización del tumor primario en pelvis y huesos axiales, un volumen tumoral > 100 cc y la respuesta histológica del tumor al tratamiento quimioterápico son factores adversos (18). Otros factores de peor pronóstico algo más controvertidos son la edad (adolescentes y adultos jóvenes frente a niños) y el tipo de translocación (tipo I frente a otras).

No existe un sistema de estadiaje tipo TNM globalmente aceptado. Sin embargo, en base a la presencia de factores de riesgo, pueden distinguirse pacientes de riesgo estándar (tumores de extremidades, localizados) frente a pacientes de alto riesgo (axiales, generalmente de mayor volumen) y, evidentemente, los metastásicos.

La piedra angular del tratamiento de los pacientes con enfermedad localizada es, como comentábamos anteriormente, el tratamiento multimodal. Generalmente, el protocolo de tratamiento sigue los siguientes pasos:

1. *Quimioterapia neoadyuvante*. Existen distintos esquemas, todos basados en el uso de Vincristina, Adriamicina y Ciclofosfamida, con mayor o menor intensidad y densidad de dosis (19). En el caso de enfermedad localizada, la alternancia/introducción de Ifosfamida/Etopósido ha contribuido a una mejoría importante de los resultados. Todos los esquemas precisan de factores estimulantes de colonias (G-CSF) de manera profiláctica. Los esquemas más empleados son:

- VAC-IE (20). Vincristina 2 mg/m² (dosis máximas 2 mg) d1, Doxorubicina 75 mg/m² d1, Ciclofosfamida 1.200 mg/m² d1, alternando con Ifosfamida 1.800 mg/m²/día d1-5 y Etopósido 100 mg/m²/día d1-5 cada 21 días durante 17 ciclos (generalmente 4-6 neoadyuvantes y el resto de manera posoperatoria). A partir de una dosis acumulada de Doxorubicina de 375 mg/m², se ha de sustituir por Actinomicina. El aumento de la densidad de dosis con apoyo de factores de crecimiento, con ciclos de 14 días en lugar de 21, demostró un beneficio en supervivencia libre de eventos a 5 años (73% frente a 65%), por lo que es una alternativa más que deseable en los pacientes que lo toleren (21).
- VIDE (22). Vincristina 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) d1, Ifosfamida 3 mg/m²/día d1-3, Doxorubicina 20 mg/m²/día d1-3, Etopósido 150 mg/m²/día d1-3 cada 3 semanas durante 6 ciclos preoperatorios.
- mP6MSKCC (23,24). Vincristina 2 mg/m² (dosis máximas de 2 mg) d1, Doxorubicina 75 mg/m² d1, Ciclofosfamida 2.400 mg/m²/día d1-2, alternando con Ifosfamida 1.800 mg/m²/día d1-5 y Etopósido 100 mg/m²/día d1-5 cada 21 durante 5 ciclos (3 neoadyuvantes y 2 adyuvantes). Es el esquema menos empleado por su alta toxicidad.
- No se ha demostrado superioridad de uno sobre los otros, y actualmente la primera aleatorización del estudio Euroewing 2012 (ISRCTN 92192408) compara VAC/IE con VIDE como primera línea de tratamiento.

2. *Valoración de respuesta*. Reestadiaje local con RMN/TAC y sistémico con TAC torácico o PET-TAC (25).

3. *Tratamiento local.* Aunque nunca se han comparado directamente, los resultados de la cirugía parecen superiores a los de la radioterapia en esta situación (26). Sin embargo, es necesario puntualizar un más que probable sesgo de selección, dado que los tumores axiales, de mayor volumen, no resecables son los que se suelen tratar con radioterapia. En los tumores no resecables, la radioterapia con intención radical es el tratamiento de elección. Dosis totales 45-60 Gy. El tratamiento quirúrgico de *debulking* no es aceptable como recomendación general.
4. *Estudio patológico de la pieza quirúrgica.* El informe debe contener información sobre el tamaño, la localización, los márgenes, el porcentaje de necrosis inducida por tratamiento (peor pronóstico si < 90%) y la infiltración de estructuras vecinas.
5. *Tratamiento adyuvante local.* Se ha de contemplar la radioterapia adyuvante en los tumores con márgenes positivos no ampliables o mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (> 10% células viables). Los márgenes recomendados mínimos serán de 1 cm en el hueso, de 2-5 cm en las partes blandas, de al menos 5 mm en el tejido graso y de al menos 2 mm para planos faciales. Dosis totales 45-60 Gy. En el caso de los pacientes en fase de crecimiento, se ha de tener en cuenta su impacto sobre este.
6. *Tratamiento adyuvante sistémico.* Para la fase de consolidación del tratamiento, suele emplearse el mismo esquema utilizado en la neoadyuvancia: alternante VAC/IE, VAC o VAI (Vincristina, Dactinomicina, Ifosfamida) en el caso de VIDE neoadyuvante. En 2016, se comunicaron los resultados del estudio EuroEwing 99 (27), indicando la mejoría en supervivencia libre de eventos (67% frente a 53%) y supervivencia global a 3 años (78% frente a 70%) de 1 ciclo de tratamiento con altas dosis con rescate de progenitores hematopoyéticos (Busulfan-Melfalan) frente a 7 ciclos de tratamiento con VAI a dosis estándar para los pacientes con enfermedad localizada con alto volumen del primario al diagnóstico (> 200 cc) o mala respuesta al tratamiento neoadyuvante (> 10% células viables). Así, es altamente recomendable discutir esta opción con los pacientes que no tengan contraindicación para ello.

En el caso de enfermedad diseminada, se distinguen claramente varios grupos pronósticos según la localización de las metástasis. Así, los pacientes con metástasis únicamente pulmonares tienen mejor pronóstico (más de un 30% aproximadamente de supervivientes) y podrían beneficiarse de metastasectomía pulmonar en el caso de enfermedad residual resecable a dicho nivel tras una correcta respuesta al tratamiento sistémico. Los pacientes con afectación ósea, médula ósea u otras localizaciones extrapulmonares tienen peor pronóstico. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de largos supervivientes

incluso en estas últimas situaciones (10%), por lo que de entrada el tratamiento ha de iniciarse con intención radical en todos los pacientes.

PRIMERA LÍNEA

La dinámica del tratamiento de primera línea en los pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico es similar a la de aquellos con enfermedad localizada: multimodal. Sin embargo, caben algunas puntualizaciones:

- La adición de Ifosfamida-Etopósido no ha demostrado en este contexto superioridad al tratamiento con esquema VAC sin alternancia.
- El tratamiento con altas dosis de quimioterapia con trasplante de progenitores hematopoyéticos tanto en la inducción como en la consolidación no ha demostrado beneficio (28).
- El papel de la irradiación pulmonar en pacientes con enfermedad únicamente pulmonar con buena respuesta a la quimioterapia de inducción también es controvertido y se encuentra en estudio (EuroEwing 99, EuroEwing 2012), por lo que tampoco puede considerarse estándar.

SEGUNDA LÍNEA

Los pacientes que no han recibido tratamiento con Ifosfamida-Etopósido pueden beneficiarse de recibirlo a la progresión tras la primera línea. Si bien se han ensayado varios esquemas terapéuticos en estudios fase II con tasas de respuesta en torno al 30-40%, estos no han sido nunca comparados entre sí y, por tanto, ninguno puede considerarse superior a los demás (se encuentra en marcha el estudio clínico rEECur ISRCTN 36453794, que compara dichos tratamientos en términos de eficacia y seguridad). No se ha demostrado resistencia cruzada entre los diversos esquemas, por lo que, si el estado del paciente es adecuado, puede beneficiarse de más de uno de ellos.

- Ciclofosfamida 250 mg/m² iv días 1-5 y Topotecan 0,75 mg/m² iv d1-5 cada 21 días (29).
- Irinotecan 50 mg/m² iv d1-5 y Temozolomida 100 mg/m² oral d1-5 cada 21 días (30).
- Ifosfamida 3.000 mg/m²/d iv d1-5 cada 21 días (31).
- Gemcitabina 1.000 mg/m² iv d1,8 y Docetaxel 100 mg/m² iv d8 cada 21 días (32).

Otras aproximaciones, como la inmunoterapia o los tratamientos dirigidos al *Insulin-growth factor receptor* (IGFR) (33) o inhibidores de PARP (*poly adenosine diphosphate ribose polymerase*), han arrojado datos esperanzadores en un grupo reducido de pacientes. Sin embargo, la falta de biomarcadores predictivos de respuesta hace necesario aumentar nuestro conocimiento antes de plantear su introducción como parte del arsenal

terapéutico en estos pacientes. Dada la limitación en las opciones de tratamiento, todos los pacientes son tributarios de valoración para su inclusión en ensayos clínicos.

No hemos de olvidar el papel del tratamiento paliativo de soporte en este contexto. Así, cabe destacar la radioterapia como tratamiento efectivo para el dolor.

CONDROSARCOMA

En general, el condrosarcoma se considera un tumor resistente a la quimioterapia y a la radioterapia, por lo que la cirugía es la piedra angular del tratamiento de estos pacientes. Algunos de los mecanismos propuestos de quimiorresistencia incluyen la baja fracción mitótica, la dificultad de penetración de drogas en el microambiente tumoral como resultado de una pobre vascularización y alta densidad hialina de la matriz extracelular, así como la activación de bombas de extrusión y la elevada expresión de factores antiapoptóticos (34).

Afortunadamente, la mayoría de los condrosarcomas son de tipo convencional (85%), primarios (sobre hueso previamente sano), de bajo grado, localmente agresivos y con baja tendencia a la metastatización (grado 1), y solo una minoría son lesiones de alto grado (grados 2 y 3). La supervivencia global a 5 años para los condrosarcomas de grado 1 es del 83%, mientras que para los grados 2 y 3 es del 53%. Los pacientes con condrosarcoma desdiferenciado son más propensos a desarrollar metástasis y tienen un pronóstico sombrío: 7-24% de supervivencia global a 5 años (35).

Por lo tanto, en la enfermedad localizada, el tratamiento de elección es la cirugía reglada. La radioterapia podría ser considerada en caso de resecciones incompletas (no ampliables) de condrosarcomas de alto grado y condrosarcomas mesenquimales, así como en el caso de tumores irresecables o en localizaciones donde dicha cirugía tuviera una alta morbilidad, como en la columna y la base del cráneo. Las dosis para conseguir un buen control pueden ser superiores a los 60 Gy, por lo que la intensidad modulada, la terapia con protones y la braquiterapia pueden ser técnicas a considerar (36).

En cuanto al tratamiento sistémico, se trata de tumores relativamente quimiorresistentes, por lo que, en general, en el condrosarcoma convencional no hay tratamiento adyuvante recomendado. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos sugieren que el condrosarcoma mesenquimal es más sensible a la quimioterapia y puede ser considerado para terapia adyuvante o neoadyuvante, principalmente con regímenes similares a los utilizados en sarcoma de Ewing (37). Asimismo, en una revisión retrospectiva de 22 pacientes con condrosarcoma desdiferenciado, el tratamiento adyuvante con Cisplatino y Doxorrubicina se asoció a una mejor supervivencia a 5 años (36%) (38), pero esto no ha sido confirmado en otros estudios, por lo que sigue siendo un tema controvertido.

En el caso de enfermedad diseminada, la evidencia es igualmente muy limitada. Un pequeño ensayo de fase II (25 pacientes) reportó alguna actividad (8% de respuestas parciales y 56% de estabilización de la enfermedad) de Gemcitabina en combinación con Docetaxel (39). Además, un estudio retrospectivo de 10 pacientes con condrosarcoma convencional recurrente tratados con Ciclofosfamida y Sirolimus informó de un 10% respuestas y de un 60% de estabilizaciones con una supervivencia libre de progresión 13,4 meses (40). La quimiosensibilidad del condrosarcoma desdiferenciado sigue siendo incierta, aunque a menudo se trata con esquemas similares a los de osteosarcoma.

La radioterapia paliativa también es una opción razonable de tratamiento local de un CS primario o localmente recurrente, siempre que se administren dosis suficientes (40-70 Gy como monoterapia).

Más recientemente, se han comunicado resultados esperanzadores con inmunoterapia (41) y se encuentran en marcha estudios dirigidos a varias vías moleculares interesantes, como inhibidores de mTOR (NCT02821507), antiangiogénicos (NCT02066285) o inhibidores de IDH (NCT02381886). Por lo tanto, la participación en ensayos clínicos bien diseñados puede ser una muy buena opción en estos pacientes.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CORDOMA

Al igual que en el caso del condrosarcoma, la cirugía es la piedra angular del tratamiento de la enfermedad localizada. Es importante ponderar la necesidad de conseguir unos márgenes adecuados (la negatividad de los márgenes es uno de los factores pronósticos más importantes) (42) con las secuelas esperables para poder conseguirlos. De ahí que la radioterapia haya ido ganando terreno en algunas localizaciones como sacro por encima de S3, la base de cráneo y columna cervical, tanto de manera complementaria a la cirugía como alternativa a ella. Debido a las altas dosis requeridas (hasta 74 Gy con fraccionamiento convencional) y la proximidad de estructuras sensibles, el tratamiento requiere una adecuada conformación. Técnicas como la radioterapia estereotáxica, la Image-Guided Intensity Modulated Radiotherapy (IG-IMRT) (43) y la irradiación con protones parecen tener un buen terreno de trabajo en el cordoma (44), consiguiendo tasas de control tras la cirugía de entre 70-92%, según las series.

En el caso de recidivas no operables/reirradiables y enfermedad a distancia, no existen tratamientos sistémicos aprobados. Sin embargo, en el cordoma desdiferenciado (situación que suele ocurrir tras múltiples recidivas), debido a su mayor agresividad y velocidad de crecimiento, podrían ser útiles tratamientos de quimioterapia basados en antraciclinas e Ifosfamida como en otros sarcomas. En el resto de cordomas, debido a

su lento crecimiento, la quimioterapia no parece jugar ningún papel relevante. En este contexto, se han reportado varios estudios retrospectivos y pequeños fase II con bajas tasas de respuesta, pero sí una proporción interesante de estabilizaciones: Imatinib (45), Imatinib 400 mg/día en combinación con Sirolimus 2 mg/día (46), Sorafenib (47), Lapatinib (48), Sunitinib (49) y Erlotinib (50) (Tabla III).

TRATAMIENTO MÉDICO DEL TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes (TCG) es un tumor localmente agresivo y raramente metastatizante, aunque en el 8% pueden ocurrir transformaciones malignas (más frecuentes en recidivas de tumores previamente irradiados).

El tratamiento quirúrgico, tanto resecciones como curetajes con o sin adyuvantes (alcoholización, etc.), sigue siendo la base terapéutica de la mayoría de los tumores localizados. En el caso de tumores irresecables, la radioterapia ha sido la alternativa tradicional (DT 45-55 Gy) con tasas de control de entre 62-90% (51). Sin embargo, el riesgo de transformación maligna (de hasta el 11% en algunas series) y la aprobación de Denosumab han contribuido a una reducción en sus indicaciones.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal frente a Receptor Activator of Nuclear Factor Ligand (RANKL). RANKL se encuentra sobreexpresado en las células estromales mononucleadas y es fundamental para el reclutamiento de células *osteoclasto-like*, responsables

de la destrucción ósea en el TCG. Denosumab 120 mg subcutáneos en dosis semanales de carga durante 3 semanas consecutivas, y posteriormente 1 vez al mes, demostró una alta tasa de estabilizaciones RECIST (52), respuestas patológicas con desaparición de las células gigantes y una mejoría clínica importante (dolor, movilidad y reparación ósea). Por ello, ha sido aprobado para su uso como neoadyuvante para facilitar la osificación en pacientes con enfermedad localmente avanzada para evitar cirugías muy mórbidas y en los raros pacientes con enfermedad metastásica. Sin embargo, aún quedan algunos interrogantes, como la duración óptima de la neoadyuvancia (en torno a los 4-8 meses), la duración y el esquema del tratamiento en los pacientes localmente avanzados y metastásicos (¿de por vida? ¿Esquemas alternativos con ciclos más largos de mantenimiento?).

OTROS SARCOMAS ÓSEOS

Otros sarcomas óseos primarios, como el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el leiomioma y el fibrosarcoma, son mucho menos frecuentes y requieren un manejo similar al del osteosarcoma.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el proceso diagnóstico y terapéutico de los sarcomas óseos precisa de un manejo multidisciplinar en centros con experiencia. Dada la limitación de opciones de tratamiento en la mayoría de las histo-

TABLA III
TRATAMIENTO MÉDICO DIRIGIDO DEL CORDOMA

<i>Estudio</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Resultado</i>
Stacchiotti S 2012	56	Imatinib 800 mg/d	PR 2%, 70% SD, CB 64% mPFS 9 meses
Stacchiotti S 2009	10	Imatinib 400 mg/d Sirolimus 2 mg/d	1PR, 7SD. CB 89%
Bompas E 2015	27	Sorafenib 800 mg/d	PR 3.7% PFS a 9 meses 73%
Stacchiotti S 2013	18	Lapatinib 1.500 mg/d	SD 72.2% mPFS 8 meses
George S 2009	9	Sunitinib 37,5 mg/d	44% SD a 16 semanas 22% SD a 24 semanas
Singhal N 2009	1	Erlotinib 150 mg/d	SD prolongadas

PR: respuesta parcial.

SD: estabilización.

CB: PR + SD superior a 6 meses.

mPFS: supervivencia libre de progresión mediana.

logías, la inclusión en estudios clínicos adecuadamente diseñados es una opción a valorar en la mayoría de los pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Claudia Valverde
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: claudiaval@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher CDM, Hogendoorn PCW, Mertens F, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone (IARC WHO Classification of Tumours); 2013.
2. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(1):23.
3. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1113-7.
4. Walter F, Federman N, Apichairuk W, et al. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(7):579-87.
5. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-6.
6. Bacci G, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008;98:415-20.
7. Serra M, Pasello M, Manara MC, et al. May P-glycoprotein status be used to stratify high-grade osteosarcoma patients? Results from the Italian/Scandinavian Sarcoma Group I treatment protocol. *Int J Oncol* 2006;29(6):1459-68.
8. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Pre-surgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574-80.
9. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol* 2018;6(2):188-94.
10. Denecke T, Hundsdörfer P, Misch D, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1842-53.
11. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1396-408.
12. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. 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.
13. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer* 1997;33:232-7.
14. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113:419-25.
15. Saylor RL III, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-9.
16. Martín-Broto J, Redondo A, Valverde C, et al. Gemcitabine plus sirolimus for relapsed and progressing osteosarcoma patients after standard chemotherapy: a multicenter, single-arm phase II trial of Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Oncol* 2017;28(12):2994-9.
17. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012;23:508-16.
18. Rodríguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:276-287.
19. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4148.
20. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694.
21. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4148.
22. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(1):22-9.
23. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3423-30.
24. Mora J, de Torres C, Parareda A, et al. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors with a modified P6 protocol in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):69-75. DOI: 10.1002/pbc.22813.
25. Denecke T, Hundsdörfer P, Misch D, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1842-53.
26. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):168-77.
27. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R2Loc). *J Clin Oncol* 2016;(Suppl. 15): A11000.
28. Dirksen U, Le Deley MC, Brennan B, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2p2ulm randomized trial (EE99R-2pul). *J Clin Oncol* 2016;8 (Suppl. 15):A 11001.
29. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):795-800.
30. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):132-9.

31. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009.
32. McTiernan A, Driver D, Michelagnoli MP, et al. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours. *Ann Oncol* 2006;17 (8):1301-5.
33. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4541.
34. Van Oosterwijk JG, Herpers B, Meijer D, et al. Restoration of chemosensitivity for doxorubicin and cisplatin in chondrosarcoma in vitro: BCL-2 family members cause chemoresistance. *Ann Oncol* 2012;23(6):1617-26.
35. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiu A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007;43:2060-5.
36. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol* 2014;110:115-22.
37. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer* 2015;51:374-81.
38. Mitchell AD, Ayoub K, Mangham DC, et al. Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma. *J Bone Jt Surg Br* 2000;82:55-61.
39. Fox E, Patel S, Wathen JK, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 2012;17:321. DOI:10.1634/theoncologist.2010-0265
40. Bernstein-Molho R, Kollender Y, Issakov J, et al. Clinical activity of mTOR inhibition in combination with cyclophosphamide in the treatment of recurrent unresectable chondrosarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:855-60.
41. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncol* 2017;18(11):1493-1501.
42. Stacchiotti S, Casali PG, Lo Vullo S, et al. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers. *Ann Surg Oncol* 2010;17:211-9.
43. Sahgal A, Chan MW, Atenafu EG, et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. *Neuro Oncol* 2015;17:889-94.
44. Delaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:732-9.
45. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. A phase II study on imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012;30:914-20.
46. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol* 2009;20(11):1886.
47. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Ann Oncol* 2015;26:2168-73.
48. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol* 2013;24:1931-6.
49. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter Phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:3154-60.
50. Singhal N, Kotasek D, Parnis FX. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anticancer Drugs* 2009;20(10):953.
51. Shi W, Indelicato DJ, Reith J, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *Am J Clin Oncol* 2013;36(5):505-8.
52. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallelgroup, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):901-8.