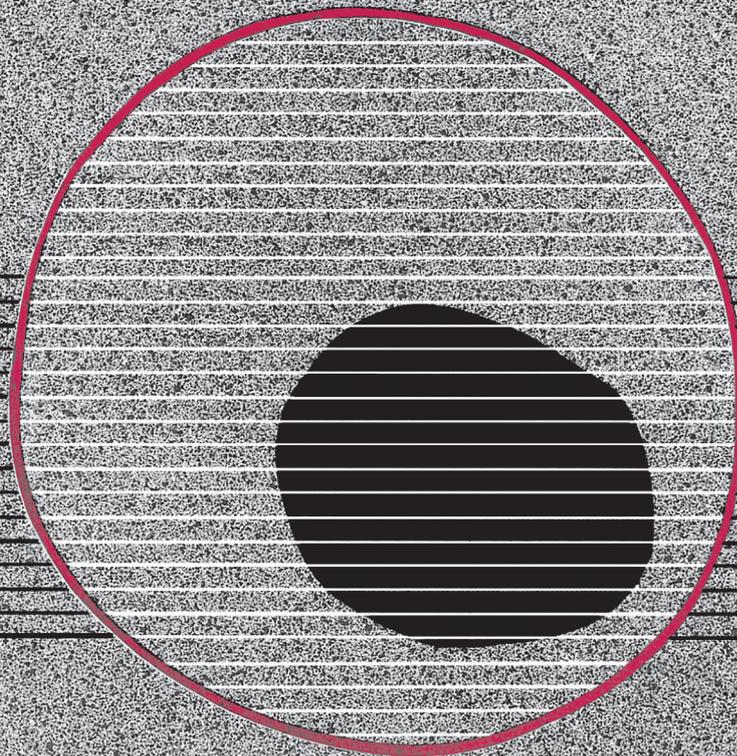


revisiones en

CANCER

TUMORES ÓSEOS MALIGNOS

VOL. 14, NÚM. 4, 2000



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 14

NÚM. 4

Clasificación y rasgos anatomopatológicos relevantes de los tumores óseos malignos L. Ortega Medina	119
Historia natural y estadificación de los tumores óseos A. Tres Sánchez, L. Murillo, J. L. Martí	128
Tumores óseos malignos: semiología y métodos de imagen A. Martín Peinador, M. Jorquera Moya	133
Resumen de los tratamientos del osteosarcoma P. Clement, A. T. Van Oosterom	143
Sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico periférico: tratamiento multidisciplinario y resultados a largo plazo J. Aparicio Urtasun	147
Metástasis óseas J. Gallego Plazas, A. Carrato Mena, A. Rodríguez Lescure, J. García Gómez	157

Clasificación y rasgos anatomopatológicos relevantes de los tumores óseos malignos

L. ORTEGA MEDINA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Los tumores óseos tienen formas de presentación clínica relativamente constantes y, en ocasiones plantean serios problemas de diagnóstico diferencial para el patólogo debido a sus características histopatológicas. Por ello, en el campo de la oncología osteoarticular es imprescindible la cooperación interdisciplinaria. La biopsia es fundamental para el diagnóstico y clasificación de una lesión determinada, aunque para valorar adecuadamente un caso, el patólogo ha de conocer cuatro datos fundamentales:

1. Edad del paciente.
2. Hueso afectado.
3. Zona específica de afectación dentro del hueso (diáfisis, metáfisis o epífisis; periostio, cortical o medular).
4. Características radiológicas.

La clasificación más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (1) aunque modificada para poder encuadrar nuevas entidades (2). En esta clasificación se distinguen exclusivamente neoplasias benignas y malignas. No obstante, hay determinadas lesiones cuya malignidad es intermedia o incierta. En esta revisión nos limitaremos a las lesiones malignas y de malignidad intermedia.

TUMORES FORMADORES DE HUESO

OSTEOBLASTOMA AGRESIVO

El osteoblastoma agresivo es una lesión osteoblástica con capacidad para recurrir e invadir localmente. Por ello parece mejor la utilización de este término que el de osteoblastoma maligno utilizado por algunos autores (3), aunque algunos casos han llegado a metastatizar (4). A pesar de que se han intentado definir una serie de

criterios morfológicos para su diagnóstico, como son la alta densidad celular y la presencia de osteoblastos de aspecto epitelioide con núcleos hipercromáticos y riqueza en células gigantes de tipo osteoclastico y hueso espiculado (Fig. 1), éstos son difíciles de valorar y con frecuencia se llega al diagnóstico por el comportamiento clínico (5,6). Por todo ello, en ocasiones es difícil realizar el diagnóstico diferencial anatomopatológico entre esta lesión y el osteosarcoma. Se debe basar en la presencia de atipias celulares, mitosis atípicas y cartílago. Éste último aparece en el osteoblastoma, únicamente, si ha sido resecado previamente o ha sufrido una fractura.

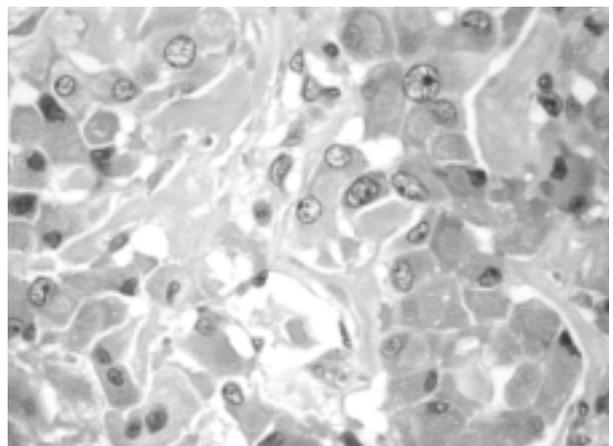


Fig. 1. Osteoblastoma agresivo. Cordones de osteoblastos de aspecto epitelioide entre bandas de osteoide (HE, 200x).

OSTEOSARCOMA

Si exceptuamos el mieloma, el osteosarcoma es la neoplasia ósea maligna más frecuente. Puede ser muy

variable en su aspecto morfológico, aunque siempre muestra un rasgo característico, al menos de forma focal, que permite el diagnóstico: la presencia de sustancia osteoide o hueso inmaduro formado directamente por las células neoplásicas.

Los osteosarcomas se pueden clasificar atendiendo a distintos factores (Tabla I).

TABLA I
CLASIFICACIÓN DEL OSTEOSARCOMA

—Existencia de enfermedad ósea previa:

- Osteosarcoma primario: sobre hueso sano
- Osteosarcoma secundario: sobre hueso enfermo

—Localización en el hueso:

- Osteosarcoma clásico, convencional o central
- Osteosarcoma periosteal
- Osteosarcoma paraosteal o yuxtacortical

—Tipo histológico:

- Osteoblástico
- Condrolástico
- Mixto
- Fibroblástico
- Fibrohistiocítico
- Telangiectásico
- Células pequeñas
- Pobrementemente diferenciado
- Bien diferenciado
- Sin patrón definido
- Células epiteloideas
- Células gigantes
- Tipo condroblastoma

—Localizaciones especiales:

- Osteosarcoma de mandíbula y huesos craneofaciales
- Osteosarcomatosis (osteosarcoma múltiple)
- Osteosarcoma de partes blandas (extraesquelético)

Osteosarcoma clásico

Se localiza preferentemente en la zona medular de la metafisis de huesos largos, especialmente en torno a la rodilla. Por este motivo se denomina también osteosarcoma central, medular y, como es el más frecuente, convencional. El aspecto histológico es muy variable. La clave diagnóstica, como en el resto de los osteosarcomas, es la presencia de sustancia osteoide y/o hueso

producido directamente por las células neoplásicas. En ocasiones es difícil distinguir las bandas de osteoide del colágeno hialinizado; los rasgos más característicos del osteoide son el aspecto homogéneo, con calcificación inicial y la presencia de células de citoplasma amplio en torno a las bandas (Fig. 2). Estas áreas osteoblásticas están frecuentemente mezcladas con zonas fibroblásticas y condrolásticas. Las variantes morfológicas son innumerables. El osteoide puede ser desde muy escaso hasta masivo. Cuando la producción de osteoide es escasa, se puede plantear el problema de diagnóstico diferencial con otros sarcomas, especialmente en las lesiones de células pequeñas. En estos casos se puede demostrar el origen osteoblástico con técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos específicos frente a osteonectina (7,8). En ocasiones el problema de diagnóstico diferencial se plantea con lesiones osteoblásticas benignas, resultando de utilidad, entonces, la citometría de flujo (9), ya que mientras que las lesiones benignas son diploides, la mayoría de los osteosarcomas son aneuploides. El aspecto morfológico varía según el tipo histológico, de forma que podemos encontrar los siguientes cuadros anatomopatológicos:

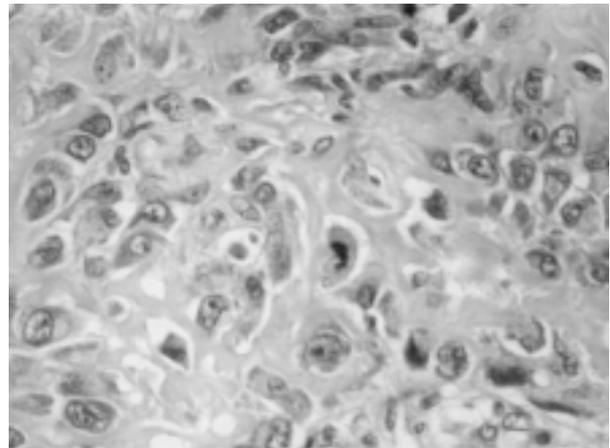


Fig. 2. Osteosarcoma. Formación de osteoide reticular por las células neoplásicas. Se observa una mitosis (HE, 200X).

—*Osteoblástico*. Predomina el componente osteoblástico y la sustancia osteoide, con mineralización que frecuentemente se extiende a partes blandas.

—*Condrolástico*. Predomina la diferenciación condroide, en forma de masas lobuladas de cartílago cuyas células muestran atipias. En su parte periférica se continúa con una población celular formadora de osteoide (10).

—*Mixto*. Mezcla de los dos anteriores.

—*Fibroblástico*. Proliferación fusocelular similar a un fibrosarcoma de alto grado, con producción focal de osteoide.

—*Fibrohistiocítico*. Aunque focalmente muestra formación de osteoide (11), es muy similar al fibrohistiocitoma maligno, especialmente en la extensión a partes blandas y en las metástasis. Parece tener un pronóstico

ligeramente mejor que el osteosarcoma osteoblástico (12).

—*Telangiectásico*. Hay tres criterios fundamentales en el diagnóstico de esta variedad:

- Lesión predominantemente lítica, destructiva sin apenas esclerosis en la radiología.

- Existencia de al menos una cavidad quística blanda en la pieza.

- Uno o múltiples espacios vasculares con sangre y células degeneradas, que están limitados o atravesados por septos con células sarcomatosas con numerosas mitosis y formación de osteoide. El osteoide es escaso, en forma de finas bandas en patrón de filigrana (13). La importancia de reconocer esta variedad radica en su peor pronóstico, aunque éste ha mejorado en la actualidad (14), y en que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con lesiones benignas como el quiste óseo aneurismático (10).

—*Células pequeñas*. Constituido por un crecimiento difuso de células pequeñas, con escasa formación de sustancia osteoide. Se distinguen tres patrones morfológicos (16): tipo sarcoma de Ewing, tipo linfoma y tipo fusocelular. Forma parte del grupo de las neoplasias de células pequeñas y plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores óseos primarios como el sarcoma de Ewing, el condrosarcoma mesenquimal, el tumor neuroepitelial periférico y el linfoma, y con tumores metastásicos como el rhabdomyosarcoma y el neuroblastoma (17,18).

—*Pobrementemente diferenciado*. Tumor bizarro que puede semejar cualquier sarcoma pleomorfo o carcinoma anaplásico. De nuevo el diagnóstico viene dado por la formación de osteoide.

—*Bien diferenciado* (intramedular). Constituido por tejido óseo y fibroso con mínima atipia y sólo mitosis ocasionales (19). Es similar desde el punto de vista morfológico y pronóstico al osteosarcoma yuxtacortical de bajo grado (3). Se puede confundir con lesiones benignas (especialmente con la displasia fibrosa y a veces con el osteoblastoma agresivo, aunque también puede simular un fibroma no osificante o un condroma fibromixoides), por lo que en ocasiones el diagnóstico de malignidad se basa en la infiltración de médula adiposa o de partes blandas (10).

—*Sin patrón definido*. No hay predominio de ningún componente.

—*Células epitelioides*. Junto a áreas típicas de osteosarcoma, se observan zonas de aspecto epitelial, tanto desde el punto de vista arquitectural como citológico. En estas áreas hay positividad para marcadores epiteliales como citoqueratina y antígeno epitelial de membrana tanto en las células de aspecto epitelial, como ocasionalmente en las de aspecto mesenquimal (20), además, las células neoplásicas coexpresan osteonectina (21).

—*Células gigantes*. Gran riqueza en células gigantes de tipo osteoclastico, por lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial con el tumor de células gigantes (22).

—*Tipo condroblastoma*. Similar a este tipo de tumor cartilaginoso (23).

Desde un punto de vista pronóstico no hay mucha diferencia entre los distintos tipos de osteosarcoma clá-

sico (salvo el osteosarcoma bien diferenciado intramedular). De igual forma la presencia y cantidad de ciertos rasgos morfológicos (vascularización, número de mitosis, pleomorfismo, celularidad, etc.), que en otros tumores son importantes, no tiene implicaciones pronósticas en el osteosarcoma, aunque sí se ha asociado a un mal pronóstico la mayor capacidad osteogénica revelada por un aumento de la producción de proteína morfogenética (24). Hay otros marcadores que pueden tener importancia pronóstica, algunos autores encuentran peor pronóstico en aquellos tumores que expresan glicoproteína-p, por su asociación a la resistencia a la quimioterapia, (25). Sin embargo el comportamiento clínico es el mismo en independencia de la presencia o no de mutaciones en el gen supresor p53 (26,27). Una nueva vía al establecimiento del pronóstico y a nuevas vías terapéuticas puede ser la expresión de HER2/erb-2, que está asociada a mala evolución. De hecho, se ha planteado la puesta en marcha de pruebas clínicas de tratamiento con la utilización de anticuerpos monoclonales que tengan este receptor como órgano diana (28).

Osteosarcoma periosteal

Lesiones periósticas más frecuentes en niñas, en la diáfisis tibial, con formación de espículas óseas perpendiculares al hueso. Inicialmente no infiltra la medular, aunque ésta puede afectarse hasta en el 46% de los casos. Microscópicamente es de tipo condroblástico con osificación endocondral (29) y tiene mejor pronóstico que el osteosarcoma central (10).

Osteosarcoma yuxtacortical (paraosteal)

Es una forma especial de osteosarcoma de superficie que suele surgir en la región metafisaria de los huesos largos y que se relaciona con el periostio, con el tejido conectivo paraosteal o con ambos. Está en continuidad directa con la cortical separado de ella por una banda fibrosa esclerótica. En el 50% de los casos hay infiltración cortical y medular, que es inferior al 25% del diámetro del hueso. No está claro si la invasión medular se relaciona con un peor pronóstico, como sugieren algunos autores (30).

El cuadro microscópico es de vital importancia en la evaluación correcta de estas lesiones ya que permite distinguir tres grados de malignidad que tienen implicaciones pronósticas (31,32):

—*Grado I (clásico, bajo grado)*. En el seno de un tejido fibroso de aspecto benigno, sin atipias, se observan trabéculas óseas irregulares (Fig. 3). En ocasiones puede haber islotes de cartílago.

—*Grado II (grado intermedio)*. El estroma fibroblástico es más celular, con células moderadamente atípicas y con mitosis. Las trabéculas son más plexiformes y se pueden ver osteoblastos hinchados hiperclomáticos.

—*Grado III (alto grado)*. Es el que se denomina también osteosarcoma de alto grado de superficie. Es importante, porque tanto microscópicamente como en

su comportamiento, es similar a un osteosarcoma central convencional, por lo que el enfoque terapéutico debe ser similar al de éste (33).

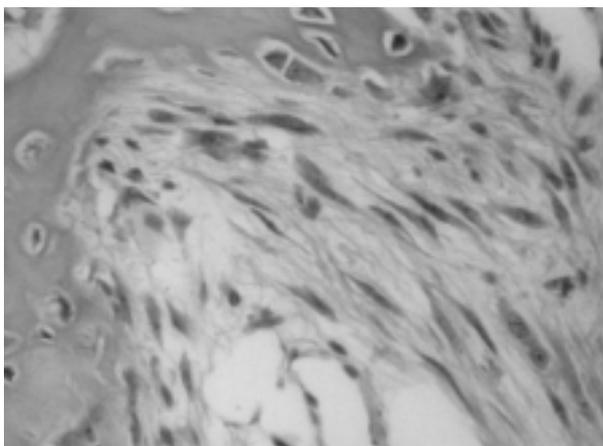


Fig. 3. Osteosarcoma yuxtacortical grado I. Células de aspecto fibroblástico, con escasa atipia, entre trabéculas de hueso maduro (HE, 200x).

Además hay que reconocer al denominado osteosarcoma paraostal desdiferenciado. Este término hace referencia a los tumores de superficie de bajo grado en los que coexisten zonas de alto grado, o bien que tienen historia previa de un osteosarcoma paraostal de bajo grado sobre el que surge un tumor de alto grado. Como es lógico el pronóstico va a venir dado por las zonas de alto grado (34).

Osteosarcoma intracortical

La variante se distingue únicamente por su localización intracortical, ya que desde un punto de vista microscópico se han descrito múltiples subtipos morfológicos. Se cree que surge del tejido mesenquimal del interior de los conductos de Havers (35).

Osteosarcoma de mandíbula y huesos craneofaciales

Se separa del osteosarcoma convencional porque ocurre en un grupo de pacientes de mayor edad, es fundamentalmente de tipo condroblástico y tiene mejor pronóstico (10).

Osteosarcoma secundario

El cuadro morfológico es superponible al del osteosarcoma convencional suelen ser neoplasias muy agresivas que surgen sobre hueso enfermo. Se ha descrito su aparición en alteraciones óseas previas como el infarto óseo, la displasia fibrosa, el osteocondroma, la enfermedad de Paget y en enfermos con antecedentes de radiación y más raramente sobre prótesis osteoarticulares (10).

Osteosarcoma múltiple

Es raro, se afectan simultáneamente múltiples huesos. También se denomina osteosarcomatosis y es de mal pronóstico. Aunque su origen pueda ser metastásico, no se debe confundir con las llamadas metástasis "skip", que se caracterizan por tratarse de un foco de osteosarcoma solitario y separado, que aparece sincrónicamente en el mismo hueso, o como segunda lesión, al otro lado de la articulación, en ausencia de extensión anatómica, metástasis pulmonares, exposición a tóxicos, o enfermedad de Paget (36).

Otros factores morfológicos de importancia pronóstica en el osteosarcoma

Además de los los factores pronósticos que han sido comentados, es muy importante que el patólogo valore la respuesta a la quimioterapia prequirúrgica. Se debe hacer una gradación de los cambios producidos por la quimioterapia (fundamentalmente la necrosis), cuanto más intensos sean éstos, mejor será el pronóstico. Así, se distinguen (13):

—Grado I: mínimo o ningún efecto.

—Grado II: predomina el tumor viable, con áreas de osteoide acelular, material necrótico y/o fibrótico.

—Grado III: predominio de los cambios del grado anterior, con sólo algún foco de tumor viable.

—Grado IV: sin evidencia microscópica de tumor viable.

TUMORES FORMADORES DE CARTÍLAGO

CONDROBLASTOMA

El condroblastoma es un tumor raro, epifisario, constituido por células uniformes, poliédricas con alta cohesividad, separadas por escasa cantidad de matriz intersticial que en focos es condroide. Hay calcificaciones en "alambre" y células gigantes de tipo osteoclastico. Generalmente su comportamiento es benigno, aunque puede recurrir (especialmente si está asociado a quiste óseo aneurismático) e incluso metastatizar (37).

CONDROSARCOMA

El condrosarcoma es el segundo grupo de tumores más numerosos del hueso y también forman un grupo heterogéneo de neoplasias de presentación y rasgos morfológicos característicos (Tabla II).

Condrosarcoma clásico

El aspecto más importante de esta lesión desde un punto de vista anatomopatológico, es la dificultad que entraña el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad del condrosarcoma clásico cuando es de

TABLA II
CLASIFICACIÓN DEL CONDROSARCOMA

—Afectación en hueso sano o enfermo:

- Condrosarcoma primario
- Condrosarcoma secundario

—Localización en el hueso:

- Condrosarcoma central
- Condrosarcoma periostal

—Variantes microscópicas:

- Condrosarcoma clásico
- Condrosarcoma de células claras
- Condrosarcoma mixoide
- Condrosarcoma mesenquimal
- Condrosarcoma desdiferenciado

bajo grado y, aunque existen una serie de criterios morfológicos (Tabla III), es de ayuda inestimable conocer los parámetros clínicos y radiológicos.

Son lesiones grandes generalmente constituidas por masas lobuladas de cartílago. El estudio microscópico permite, además, una valoración en grados (I, II y III) (Tabla IV) del condrosarcoma (13) (Fig. 4).

TABLA III
CRITERIOS HISTOLÓGICOS DE CONDROSARCOMA

—Criterios arquitecturales

- Separación de nódulos por fibrosis.
- Infiltración: Havers, médula ósea y/o partes blandas.
- Patrón permeativo (3 trabéculas rodeadas de cartílago).

—Criterios citológicos

- Más de una célula por laguna
- Núcleos agrandados
- Células binucleadas y multinucleadas
- Pleomorfismo nuclear e hiper cromatismo

Condrosarcoma de células claras

Es un tumor de bajo grado, epifisario, que se considera como la variante maligna del condroblastoma. Está constituido por células claras dispuestas en sábana, positivas con proteína S-100 (como es propio de las células cartilaginosas) (38), entremezcladas con osteoclastos y osteoblastos y, en algunos casos, con hueso

TABLA IV
GRADACIÓN DEL CONDROSARCOMA CLÁSICO

GRADO I

- Arquitectura lobular
- Cambios mixoides y quísticos
- Osificación endocondral
- Dos o más células por laguna

GRADO II

- Arquitectura lobular conservada
- Cambios mixoides y quísticos
- Osificación conservada
- Aumento de la celularidad

GRADO III

- Pérdida de arquitectura lobular
- Crecimiento en sábana
- Marcado aumento de la celularidad
- Células fusiformes

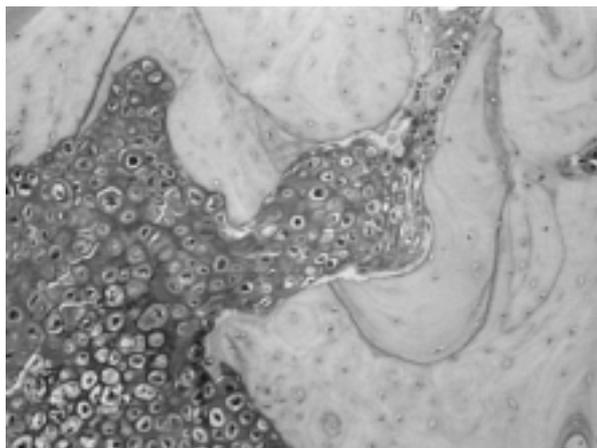


Fig. 4. Condrosarcoma de bajo grado con crecimiento permeativo. Se observa infiltración del hueso cortical por masas lobuladas de cartílago bien diferenciado (HE, 50x).

plexiforme con positividad para osteonectina, por lo que ha sido sugerido un origen osteoblástico (39). En muchas ocasiones se encuentran zonas de condrosarcoma clásico de grado I.

Condrosarcoma mixoide

Histológicamente es de disposición nodular y está constituido por hileras y grupos de células en el seno de abundante estroma mixoide. Es de malignidad intermedia. Aunque se consideraba similar al condrosarcoma mixoide extraesquelético, algunos autores creen que son entidades distintas, ya que el tumor de partes blandas

muestra una translocación característica t(9,22), con fusión de los genes EWS-CHW, mientras que la contrapartida ósea no presenta dicha translocación (40).

Condrosarcoma mesenquimal

Es una neoplasia altamente agresiva. Está constituida por masas de células pequeñas que crecen difusamente o con patrón hemangiopericitóide; focalmente se observan islotes de cartílago inmaduro (41). Se distinguen así dos variantes, que hay que distinguir por su tratamiento y comportamiento diferentes (42) y, que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con un hemangiopericitoma o con un sarcoma de Ewing. De hecho, esta variante de condrosarcoma muestra positividad para CD99 como el sarcoma de Ewing y el tumor neuroepitelial periférico (43).

Condrosarcoma desdiferenciado

Es una variante rara y muy agresiva, que se caracteriza por presentar áreas de condrosarcoma de bajo grado junto a un sarcoma de alto grado, generalmente del tipo de fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno, aunque puede mostrar diferenciación hacia otros tumores como el rabdomiosarcoma (44).

Condrosarcoma periostal

Condrosarcomas que surgen por debajo o dentro del periostio (45). Pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con el osteosarcoma periostal.

Condrosarcoma secundario

Surgen sobre lesiones óseas preexistentes, especialmente condromas y cartilagosos osteocondromas sobre todo si se trata de condromatosis y osteocondromatosis múltiple. La morfología es idéntica a la de las variantes anteriores.

TUMORES FIBROBLÁSTICOS

FIBROSARCOMA

Tumor fibroblástico, raro y altamente agresivo que se caracteriza por un crecimiento fascicular en "espina de pescado" de células fusiformes que producen cantidades variables de colágeno y no muestran diferenciación osteoide ni cartilaginosa. Es morfológicamente similar al fibrosarcoma de partes blandas (46).

FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO

Es un sarcoma de histogénesis controvertida, aunque los estudios ultraestructurales indican que está íntimamente relacionado con los fibroblastos y los miofibroblastos. Suele ser un tumor metafásico de aspecto microscópico variable, ya que se han descrito variantes similares a la de su contrapartida de partes blandas, aun-

que el patrón más frecuente es el estoriforme/pleomórfico (47). El pronóstico es similar al del osteosarcoma, del que se distingue por la ausencia de formación de hueso y osteoide, no obstante, a diferencia del mismo es radiosensible (48,49).

SARCOMA DE EWING/TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO

Actualmente se considera al sarcoma de Ewing y al tumor neuroectodérmico primitivo como neoplasias pertenecientes a la misma familia de tumores, que se distinguen exclusivamente por el grado de diferenciación. Se definen por la translocación específica t(11;22)(q24;q12) y variantes, entre el gen EWS del cromosoma 22 con uno de tres genes ETS-like, especialmente con el FLI-1 del cromosoma 11. Además actualmente se puede comprobar la presencia en la superficie de las células de la proteína producto del gen MIC2/CD99, por lo que esto ha facilitado el diagnóstico (50).

Suelen ser de localización diafisaria y microscópicamente se trata de tumores de crecimiento permeativo y difuso de células pequeñas (Fig. 5), con escasas fibras de reticulina entre ellas. Las células tienen escaso citoplasma que contiene glucógeno y núcleo hiper cromático sin nucleólo. El tumor neuroectodérmico primitivo es de características similares, aunque puede tener disposición lobular, estroma fibrilar, zonas de células fusiformes y células pequeñas que forman rosetas y pseudo-rosetas. Además de basarse en estos aspectos morfológicos, el diagnóstico diferencial entre Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo, se hace fundamentalmente por la reactividad frente a marcadores neurogliales como son la enolasa neuronal específica, proteína S-100, cromogranina, sinaptofisina, Leu-7, proteína ácida gliofibrilar y neurofilamentos. Se considera que el Ewing puede tener al menos un marcador de diferenciación neuroepitelial, por lo que para considerar un tumor como neuroectodérmico se requiere la positividad para dos o más marcadores. El tipo de fusión del gen EWS no se correlaciona con el tipo de diferen-

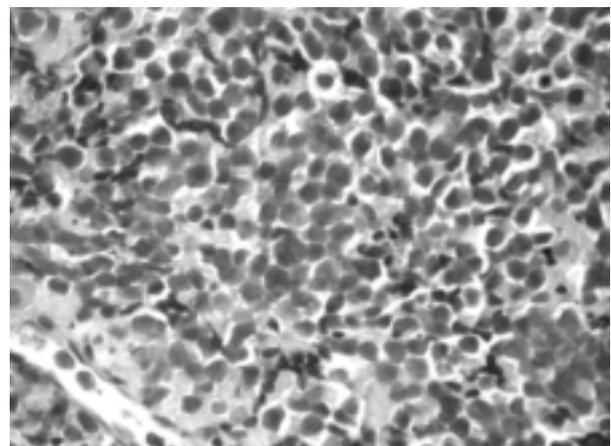


Fig. 5. Sarcoma de Ewing. Crecimiento difuso de células pequeñas (HE, 200x).

ciación (51). Un rasgo inmunohistoquímico que hay que tener en cuenta es que hasta el 20% de estos tumores muestra marcadores epiteliales, con positividad para citoqueratina de forma focal o difusa (52). El pronóstico es peor en los enfermos mayores de 26 años o en los que el tumor primitivo era extraóseo (53).

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes de hueso es una lesión epifisaria que se caracteriza por la presencia de células gigantes de tipo osteoclástico en un estroma mononuclear ricamente vascularizado. Su importancia clínico-patológica radica en su potencial comportamiento maligno, con capacidad para recurrir e incluso metastatizar. Se distinguen tres grados respecto a la agresividad de la lesión, que se diferencian por las características de estroma: *grado I*, estroma escaso y numerosas células gigantes; *grado II*, mayor riqueza del estroma; *grado III*, estroma francamente sarcomatoso y escasas células gigantes. Estos últimos casos se pueden considerar malignos, pero además hay que tener en cuenta que tumores de células gigantes pueden sufrir transformación maligna espontánea o secundaria (a radiación fundamentalmente) y que tumores grado I pueden metastatizar con histología, incluso en las metástasis, de lesión benigna. En estos casos, ni siquiera la citometría de flujo parece tener un papel predictivo importante (54), aunque se ha demostrado que aquellos tumores que expresan p53 tienen más incidencia de metástasis pulmonares (55).

TUMORES VASCULARES

HEMANGIOENDOTELIOMA MALIGNO (ANGIOSARCOMA)

Se trata de una neoplasia rara, que puede ser única o multifocal y que se caracteriza por la formación de canales vasculares anastomosados, revestidos por células endoteliales atípicas (56). Las lesiones únicas suelen ser mejor diferenciadas que las múltiples. Con inmunohistoquímica se demuestra el carácter endotelial de las células neoplásicas por su positividad para CD31 y CD34.

HEMANGIOPERICITOMA

El hemangiopericitoma es un tumor raro que deriva de los pericitos. Está constituido por células alargadas

con núcleo ovoide, de disposición peritelial (morfología en "astas de ciervo") y con gran riqueza reticulínica pericelular.

Su comportamiento depende del grado de la lesión. Se distinguen tres grados dependiendo del patrón peritelial y del número de mitosis (57). En cualquier caso son comunes las recurrencias y metástasis tardías.

ADAMANTINOMA

Es una neoplasia epitelial intraósea primitiva, de baja agresividad e histología variable (58), cuyo patrón puede ser basaloide, escamoide, fusocelular o tubular, recordando al ameloblastoma maxilofacial. Dada su histogénesis, las células neoplásicas son positivas para citoqueratina. Muestra predilección por la tibia y se asocia a displasia osteofibrosa. La ausencia de rasgos escamoides es un factor histológico de mal pronóstico (59).

CORDOMA

Tumor maligno derivado de la notocorda y que por tanto aparece en la columna vertebral, especialmente en región sacra, seguido de la base del cráneo. Microscópicamente es una lesión lobular de células de citoplasma eosinófilo, multivacuoladas (células fisalíforas), en un estroma mixoide abundante. Pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con el condrosarcoma mixoide, aunque los cordomas muestran positividad para la queratina (60).

TUMORES DE ORIGEN HEMATOPOYÉTICO

El mieloma es la neoplasia ósea más frecuente en adultos. En cuanto a los linfomas, estos pueden ser primarios del hueso o afectar de forma secundaria al hueso. La clasificación es la misma que la aplicable en los linfomas nodales.

MISCELANEA

En el hueso se han descrito otros tumores mesenquimales malignos más raros, como tumores malignos de vaina nerviosa periférica, leiomiomas, rabdomiosarcomas, liposarcomas y mesenquimomas malignos.

BIBLIOGRAFÍA

- Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1995; 75: 1208-1214.
- Spjut HJ, Ayala AG. Skeletal tumors in children and adolescents. *Hum Pathol*, 1983; 14: 628-642.
- Schajowicz F, McGuire MH. Diagnostic difficulties in skeletal pathology. *Clin Orthop*, 1989; 240: 281-310.
- Kunze E, Enderle A, Radig K, Schneider-Stock R. Aggressive osteoblastoma with focal malignant transformation and development of pulmonary metastases. A case report with a review of literature. *Gen Diagn Pathol* 1996; 141: 377-392.
- Morton KS, Quenville NF, Beauchamp CP. Aggressive osteoblastoma. A case previously reported as a recurrent osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1989; 71: 428-431.

6. Miyayama H, Sakamoto K, Ide M, Ise K, Hirota K, Yasunaga T, et al. Aggressive osteoblastoma of the calcaneus. *Cancer* 71: 346-353.
7. Serra M, Morini MC, Scotlandi K, Fisher LW, Zini N, Colombo MP, Campanacci M, et al. Evaluation of osteonectin as a diagnostic marker of osteogenic bone tumors. *Hum Pathol* 1992; 12: 1326-31.
8. Jundt G, Schulz A, Berghauer KH, Fisher LW, Gehron-Robey P, Termine JD. Immunocytochemical identification of osteogenic bone tumors by osteonectin antibodies. *Virchows Arch A*, 1989; 414: 345-353.
9. Bauer HC, Kreicbergs A, Silfversward C, Tribukait B. DNA analysis in the differential diagnosis of osteosarcomas. *Cancer*, 1988; 61: 2532-2540.
10. Unni KK, Dahlin DC. Osteosarcoma: pathology and classification. *Semin Roentgenol*, 1989; 24: 143-152.
11. Ballance WA Jr, Mendelsohn G, Carter JR, Abdul-Karim FW, Jacobs G, Makley JT. Osteogenic sarcoma. Malignant fibrous histiocytoma subtype. *Cancer*, 1988; 62: 763-771.
12. Naka T, Fukuda T, Shinohara N, Iwamoto Y, Sugioka Y, Tsuneyoshi M. Osteosarcoma versus malignant fibrous histiocytoma of bone in patients older than 40 years. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis with special reference to malignant fibrous histiocytoma-like osteosarcoma. *Cancer*, 1995; 76: 972-984.
13. Huvos AG. Surgical pathology of bone sarcomas. *World J Surg*. 1988; 12: 284-298.
14. Mervak TR, Unni KK, Pritchard DJ, McLeod RA. Telangiectatic osteosarcoma. *Clin Orthop* 1991; 270: 135-139.
15. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer* 1997; 79: 2095-2106.
16. Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, Jaffe N, Chawla S, Carrasco H, et al. Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer*, 1989; 64: 2162-2173.
17. Dickersin GR, Rosenberg AE. The ultrastructure of small cell osteosarcoma, with a review of the light microscopy and differential diagnosis. *Hum Pathol*, 1991; 22: 267-275.
18. Bertoni F, Present D, Bacchini P, Pignatti G, Picci P, Campanacci M. The Istituto Rizzoli experience with small cell osteosarcoma. *Cancer*, 1989; 64: 2591-2599.
19. Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Low grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer*, 1990; 65: 1418-1428.
20. Kramer K, Hicks DG, Palis J, Rosier RN, Oppenheimer J, Fallon MD, et al. Epithelioid osteosarcoma of bone. Immunocytochemical evidence suggesting divergent epithelial and mesenchymal differentiation in a primary osseous neoplasm. *Cancer* 1993; 71: 2977-2982.
21. Hasegawa T, Shibata T, Hirose T, Seki K, Hizawa K. Osteosarcoma with epithelioid features. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 295-298.
22. Sciort R, Samson I, Dal Cin P, Lateur L, van Damme B, van den Berghe H, et al. Giant cell rich parosteal osteosarcoma. *Histopathology* 1995; 27: 51-55.
23. Bacchini P, Inwards C, Biscaglia R, Picci P, Bertoni F. Chondroblastoma-like osteosarcoma. *Orthopedics* 1999; 22: 337-339.
24. Yoshikawa H, Takaoka K, Masuhara K, Ono K, Sakamoto Y. Prognostic significance of bone morphogenetic activity in osteosarcoma tissue. *Cancer*, 1988; 61: 569-573.
25. Chan HS, Grogan TM, Haddad G, DeBoer G, Ling V. P-glycoprotein expression: critical determinant in the response to osteosarcoma chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1706-1715.
26. Radig K, Schneider-Stock R, Haeckel C, Neumann W, Roessner A. p53 gene mutations in osteosarcomas of low-grade malignancy. *Hum Pathol* 1998; 29: 1310-1316.
27. Serra M, Maurici D, Scotlandi K, Barbanti-Brodano G, Manara MC, Benini S, et al. Relationship between P-glycoprotein expression and p53 status in high-grade osteosarcoma. *Int J Oncol* 1999; 14: 301-307.
28. Gorlick R, Huvos AG, Heller G, Aledo A, Beardsley GP, Healey JH, et al. Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2781-2788.
29. Schajowicz F, McGuire MH, Santini Araujo E, Muscolo DL, Gitelis S. Osteosarcomas arising on the surfaces of long bones. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1988; 70: 555-564.
30. Campanacci M, Picci P, Gherlinzoni F, Guerra A, Bertoni F, Neff Jr. Parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1984; 66: 313-321.
31. Ritschl P, Wurnig C, Lechner G, Roessner A. Parosteal osteosarcoma. 2-23 year follow up of 33 patients. *Acta Orthop Scand*, 1991; 62: 290-292.
32. Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76: 366-378.
33. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 1999; 85: 1044-1054.
34. Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, Ayala AG, Carrasco CH, Benjamin RS, et al. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer* 1996; 78: 2136-2145.
35. Griffith JF, Kumta SM, Chow LT, Leung PC, Metreweli C. Intracortical osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 228-232.
36. Edeiken-Monroe B, Edeiken J, Jacobson HG. Osteosarcoma. *Semin Roentgenol*, 1989; 24: 153-173.
37. Schajowicz F, Gallardo H. Epiphyseal chondroblastoma of bone. A clinicopathological study of 69 cases. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1970; 52: 205-226.
38. Masui F, Ushigome S, Fujii K. Clear cell chondrosarcoma: a pathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 1999; 34: 447-452.
39. Bosse A, Ueda Y, Wuisman P, Jones DB, Vollmer E, Roessner A. Histogenesis of clear cell chondrosarcoma. An immunohistochemical study with osteonectin, a non-collagenous structure protein. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1991; 117: 43-49.
40. Antonescu CR, Argani P, Erlandson RA, Healey JH, Ladanyi M, Huvos AG. Skeletal and extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a comparative clinicopathologic, ultrastructural, and molecular study. *Cancer* 1998; 83: 1504-1521.
41. Swanson PE, Lillemoie TJ, Manivel JC, Wick MR. Mesenchymal chondrosarcoma. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med*, 1990; 114: 943-948.
42. Huvos AG, Rosen G, Dabska M, Marcove RC. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer*, 1983; 51: 1230-1237.
43. Granter SR, Renshaw AA, Fletcher CD, Bhan AK, Rosenberg AE. CD99 reactivity in mesenchymal chondrosarcoma. *Hum Pathol*. 1996; 27: 1273-1276.
44. Reith JD, Bauer TW, Fischler DF, Joyce MJ, Marks KE. Dedifferentiated chondrosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 293-298.
45. Welkerling H, Dreyer T, Delling G. Morphological typing of chondrosarcoma: a study of 94 cases. *Virchows Arch A*, 1991; 418: 419-425.
46. Huvos AG, Higinbotham NL. Primary fibrosarcoma of bone. A clinicopathologic study of 130 patients. *Cancer*, 1975; 35: 837-847.
47. Antonescu CR, Erlandson RA, Huvos AG. Primary fibrosarcoma and malignant fibrous histiocytoma of bone--a comparative ultrastructural study: evidence of a spectrum of fibroblastic differentiation. *Ultrastruct Pathol*. 2000; 24: 83-91.
48. Huvos AG, Heilweil M, Bretsky SS. The pathology of malignant fibrous histiocytoma of bone. A study of 130 patients. *Am J Surg Pathol*, 1985; 9: 853-871.
49. Nishida J, Sim FH, Wenger DE, Unni KK. Malignant fibrous histiocytoma of bone. A clinicopathologic study of 81 patients. *Cancer*. 1997; 79: 482-493.
50. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am*. 1997; 44: 991-1004.
51. Amann G, Zoubek A, Salzer-Kuntschik M, Windhager R, Kovar H. Relation of neurological marker expression and EWS gene fusion types in MIC2/CD99-positive tumors of the Ewing family. *Hum Pathol*. 1999; 30: 1058-1064.
52. Gu M, Antonescu CR, Guiter G, Huvos AG, Ladanyi M, Zakowski MF. Cytokeratin immunoreactivity in Ewing's sarcoma: prevalence in 50 cases confirmed by molecular diagnostic studies. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 410-416.

53. Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, Foran J, Marcus KC, Singer S. Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg.* 1999; 230: 79-86.
54. Murata H, Kusuzaki K, Takeshita H, Hirata M, Hashiguchi S, Ashihara T, Hirasawa Y. Cytofluorometric DNA ploidy analysis in giant cell tumor of bone: histologic and prognostic value. *Cancer Lett.* 1999; 136: 223-229.
55. Masui F, Ushigome S, Fujii K. Giant cell tumor of bone: a clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathol Int.* 1998; 48: 723-729.
56. Volpe R, Mazabraud A. Hemangioendothelioma (angiosarcoma) of bone: A distinct pathologic entity with an unpredictable course?. *Cancer.* 1982; 49: 727-736.
57. Tang JSH, Gold RH, Mirra JM Eckardt J. Hemangiopericytoma of bone. *Cancer.* 1988; 62: 848-859.
58. Czerniak B, Rojas-Corona RR, Dorfman HD. Morphologic diversity of long bone adamantinoma. The concept of differentiated (regressing) adamantinoma and its relationship to osteofibrous dysplasia. *Cancer.* 1989; 64: 2319-2334.
59. Keeney GL, Unni KK, Beabout JW, Pritchard DJ. Adamantinoma of long bones. A clinicopathologic study of 85 cases. *Cancer.* 1989; 64: 730-737.
60. Meis JM, Giraldo AA. Chordoma. An immunohistochemical study of 20 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1988; 112: 553-556.

Historia natural y estadificación de los tumores óseos

A. TRES SÁNCHEZ, L. MURILLO, J.L. MARTI

Servicio de Oncología. Hospital Universitario. Zaragoza

OSTEOSARCOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Es el tumor óseo más frecuente compuesto por células fusocelulares y osteoblastos que producen sustancia osteoide y hueso inmaduro.

Se da sobre todo en niños por encima de 5 años y jóvenes en la segunda década de la vida (con picos de incidencia de 18 años en varones y 16 años en mujeres).

Es raro después de los 40 años y en ese caso se asocia a antecedentes de Paget óseo, osteomielitis, radiaciones (1) o exóstosis. Parece que existe cierta relación con el desarrollo óseo propio de la edad de máxima incidencia y con la estatura alta.

El osteosarcoma puede aparecer asociado a otras enfermedades: osteogénesis imperfecta, retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Blount y síndrome de Rotmund-Thomson. En el 90% de los casos afecta a las zonas metafisarias de los huesos largos, aproximadamente en la mitad de ellos a las zonas próximas de los huesos de la rodilla y en una cuarta parte de los casos en zona proximal de húmero.

HISTORIA NATURAL

La clínica es bastante inespecífica con aparición ocasional de dolor e hinchazón y en algunos casos excepcionales de fractura patológica. El estado general del enfermo no suele afectarse.

Analíticamente en el 50% de los casos se produce elevación de la fosfatasa alcalina (2,3). Este dato, aunque inespecífico, puede servirnos para el seguimiento de la enfermedad. Existen estudios que correlacionan niveles elevados de fosfatasa alcalina y de LDH con un peor pronóstico.

El crecimiento de este tumor es centrífugo, formando a su alrededor una pseudocápsula. No respeta los compartimentos anatómicos, destruyendo el tejido óseo y las partes blandas. Puede producir metástasis "en salto" óseas, por embolización en los sinusoides intramedulares sin pasar por la circulación general. También es posible la producción de metástasis transarticulares a través de las anastomosis venosas. Son de mal pronóstico.

La afectación articular se produce en aproximadamente un tercio de los casos y puede establecerse a través de varias vías: pericapsular, extensión intraarticular, a través del cartílago articular y mediante fractura patológica (4).

El osteosarcoma fundamentalmente metastatiza por vía hematológica, siendo excepcional la vía linfática. Antes de la era de la quimioterapia las metástasis pulmonares en los seis primeros meses eran la norma. Esta situación ha variado con la introducción de regímenes de quimioterapia adyuvante eficaces (5) y en este momento no son infrecuentes las metástasis tardías (después de los dos años) y, más frecuentemente, óseas (6,7).

Pero lo que de verdad ha cambiado desde la introducción de la quimioterapia adyuvante es la supervivencia y como consecuencia la historia natural de la enfermedad.

En los años 70 comenzaron a publicarse estudios no randomizados con quimioterapia adyuvante que demostraban una mejoría en la supervivencia respecto a controles históricos (8). Pero no todos los investigadores estaban de acuerdo con el efecto beneficioso de la quimioterapia, algunos pensaban que los mejores resultados estaban en relación con el diagnóstico precoz y las mejoras en la técnica quirúrgica. Investigadores de la Clínica Mayo analizando retrospectivamente la supervivencia de las series quirúrgicas encontraron una mejoría

progresiva de la supervivencia. Realizaron un estudio randomizado en pacientes con enfermedad local en el que comparan: cirugía radical vs cirugía radical + quimioterapia adyuvante (HD-MTX); no encontraron diferencia en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (9,10).

En la década de los 80, para intentar aclarar el papel de la quimioterapia adyuvante se realizan 2 nuevos estudios randomizados uno del *Multi Institutional Osteosarcoma Study (MIOS)*, otro por la Universidad de California, Los Angeles (UCLA). Ambos estudios incluían: un brazo control (con cirugía) y otro brazo con cirugía y quimioterapia adyuvante.

En estos dos ensayos randomizados se confirma el aumento de supervivencia en la rama de tratamiento quimioterápico adyuvante (11,12). La supervivencia libre de enfermedad a los 6 años fue de 11 frente al 61% ($p < 0,001$), favorable a los pacientes que se trataron con adyuvancia.

Es de reseñar que una variedad del osteosarcoma como es el sarcoma paraostal presenta peculiaridades evolutivas distintas. Aparece en la edad adulta, fundamentalmente en la extremidad distal del fémur y en su zona posterior, y tiene una muy escasa tendencia a la metastatización a distancia (13).

ESTADIFICACIÓN

Para el estadiaje utilizaremos el sistema diseñado por Enneking en 1980 (14) que es un estadiaje fundamentalmente quirúrgico o con finalidad quirúrgica y que se basa en el grado histológico de malignidad y en la afectación intra o extracompartimental (según sobrepasen o no la cortical ósea) y la presencia de metástasis (considerando la afectación ganglionar como metástasis) (Tabla I).

TABLA I

ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA DEL OSTEOSARCOMA (16)

T1	Intracompartimental	
T2	Extracompartimental	
M0	No metástasis a distancia	
M1	Cualquier metástasis, incluidas las gangliolinfáticas	
G1	Bajo grado de malignidad	
G2	Alto grado de malignidad	
IA	G1	T1
IB	G1	T2
IIA	G2	T1
IIB	G2	T2
III	Cualquier G Cualquier T M1	
mA	G1 o G2, T1, M1	
mB	G1 o G2, T2, M1	

Este sistema de clasificación está aceptado por la *Musculoskeletal Tumor Society (MST)* (15).

La clasificación de la UICC (*International Union Against Cancer*) actualizada en 1997, incluye también 3 estadios. Se basa en: el grado (G), la invasión más allá de la cortical, la presencia de adenopatías y/o metástasis.

TABLA II

CLASIFICACIÓN TNM-UICC DE LOS TUMORES ÓSEOS (17)

Estadio	Grado	Localización	Adenopatía	Metástasis
IA	G1,2	T1	N0	M0
IB	G1,2	T2	N0	M0
IIA	G3,4	T1	N0	M0
IIB	G3,4	T2	N0	M0
III	No definido			
IVA	G1-G4	T1-t2	N1	M0
IVB	G1-G4	T1-t2	N0-N1	M1

G1: Bien diferenciado; G2: Moderadamente diferenciado; G3: Poco diferenciado; G4: Indiferenciado

T1: Tumor limitado intracortical; T2: Invasión a través de la cortical.

N1: Afectación linfática regional; M1: metástasis a distancia.

La evaluación del estadiaje clínico debe realizarse preoperatoriamente y en el momento actual es necesario realizar al menos dos evaluaciones en muchos casos: una pre y otra post-quimioterapia, antes de la cirugía.

Es necesario realizar, como evaluación preoperatoria, radiología convencional de la lesión torácica. Al objeto de descartar metástasis de entrada, y puede completarse mediante tomografía axial computarizada (TAC), que detecta nódulos menores de 5 mm, y nódulos subpleurales. Además permitirá evaluar la afectación de partes blandas.

Sin embargo, para evaluación de esta última, es de mayor precisión la práctica de la resonancia magnética (RM); esta prueba permite valorar con mayor fidelidad la existencia de metástasis intramedulares “en salto” que cualquier otra de las técnicas de imagen.

La gammagrafía ósea con tecnecio-99 valorará la lesión primitiva con mayor precisión que la radiología convencional, lo que es útil para el cirujano a la hora de decidir el lugar de la extirpación ósea, que debe realizarse unos centímetros por encima (18). También puede ser útil para la valoración de las metástasis “en salto”, pero especialmente para identificar las metástasis óseas a distancia. El estudio con talio-201 sirve para la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, y como evaluación preoperatoria de la necrosis inducida por la quimioterapia (19).

En estos momentos en que es necesario valorar la posibilidad de la reconstrucción quirúrgica sin mutila-

ción mediante la práctica de endoprótesis, es preciso realizar una angiografía de la zona tumoral, al objeto de precisar la distribución vascular de la lesión, que además podrá ser útil como valoración de la afectación de partes blandas.

La biopsia ha de realizarse preferentemente por el mismo equipo quirúrgico que vaya a realizar la intervención definitiva. Habitualmente es suficiente la práctica de biopsia con aguja, que puede realizarse de forma múltiple a través del mismo agujero de penetración variando la inclinación de la misma. Si existe afectación de partes blandas, no es imprescindible la biopsia ósea directa. Es conveniente realizar durante el acto biopsico cortes histológicos por criocongelación para saber si se ha obtenido material suficiente. Uno de los problemas que suelen presentarse, especialmente si hay compromiso de partes blandas, es la hemorragia, pero es fácilmente solucionable mediante compresión y taponamiento con esponjas hemostáticas o materiales de polimetacrilato (para el hueso).

La introducción de la quimioterapia preoperatoria hace necesario realizar evaluaciones posteriores, pero previas al acto quirúrgico definitivo. La valoración de la respuesta es un problema complejo y no solucionado.

Es evidente que la mejoría clínica, el descenso de la fosfatasa alcalina cuando estuviera alta, la reosificación ósea radiológica, la mejoría del TAC y de la RM, y la disminución de la neovascularización en la angiografía, son datos favorables (20), pero no fidedignos de la respuesta histológica. Ésta es un factor pronóstico de primer orden (21,22), de tal forma que la supervivencia total y libre de enfermedad estará en función de la misma, si bien es posible rescatar a algunos pacientes modificando la quimioterapia adyuvante post-quirúrgica en función de la respuesta histológica (23,24). No existe consenso en este punto, y es posible que durante el tiempo que dure la quimioterapia preoperatoria, aun existiendo respuesta clínica, pero no necesariamente histológica, se puedan producir metástasis a distancia que modifiquen desfavorablemente el pronóstico (25).

Hay técnicas de imagen en fase experimental que parecen prometedoras en superar los límites de las actuales (RM, TAC) en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia en los tumores óseos: gammagrafía con talio-201, tomografía por emisión de positrones (PET) y RM dinámicas con contraste (DEMRI). Esta última prueba parece muy específica para distinguir la invasión tumoral de partes blandas.

TUMORES DE LA FAMILIA EWING

EPIDEMIOLOGÍA

Bajo esta denominación encontramos tumores de origen neuroectodérmico, de célula pequeña-redonda, con comportamiento agresivo, que pueden proceder de tejido óseo o de partes blandas. Según la diferenciación neuronal encontramos fundamentalmente 2 tipos: el sarcoma de Ewing en los más indiferenciados, los tumores neuroectodérmicos primitivos que son los más diferenciados.

El sarcoma de Ewing es una enfermedad de origen fundamentalmente óseo descrita en 1921 por J. Ewing. Los tumores neuroectodérmicos primitivos suelen ser de partes blandas; la primera descripción se debe a Stont en 1918.

Ambos tipos de tumores comparten la translocación génica t(11;22) (q24;q12) o variantes de ésta mucho menos frecuentes (26,27).

Es el segundo tumor óseo más frecuente en los niños y adolescentes después del osteosarcoma, siendo su máxima incidencia en la primera y segunda década de la vida.

Es un tumor más frecuente en la raza blanca.

No se ha demostrado aumento de la incidencia tras la radioterapia (28). Tampoco se ha asociado a síndromes familiares de cáncer ni a transmisión genética.

Se trata de tumores de célula redonda-pequeña como el rhabdomyosarcoma, el neuroblastoma y los linfomas linfocíticos.

HISTORIA NATURAL

La clínica de inicio es de dolor y tumefacción local. A diferencia del osteosarcoma puede existir afectación del estado general con fiebre y pérdida de peso (en estos casos hay que realizar diagnóstico diferencial con la osteomielitis). Se pueden localizar en huesos largos y en huesos planos. Los lugares más frecuentes son el fémur y la pelvis. En muchos casos, sobre todo en los de asiento pélvico, hay retrasos importantes en el diagnóstico ya que la tumoración no es visible hasta que no crece de forma importante.

El pulmón, la cortical ósea y la médula ósea son los lugares más frecuentes de metastatización.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación es la misma que para los sarcomas (AJC). En la práctica nos interesa saber si la enfermedad es de bajo o alto riesgo o si es metastásica.

Es importante conocer los factores pronósticos:

—Presencia de metástasis. Es el factor más negativo.

—Localización pélvica. Importante por su diagnóstico tardío y su difícil resección radical.

—LDH elevada, supone mayor carga tumoral.

—La respuesta a la quimioterapia, como en el osteosarcoma se correlaciona con la supervivencia (29). La terapia citostática y con radioterapia combinada ha modificado la historia natural de esta enfermedad, que era casi siempre mortal, en el pasado. Supervivencias libres de enfermedad a largo plazo superiores al 50%, son comunes (30).

OTROS TUMORES ÓSEOS

OSTEOCONDROMA

El tumor benigno cartilaginoso más frecuente. 1-2% pueden malignizar.

ENCONDROMA

Se trata de una enfermedad benigna de distribución central, que maligniza en un porcentaje similar al osteocondroma.

TUMORES OSTEOGÉNICOS

Son tumores benignos que producen sustancia osteoide. Representan el 19% de todas las lesiones óseas. El osteoma osteoide nunca se maligniza. El osteoblastoma en cambio, puede malignizar después de múltiples recidivas locales.

CONDROSARCOMA

De aparición en la edad adulta es el segundo sarcoma óseo más frecuente.

Un 10% es secundario a otras lesiones: encondromas, osteocondromas, enfermedad de Ollier, síndrome de Mafuci.

Su presentación es más frecuente en los huesos de las cinturas pelviana y escapular y metastatizan más tardíamente a distancia porque suelen ser de bajo grado; el lugar de preferencia es el pulmón. Un 10% son de alto grado, es la variante mesenquimal del tumor.

Se trata de una enfermedad quimiorresistente.

FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO

Es un tumor relativamente frecuente. Aparece también en la edad media de la vida, afectando especialmente a los huesos largos (metáfisis próximas a la rodilla) y ocasionalmente en los huesos de la cabeza y el cuello. Es frecuente los antecedentes previos de displasia ósea, enfermedad de Paget ósea o irradiación previa.

Son de alto grado y su pronóstico viene condicionado por la rápida diseminación pulmonar o linfática.

Tras la utilización de la quimioterapia neoadyuvante la supervivencia libre de enfermedad se ha incrementado de forma considerable (31).

FIBROSARCOMA

Se parece mucho al histiocitoma, en muchas ocasiones se han considerado la misma entidad. Afecta también a la edad adulta, a los huesos largos y con patología previa (Paget, osteomielitis, RT previa...).

Son mucho menos frecuentes y además suelen ser quimiorresistentes.

TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES

Se trata de tumores benignos pero que tienen una elevada tendencia a la recidiva local y a la transformación maligna. Son más frecuentes en mujeres y en los huesos largos. Se controlan con tratamiento local (cirugía y RT).

CORDOMA

Es un tumor infrecuente de la columna vertebral que se origina a partir de restos de la notocorda. Se localiza en el 50% de los casos en el coxis y en segundo lugar en la base del cráneo. La histología es muy característica. Se trata de un tumor agresivo localmente cuya supervivencia a los 5 años ha mejorado en los últimos años con tratamiento quirúrgico y radioterápico.

LINFOMAS ÓSEOS

Son poco frecuentes y en general, son un signo más de la enfermedad de los linfomas en estadio IV. Ocasionalmente son únicos, localizados, y curables (32).

BIBLIOGRAFÍA

- Huvos AG. Bone Tumors, Diagnosis, Treatment and Prognosis. 2nd Ed WB Saunders, Philadelphia 1991; 85-155.
- Malawer M, Link M, Donaldson S. Sarcomas of bone. Cancer. Principles and Practice of oncology. Devita V, Ed. Lippincott 1989; 2: 1418-68.
- Francis KC, Kohn H, Malawer MM. Osteogenic sarcoma. J Bone Joint Surg (Am) 1976; S5: 7S4.
- Jaffe N, Spears R, Eftekhari F, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma. Impacto of chemotherapy on primary tumor and survival. Cancer 1987; 59: 701-709.
- Rosen G, Nirenberg A. Chemotherapy for osteogenic sarcoma: An investigative method, not a recipe. Cancer Treat Rep. September 1982; 66: 9.
- Bleyer WA, Haas JE, Feigl P, et al. Improved three-years disease-free survival in osteogenic sarcoma. J Bone Joint Surg 1982; 64-B: 2.
- S. Villa I, Sierrasesumaga L. Osteosarcoma. oncología Pediátrica. Ed Roche 1986; 3S1-377.
- Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary Osteogenic Sarcoma: Eighth Year Experience With Adjuvant Chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 1983; 106 (suppl): 55-67.
- Taylor WF, Ivins JC, Dahlin DC, et al. Trends and Variability in Survival From Osteosarcoma. Mayo Clin Proc 1978; 53: 695-700.
- Edmonson JH, Green SJ, Ivins JC, et al. A Controlled Pilot Study of High-Dose Methotrexate as Postsurgical Adjuvant Treatment for Primary Osteosarcoma. J. Clin Oncol 1984; 2: 152-156.
- Link MP, Goordin AM, Miser AW, et al. The Impact of Adjuvant Chemotherapy on Relapse-Free Survival in Patients With Osteosarcoma of the Extremity. N Eng J Med 1986; 314: 1600-1606.
- Eiber F, Guiliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma: a Randomized Prospective Trial. J Clin Oncol 1987; 5: 21-26.
- Ahuja SC, Villacin AB, Smith J, et al. Juxtacortical (parosteal) osteogenic sarcoma. J Bone Joint Surg (Am) 1977; S9: 632-617.

14. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin orthop* 1980; 153: 106-120.
15. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A System for the Surgical Staging of Musculo-skeletal Sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153:106-120.
16. Tres Sanchez A. Historia natural y estadiaje de los tumores óseos. *Revisiones en cancer* 1992; 6-1: 20-22.
17. Lopez Pousa A, Majo J, Martin J. Sarcomas óseos y neuroectodérmicos del adulto. *Oncología médica*. 1999; 2-14: 1066.
18. Bacci G, Picci P, Calderoni P, et al. Full-body Tomograms and Bone Scanning in the Initial Work-up of Patients With Osteogenic Sarcoma. A Review of 126 Cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 967-971.
19. Ramanna L, Waxman A, Binney G. Thallium-210 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with gallium-67 and technetium-MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. *Radiology* 1990; 175: 791-796.
20. Kimo C, Stinemd, Marilyn J, et al. Systemic Doxorubicin and intraarterial Cisplatin preoperative chemotherapy plus postoperative adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma. *Cancer* 1989; 63: 848-953.
21. Gerald M, Nirenberg R, Nirenberg A. Chemotherapy for primary osteogenic sarcoma: Ten year evolution, and current status of preoperative chemotherapy. *Adjuvant Therapy of Cancer IV*, ed. Grune and Stratton, 1984; 593-600.
22. Jaffe N, Knapp J, Chuang V, et al. osteosarcoma: Intraarterial treatment of primary tumor with Cis-Diamine-Dichloroplatinum II. *Angiographic, Pathologic and Pharmacologic Studies*. *Cancer* 1983; 51: 402-407.
23. Benjamin R, Chawla S, Murray JA, et al. Preoperative chemotherapy for osteosarcoma: A treatment approach facilitating limb salvage with major prognostic implications. *Adjuvant Therapy of Cancer IV*, ed Grune and Stratton 601-610.
24. Saeter G, Alvegard T, Elomaa I, et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 Protocol. with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group Study. *J Clin oncol*. October 1991; 9- 10: 1776-1775.
25. Rosen G. Zurich experience in osteogenic sarcoma: State of the art-past, present or future?
26. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T: Chromosome translocation in peripheral neurpithelioma. *N Engl J Med* 1984; 311: 584-585.
27. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP. Chromosome translocation in Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 1983, 309: 497-498.
28. Tucker MA, D'Angio GC, Boice JD. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317: 588.
29. Picci P, Böhlting T, Bacci G. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1553-1559.
30. Grier H. Ewings sarcoma of bone. *Current oncology* 1990; 2: 491-494. *Ann oncol* 1991; 2: 456-459.
31. España P, Provencio M. Sarcomas óseos. *Oncología clínica* 1998; 45: 472.
32. Albareda J, Soria J, Castiella T, Tres A, et al. Linfoma histiocítico primario óseo. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev orthop Traum* 1986; 30 IB: 447-456.

Tumores óseos malignos: semiología y métodos de imagen

A. MARTÍN PEINADOR, M. JORQUERA MOYA

Servicio de Radiología. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

De las técnicas empleadas en el diagnóstico por imagen para la evaluación de las lesiones óseas, la radiología convencional continúa teniendo una importancia fundamental en el análisis de los tumores óseos. Las características morfológicas de estas lesiones proporcionan información muy precisa respecto al comportamiento agresivo o no de ellas. Cuando las características radiológicas se combinan con la información relacionada con la localización, edad, y la distribución en el esqueleto permiten realizar un diagnóstico probable y en algunas ocasiones se puede emitir un diagnóstico etiológico preciso. Los conceptos de benignidad y malignidad implican entidades separadas, no obstante existen tumores, fundamentalmente los de estirpe cartilaginosa, que pueden presentar secuencias continuadas de benignidad, agresividad local y franca malignidad.

La Resonancia Magnética, debido a su gran resolución de contraste, es muy útil en el estadiaje de los tumores óseos, delimitando la extensión del tumor a las partes blandas, la afectación de la cavidad medular y la relación del tumor con las estructuras neurovasculares. La RM es útil en la valoración de la respuesta a la quimioterapia preoperatoria y en la evaluación de recidiva tumoral. Aunque las metástasis óseas se detectan eficazmente con estudios isotópicos, la RM está indicada cuando los resultados de la gammagrafía no son concluyentes y cuando las metástasis que afectan a la columna producen compromiso medular. La tomografía axial computarizada ha dejado de utilizarse como método para el estadiaje de un tumor óseo, sin embargo es de gran ayuda como método complementario para evaluar cambios destructivos óseos muy sutiles sobre todo en la cortical, las calcificaciones intratumorales y como guía en las biopsias percutáneas.

LOCALIZACIÓN DE LOS TUMORES ÓSEOS

La mayor parte de los tumores metastáticos tienen preferencia por los huesos de médula roja: costillas, pelvis, metafisis proximales de fémur y húmero, vértebras y cráneo. En cambio la mayoría de los tumores primarios óseos aparecen en extremidades y pelvis (1-3). Es importante realizar estudio con isótopos para identificar si la lesión es monostótica o poliostótica (1). Existen múltiples tumores óseos que pueden ser identificados con cierta precisión dependiendo de su situación anatómica. Los encondromas raramente se encuentran en el esqueleto axial, sin embargo los plasmocitomas y las metástasis muestran predilección por columna, pelvis y cráneo.

En el plano axial las lesiones que se localizan en un hueso tubular largo pueden ser centrales, excéntricas, corticales, yuxtacorticales o en los tejidos blandos. Las lesiones yuxtacorticales pueden derivar de la capa profunda del periostio (lesiones periósticas) o derivar de la capa externa del periostio (lesiones paraostales) (2).

En el plano longitudinal las lesiones óseas solitarias en un hueso tubular largo se pueden localizar en la epífisis, metafisis o diáfisis. Las lesiones epifisarias en el adulto son el condrosarcoma de células claras, algunas metástasis, lipomas y gangliones intraóseos. En los niños el condroblastoma y la osteomielitis. El tumor de células gigantes tiene un origen metafisario en niños y en adultos puede extenderse hasta la epífisis. Los tumores epifisarios agresivos pueden presentar extensión transarticular. La mayoría de los tumores óseos malignos son metafisarios, la única excepción es el sarcoma de Ewing que suele tener una localización diafisaria (2). Si consideramos una lesión lítica central en un adulto la posibilidad diagnóstica más frecuente es que se trate de un mieloma o metástasis, mientras que si es periférica y cortical es muy posible que sea metastática.

En un adolescente una lesión lítica excéntrica, expansiva y diafisaria es muy probable que sea un quiste óseo aneurismático, mientras que si la lesión presenta destrucción cortical será probablemente un sarcoma de Ewing (1). Algunos tumores tienen predilección por ciertos huesos, los adamantinomas se encuentran casi exclusivamente en la tibia, los cordomas en el clivus y en el sacro, los hemangiomas son frecuentes en la columna, y los encondromas en los huesos tubulares cortos de las manos, los pies y en la porción distal del fémur. En el esternón todos los tumores suelen ser malignos independientemente de la edad (1).

SEMILOGÍA DE LAS LESIONES ÓSEAS

Patrón de destrucción ósea

Aunque la radiología convencional (RxC) es muy sensible para detectar lesiones óseas es menos sensible para detectar pequeñas zonas de destrucción ósea si el foco está en el hueso esponjoso, identificándose mejor las lesiones destructivas corticales (1,2,4).

Hay tres patrones de destrucción ósea.

Destrucción ósea geográfica (Tipo I)

A su vez se subdivide en tres grupos:

Ia) Destrucción geográfica con borde escleroso. En general representa lesiones benignas con crecimiento lento. Las lesiones más representativas son los quistes óseos solitarios, el fibroma condromixóide, el encondroma, el condroblastoma, la displasia fibrosa y el absceso de Brodie (1,5).

Ib) Destrucción geográfica sin borde escleroso o lesión expansiva de más de un cm. Son lesiones más agresivas y en este grupo están los fibromas condromixóides, tumores de células gigantes (Fig. 1) y algunos condrosarcomas y mielomas (1,5,6).

Ic) Destrucción geográfica con ruptura cortical total. A este grupo corresponden lesiones más agresivas como fibrosarcomas, cordomas, los fibromas condromixóides y algunas lesiones metastásicas.

Destrucción geográfica combinada con una lesión apolillada o permeativa (Tipo II)

La destrucción apolillada se caracteriza por presentar múltiples lesiones líticas diseminadas de pequeño tamaño que pueden coalescer y afectar tanto a la cortical como a la medular. Son ligeramente ovaladas y se sitúan de manera que el eje mayor de la lesión es paralelo al eje de la diáfisis del hueso. El patrón permeativo está formado por lesiones líticas de pequeño tamaño confluentes, de forma que la zona de destrucción se une imperceptiblemente con el hueso sano. A este tipo de destrucción pertenecen casi todos los tumores malignos (Fig. 2).



Fig. 1. Lesión lítica, expansiva, bien delimitada, situada en región metafisoepifisaria femoral distal, que presenta patrón trabecular fino. Diagnóstico: tumor de células gigantes.



Fig. 2. Lesión lítica combinada con lesión apolillada, de bordes mal definidos situada en la diáfisis tibial. Diagnóstico: metástasis de carcinoma renal.

Destrucción apolillada o permeativa pura (Tipo III)

A este tipo pertenecen también los tumores malignos y en ocasiones pueden verse estos patrones de destrucción en las osteomielitis (Fig. 3).

Hudson (7) propuso un estadiaje simplificado de las lesiones óseas que es el siguiente:



Fig. 3. Lesión permeativa pura, la zona de destrucción se imperceptiblemente con el hueso sano. La lesión es metafisodifisaria, no tiene bordes definidos y además existe una fractura patológica subcapital. Diagnóstico: sarcoma de Ewing.

—Lesiones de bajo grado: son poco agresivas y presentan patrones Ia.

—Lesiones de grado medio: son moderadamente agresivas y corresponden a lesiones Ib y Ic.

—Lesiones de alto grado: muy agresivas y corresponden al tipo II y III.

Los patrones de destrucción ósea definen el borde de la lesión. La zona de transición resulta del equilibrio entre la capacidad del tumor para destruir hueso y la capacidad del hueso para defenderse. Los márgenes mal definidos corresponden a zonas de transición anchas, y los márgenes bien definidos a zonas de transición estrechas y esto refleja la capacidad de crecimiento de un tumor (1-3).

Edad

Determinados tumores ocurren preferentemente en ciertas edades. En la primera década los tumores más frecuentes son el sarcoma de Ewing y las metástasis de neuroblastoma. En la segunda década son frecuentes el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing. En la tercera y cuarta décadas predominan los linfomas, fibrosarcomas, osteosarcomas yuxtacorticales y tumores de células gigantes.

Desde la quinta década a la octava década podemos encontrar metástasis, mieloma, condrosarcomas y existe un pico de incidencia en estas décadas para los osteosarcomas que se desarrollan sobre una lesión ósea preexistente como es la enfermedad de Paget.

Trabeculación

Se pueden identificar trabéculas dentro o alrededor de la lesión. En ocasiones éstas reflejan las trabéculas residuales que han sido desplazadas por el tumor, sin embargo también pueden representar formación ósea en respuesta al tumor. El aspecto de las trabéculas pueden darnos información acerca del tumor, los tumores de células gigantes presentan trabéculas finas, sin embargo el fibroma condromixoide presenta trabéculas gruesas y escasas y el hemangioma trabéculas homogéneas (1,2).

Expansión

La cortical ósea puede servir como una barrera al tumor, sin embargo el tumor puede erosionar y romper la cortical. Las lesiones medulares poco agresivas pueden erosionar la superficie endostal del hueso produciendo un aspecto festoneado. Cuando la erosión endostal se asocia a crecimiento óseo perióstico se puede crear un aspecto expansivo. Sin embargo, las lesiones óseas agresivas pueden romper la cortical en una o varias zonas. Cuando el tumor alcanza el borde externo de la cortical, la membrana perióstica se eleva y aparece una reacción perióstica. Son tumores expansivos el fibroma condromixoide, el tumor de células gigantes, los quistes óseos aneurismáticos, el plasmocitoma y algunas metástasis fundamentalmente del hipernefoma (1,2).

Reacción perióstica

Es una formación de hueso nuevo en la superficie ósea y constituye una medida biológica de la intensidad, agresividad y duración del proceso. Para detectarla radiológicamente es necesario que se mineralice. Hay dos tipos fundamentales: sólida o continua y la interrumpida o compleja.

1. En la reacción perióstica sólida las capas de hueso se van superponiendo al córtex y por lo general indican un proceso lento y benigno. Se subdividen en tres grupos: a) reacción perióstica delgada cuando sólo existe una capa de hueso muy fina, típica del granuloma eosinófilo; b) reacción perióstica ondulante que puede tener un grosor mayor de un cm y se sitúa frecuentemente en el borde cóncavo de los huesos y c) reacción perióstica densa, elíptica que varía entre mms y un cm de espesor y es típica de los osteomas osteoides (1).

2. Las reacciones periósticas interrumpidas son representativas de procesos más agresivos en su mayoría malignos. Se subdividen en varios tipos: a) reacción perióstica lamelar en "hojas de cebolla" con capas múltiples, está producida por planos concéntricos de osificación alrededor del córtex. Suelen observarse en procesos malignos como sarcoma de Ewing y osteosarcoma (Fig. 4); b) reacción perióstica espícula-

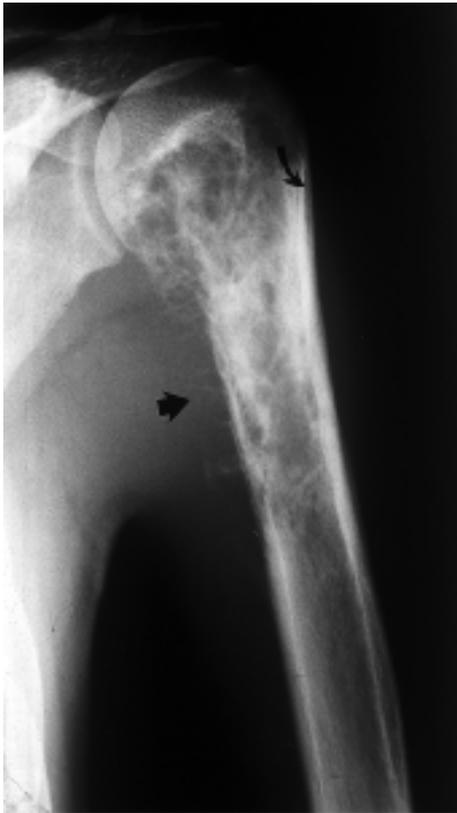


Fig. 4. Lesión permeativa mal delimitada en la zona metafiso diafisaria del húmero. Se observa destrucción cortical y reacción perióstica espiculada en "rayo de sol" (flecha gruesa). La lesión respeta la zona epifisaria. Se observa en el extremo distal de la lesión un área triangular que corresponde a un triángulo de Codman. Es también visible una reacción perióstica en láminas (flecha curva). Diagnóstico: sarcoma de Ewing.

da en "cabello erizado" formada por espículas cortas perpendiculares al córtex. Suele observarse en algunos procesos benignos pero es más frecuente en el sarcoma de Ewing; c) reacción perióstica compleja en "rayo de sol" aparecen espículas irregulares en todas las direcciones siendo un signo muy sugerente de proceso maligno y está formada por osteoide neoformado y hueso reactivo. En general se ve en los osteosarcomas y en lesiones metastáticas; d) triángulo de Codman: es un área triangular de hueso visible en la parte más externa de un tumor maligno. Se produce por rotura y elevación del periostio y aunque en general aparece en procesos malignos puede aparecer en algunos procesos benignos, esta zona triangular no debe seleccionarse como sitio de biopsia ya que no contiene células tumorales (1,2).

Contrafuerte

Es un cono de hueso denso en los bordes laterales de las lesiones que crecen lentamente y tienen carácter expansivo. Suele indicar tumores de naturaleza benigna (1,2).

Matriz tumoral

Se define como la sustancia intercelular producida por las células mesenquimales. Los tumores óseos pueden producirla o no y para detectarla radiológicamente es necesario que esté mineralizada. Sólo dos tipos de matriz se identifican radiológicamente, la ósea y la cartilaginosa.

Matriz ósea.- Puede formarse de tres modos: de matriz osteoide, formación neoplásica y por formación endocranal del hueso. La encontramos en el osteosarcoma y radiológicamente se detectan como zonas muy densas de aspecto algodonoso de bordes mal definidos (Fig. 5).

Matriz cartilaginosa.- Radiológicamente se detecta por su apariencia en "anillos o arcos" o como calcificaciones punteadas bien definidas (1,2) (Fig. 6).

Hueso reactivo

Las lesiones óseas de crecimiento lento pueden dar lugar a que se formen trabéculas densas en el borde de la lesión, produciendo un aumento de la densidad llamado hueso reactivo, se puede observar tanto en procesos tumorales como inflamatorios crónicos (1,2).

Masa de partes blandas

Su presencia asociada a una lesión ósea supone una rotura cortical. Es difícil detectarla con radiología convencional detectándose por Resonancia Magnética (RM) o Tomografía axial computerizada (TC) aparecen frecuentemente en procesos malignos (1,2).



Fig. 5. Lesión osteoblástica que afecta a la región epifisaria, metafisaria y diafisaria proximal de la tibia. Se observa una reacción perióstica compleja en "rayos de sol" con espículas irregulares (flechas finas). Diagnóstico: osteosarcoma.



Fig. 6. Lesión con calcificaciones de tipo condroide que afecta al techo acetabular y a la rama pubiana superior. La lesión presenta un crecimiento excéntrico hacia la pelvis. Diagnóstico: condrosarcoma de bajo grado.

SISTEMA DE ESTADIAJE DE LOS TUMORES MUSCULOESQUELÉTICOS

El sistema propuesto por Enneking y cols. (8) es el que ha adoptado la Sociedad de Tumores Musculo-esqueléticos. El sistema se basa en la evaluación del grado quirúrgico (G), extensión local (T) y presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). Este sistema sólo establece tumores derivados del tejido mesenquimal conectivo y excluye las derivadas de la médula ósea o el sistema reticuloendotelial.

El grado de una lesión es una evaluación de su actividad biológica. Refleja la síntesis de las características histológicas, radiológicas y clínicas de la lesión. Los tumores benignos se clasifican como G0. Los tumores malignos se dividen en grado I (G1) correspondiendo a los de bajo y grado 2 (G2) que incluyen los de alto grado. Están determinados por el comportamiento biológico y pueden no corresponderse con el aspecto histológico del tumor. La apariencia del tumor en RM en algunos casos puede ser tan importante como la histología para determinar el grado tumoral. El grado quirúrgico se usa para determinar los márgenes tumorales apropiados.

La extensión local o sitio quirúrgico (T) se usa para delimitar la extensión anatómica. El factor principal en la determinación del procedimiento quirúrgico más adecuado es si el tumor está limitado a un compartimento anatómico o invade fascias y otros espacios. El sitio quirúrgico se subdivide en dos estadios: a) intracompartimental y b) extracompartimental. Los compartimentos están definidos por barreras anatómicas como el hueso cortical, el cartílago articular, la cápsula articular, las fascias y los tendones. Las lesiones T0 están confinadas a su cápsula y no se extienden más allá de los márgenes del compartimento de origen. Las lesiones T1 tienen extensión extracapsular dentro de la zona reactiva que rodea la lesión, pero tanto la lesión como la zona reactiva están confinadas dentro de un compartimento. Las

lesiones T2 se extienden sobrepasando las barreras compartimentales. La zona reactiva de edema alrededor del tumor normalmente contiene micronódulos satélites y debe considerarse parte de la lesión.

La presencia (M1) o ausencia (M0) de metástasis regionales o a distancia es el tercer principal factor para determinar el estadiaje quirúrgico.

El propósito último del estadiaje es determinar los márgenes quirúrgicos. El margen intracapsular se reserva para las lesiones benignas como el tumor de células gigantes en el que el tratamiento suele ser el curetaje. El borde marginal se realiza cuando el tumor se extirpa en bloque pero queda la pseudocápsula o la zona reactiva alrededor de la lesión. Este procedimiento deja en muchos casos enfermedad microscópica que crece en la mayoría de los pacientes. El margen amplio significa que se reseca en bloque el tumor y la pseudocápsula o la zona reactiva junto con parte de tejido no afectado. Normalmente es el empleado en lesiones de estadio I. El margen radical incluye el contenido de todo el compartimento conteniendo la lesión y se reserva para las lesiones de estadio II. La amputación puede ser necesaria para un margen radical en las lesiones de estadio IIB. La quimioterapia preoperatoria o la radioterapia pueden reducir el margen radical. Una lesión que requiere un margen radical puede reducirse a un margen amplio después de la quimioterapia o radioterapia preoperatorias.

Estadio IA =	G ₁	T ₁	M ₀
Estadio IB =	G ₁	T ₂	M ₀
Estadio IIA =	G ₂	T ₁	M ₀
Estadio IIB =	G ₂	T ₂	M ₀
Estadio IIIA =	G ₁ , G ₂	T ₁	M ₁
Estadio IIIB =	G ₁ , G ₂	T ₂	M ₁

IMPORTANCIA DE LOS MÉTODOS DE IMAGEN ACTUALES EN EL ESTUDIO DE LOS TUMORES ÓSEOS

MÉTODOS DE IMAGEN

La radiología convencional (RxC) continúa siendo la modalidad básica, para la evaluación inicial de los pacientes con enfermedad maligna ósea. Tiene la mejor resolución espacial de manera que la reacción perióstica, la formación de hueso tumoral y la destrucción cortical se detectan más fácilmente que con cualquier otro método y en ocasiones mediante la RxC se puede sugerir el tipo histológico del tumor.

La Tomografía Computerizada (TC) constituyó un gran avance en el diagnóstico por imagen, valora correctamente la lesión, su extensión y la respuesta al tratamiento. Además evalúa las masas de partes blandas, tanto si son masas extraóseas de un tumor primario de hueso o un tumor primario de partes blandas. La TC tiene una buena resolución espacial permitiendo detectar la extensión del tumor a los tejidos blandos y las áreas de calcificación a veces no visibles en la

RxC.

Los equipos actuales (TC helicoidal) obtienen imágenes de alta calidad y excelente resolución espacial con capacidad de reconstrucción tridimensional. Una de las grandes ventajas es que permite obtener simultáneamente imágenes del esqueleto y de las partes blandas con gran detalle. La contribución de la TC en la evaluación de los tumores musculoesqueléticos puede agruparse en varias categorías.

1. La presencia de patología ósea o de partes blandas puede ser sospechada, pero no demostrada por las técnicas convencionales y ello suele ser debido al pequeño tamaño de la lesión, a cambios destructivos óseos sutiles no bien visibles en la RxC o que la lesión ósea está localizada en un lugar anatómico complejo (pelvis, columna, pared costal), siendo en estos casos muy útil la TC para demostrar la enfermedad (Figs. 7 A y B). Los patrones radiológicos diagnósticos de las imágenes por TC son similares a la RxC. La destrucción cortical y la masa de partes blandas se detectan correctamente por TC. El crecimiento de una lesión hacia las partes blandas en todas las direcciones es característico de los tumores agresivos como osteosarcoma y sarcoma de Ewing (1).

2. Extensión de la enfermedad. La determinación de la extensión de la enfermedad ha sido el aspecto más significativo de la TC en la evaluación de tumores musculoesqueléticos. La determinación de la extensión de la enfermedad es esencial para un tratamiento correcto, ya que no se tratan de la misma manera lesiones óseas benignas de gran tamaño que las de pequeño tamaño, así como en las lesiones malignas de tamaño pequeño se pueden tratar de una forma más conservadora que las de gran tamaño. La TC puede demostrar la presencia de tumor en el interior y exterior de la cavidad medular. La cavidad medular de los huesos largos presenta normalmente una densidad negativa debida al componente graso de la misma. Cuando existe invasión intramedular (metástasis salteadas o "skip metástasis") aumentan los valores de atenuación de la cavidad medular en comparación con el miembro sano contralateral. No obstante la extensión del tumor óseo por TC ha sido superada por la Resonancia Magnética.

3. Biopsia percutánea. La TC se utiliza también para

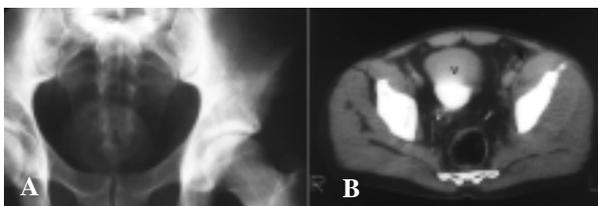


Fig. 7. A. En la RxC de pelvis se observa un ligero aumento de la densidad ósea en la región acetabular izquierda. B. En la TC se observa un aumento de partes blandas que crece de forma concéntrica con respecto al acetábulo izquierdo (flecha) con esclerosis y pequeña zona de fragmentación en el acetábulo (V= vejiga). Diagnóstico: Linfoma no Hodgkin.

dirigir las porciones percutáneas en lesiones profundas para evitar que se produzca daño a estructuras vasculares o a órganos (Figs. 8 A y B).

4. Guía para tratamiento radioterápico. Finalmente la TC es muy útil en el análisis planigráfico de una lesión permitiendo determinar los portes de radiación más adecuados, así como un mapa de toda la lesión, permitiendo calcular el volumen de la misma.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La Resonancia Magnética (RM) constituye el más reciente e importante avance en el diagnóstico por imagen. Las principales ventajas de la RM son su capacidad multiplanar, la ausencia de radiación ionizante y la gran resolución de contraste. Comparada con otras técnicas aumenta la detección y delimitación de los tumores tanto óseos como de tejidos blandos y en algunos casos permite caracterizarlos siendo la técnica fundamental para el estadiaje local.

La RM permite demostrar la invasión de estructuras vasculares dependiendo de la secuencia de pulso utilizada y de la velocidad de flujo, los vasos sanguíneos pueden mostrar alta o baja intensidad de señal o una imagen en diana permitiendo diferenciarlos del resto de estructuras. En la RM el hueso no produce señal de resonancia, los tendones y ligamentos producen una señal muy baja y aparecen de color negro en las imágenes. La grasa tiene una gran intensidad de señal y aparece blanca y los músculos presentan intensidad de señal intermedia y aparecen de color gris. La imagen de RM es dependiente de la densidad protónica y los tejidos se caracterizan por los tiempos T_1 y T_2 . Las secuencias potenciadas en T_1 permiten discriminar entre tejido tumoral y médula ósea normal, valorar la infiltración de los planos grasos y permiten delimitar anatómicamente los planos musculares. Las imágenes potenciadas en T_2 muestran mejor la masa de partes blandas, la afectación cortical y la existencia de reacción perióstica.

Son especialmente útiles las técnicas de supresión grasa con tiempos de inversión corto (STIR) y las

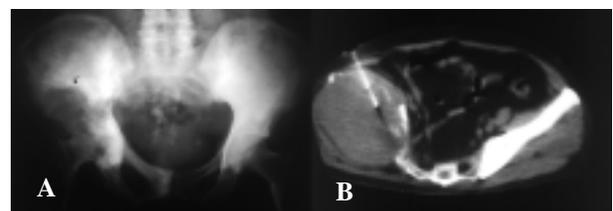


Fig. 8. A. Se observa una lesión ósea lítica (flecha) supracetabular derecha en el seno de una lesión esclerótica que ocupa la hemipelvis derecha con engrosamiento de la cortical en un paciente con enfermedad de Paget conocida. B. En la TC es visible una masa de partes blandas que crece concéntricamente con respecto al acetábulo con destrucción ósea de la zona supraacetabular de la pala iliaca derecha. Es visible una aguja percutánea en el seno de la lesión. Diagnóstico: osteosarcoma de alto grado sobre enfermedad de Paget.

secuencias rápidas “Fast Spin Echo” (FSE) con supresión de la grasa ya que ofrecen un excelente contraste entre el tumor y el resto del hueso y los tejidos blandos lo que aumenta la sensibilidad en la detección y delimitación del tumor, sobre todo de las lesiones pequeñas. Deben obtenerse imágenes en el plano axial en T₁ y T₂ y complementarse al menos con otro plano (sagital o coronal).

El valor de la RM reside en su capacidad de superar a la TC en la resolución de contraste lo que permite una diferenciación entre los diferentes tejidos, en su capacidad multiplanar, en la ausencia de artefactos de “endurecimiento del haz” de la cortical ósea y en su mejor caracterización tisular debido a la diferente intensidad de señal obtenida con diferentes secuencias. La RM es también superior a la TC en el estadiaje tumoral ya que determina la extensión intramedular, extraósea y la relación del tumor con las estructuras neurovasculares y finalmente es también superior a la TC en la evaluación de las recidivas tumorales (9-12).

RM-DINÁMICA

Las secuencias dinámicas se realizan antes e inmediatamente después de la introducción del contraste intravenoso, obteniéndose imágenes seriadas en el tiempo. Analizando las curvas de intensidad de señal y tiempo en áreas seleccionadas de la imagen, se ha tratado de predecir la naturaleza benigna o maligna de un tumor (13,14). Las lesiones malignas presentan un realce significativo, rápido y progresivo, no obstante los tumores benignos altamente vascularizados pueden presentar un realce similar en el tiempo a los tumores malignos, por lo que continúa siendo necesaria la realización de biopsia para determinar la naturaleza de la lesión (9).

Los criterios de RM en la evaluación de las lesiones óseas son los mismos que los utilizados en TC o RxC.

Los tumores malignos suelen presentar bordes mal definidos y tienden a infiltrar los tejidos adyacentes. La RM detecta la presencia de calcificaciones intratumorales, sin embargo el tipo de calcificaciones se detecta mejor por TC y RxC (9,12). En algunos tumores como los de estirpe cartilaginosa la RM muestra un patrón característico que permite realizar un diagnóstico de aproximación.

ESTADIAJE TUMORAL MEDIANTE RM

La contribución más importante de la RM en la evaluación de los tumores musculoesqueléticos es la información que aporta para el estadiaje de los mismos. Actualmente los tratamientos van encaminados a evitar la amputación y consisten en una combinación de cirugía, quimioterapia y agentes inmunoactivos o radioterapia. El gran contraste de los tejidos blandos y de la médula ósea en RM hacen que esta técnica sea el método de imagen de elección para el estadiaje de los tumores musculoesqueléticos (15-20) (Figs. 9 A,B,C y D).

La RM permite determinar la extensión intramedular de un tumor óseo primario con mayor exactitud que la TC. Mediante la RM se puede detectar la rotura cortical, el grado de extensión del tumor en la cavidad medular delimitando si tiene extensión hacia la zona epifisaria. La RM demuestra la inflamación perióstica antes de que aparezca la calcificación u osificación necesaria para detectarla por RxC o TC (9,21). La RM es muy precisa para detectar afectación epifisaria y trasarticular. Los signos de afectación articular incluyen: a) invasión de la cápsula articular, b) invasión tumoral de la sinovial y c) destrucción de la cortical articular, del cartílago articular y de las estructuras ligamentosas (9,22).

La RM detecta la extensión extraósea observándose la masa de partes blandas mejor que la TC con contraste intravenoso (9,12,16). Las imágenes de RM ofrecen

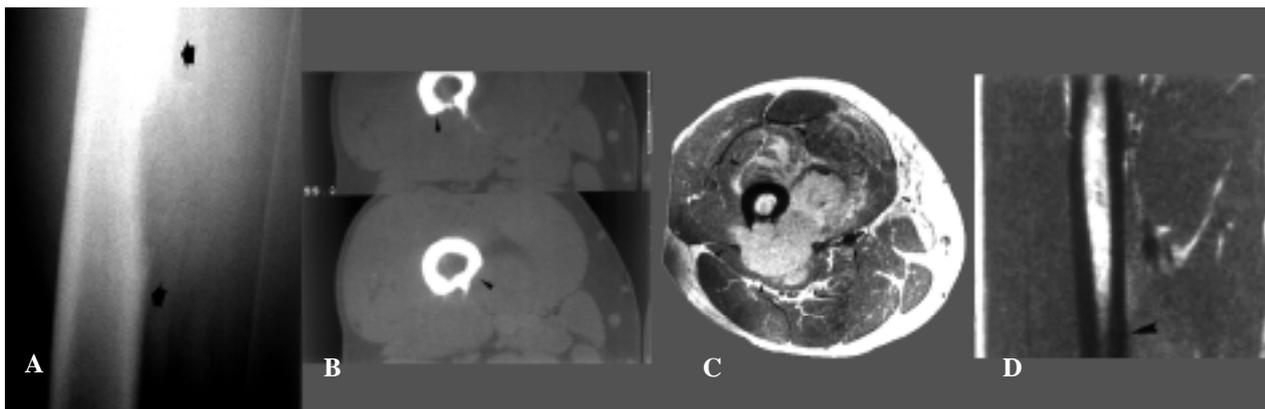


Fig. 9. A. Lesión permeativa mal definida con la diáfisis femoral con destrucción cortical. Diagnóstico: sarcoma de Ewing. B. La TC muestra la destrucción cortical de la cara posterior de la diáfisis femoral (flechas) con aumento de partes blandas mal definidas. C. Resonancia Magnética; secuencia: densidad protónica, donde se observa la destrucción cortical del fémur, la masa de partes blandas (cabezas de flecha) infiltrando el semimembranoso, el vasto intermedio y vasto medial. El pedículo vascular femoral está respetado no observándose infiltración tumoral (flecha larga). D. RM en plano coronal, imagen potenciada en T₁, se demuestra el tumor, la destrucción cortical (cabezas de flechas) y la afectación de la cavidad medular. El resto de la cavidad medular es normal. El pedículo vascular aparece ligeramente desplazado por la masa, pero no infiltrado.

mayor contraste entre el tejido tumoral y los tejidos adyacentes normales como la grasa o el músculo. La RM es superior a la TC en demostrar la relación entre el tumor y las estructuras neurovasculares sin necesidad de utilizar contraste intravenoso. La diferenciación entre infiltración tumoral y grasa normal alrededor del paquete vascular se realiza en las secuencias T1 basales y T1 con contraste y saturación grasa (9-11,18,23).

TUMOR VIABLE Y EDEMA PERINEOPLÁSICO

En ocasiones es difícil diferenciar por RM el tumor viable del edema alrededor de la tumoración (Figs. 10 A y B). En las secuencias habituales spin-eco con contraste ambos presentan realce, no obstante, se están utilizando nuevas técnicas de RM dinámicas para diferenciarlos. Utilizando curvas de intensidad/tiempo se ha podido observar que el edema peritumoral realza menos que el tumor viable o el tejido muscular infiltrado por el tumor. Parece ser que el edema perilesional se correlaciona con la concentración intratumoral de prostaglandinas y que la concentración de prostaglandinas es diferente en los tumores, lo cual explicaría porque algunos tumores óseos benignos presentan importante edema perilesional mientras que otros tumores apenas presentan edema peritumoral (9,25).

DIFERENCIACIÓN POR RM DE TUMOR VIABLE Y DE NECROSIS TUMORAL

La RM es útil en la diferenciación entre tumor viable y la necrosis tumoral. El tumor viable muestra un realce rápido y progresivo tras la inyección de contraste intravenoso, mientras que el tejido necrótico no

realza (9,14,26) (Figs. 11 A,B,C, y D), sin embargo, debido al pequeño tamaño de las moléculas de los agentes de contraste éste puede difundir al tejido necrótico y así enmascarar las áreas de necrosis tumoral. Estudios recientes sugieren que la RM de difusión es una técnica útil para diferenciar tumor viable de necrosis tumoral en el osteosarcoma (9). La RM de difusión es una técnica reciente, no invasiva que no necesita inyectar contraste intravenoso y se basa en que las moléculas que difunden lentamente muestran alta intensidad de señal, mientras que las moléculas que difunden rápidamente muestran baja señal. En la necrosis tumoral hay aumento de la permeabilidad de la membrana capilar y estos cambios a nivel celular producen un aumento de la difusión de las moléculas de agua en el tejido necrótico, por tanto en las imágenes de RM de difusión, el tejido necrótico aparece hipointenso mientras que el tumor viable es hiperintenso. Aunque la experiencia actual con esta técnica de imagen es limitada puede suponer un importante avance en pacientes con tumores musculoesqueléticos que están siendo tratados con radio y quimioterapia (9).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO. VALORACIÓN CON RM

Los signos morfológicos por RM de una buena respuesta a la quimio o radioterapia son: a) la disminución del tamaño del tumor, b) márgenes tumorales mejor definidos, c) disminución del edema peritumoral, d) necrosis intratumoral (9,27). En los osteosarcomas puede existir un aumento de la calcificación en la periferia o en el centro del tumor (28,29). Los tumores óseos malignos suelen presentar un anillo de baja intensidad de señal de tejido conjuntivo, cuando la res-

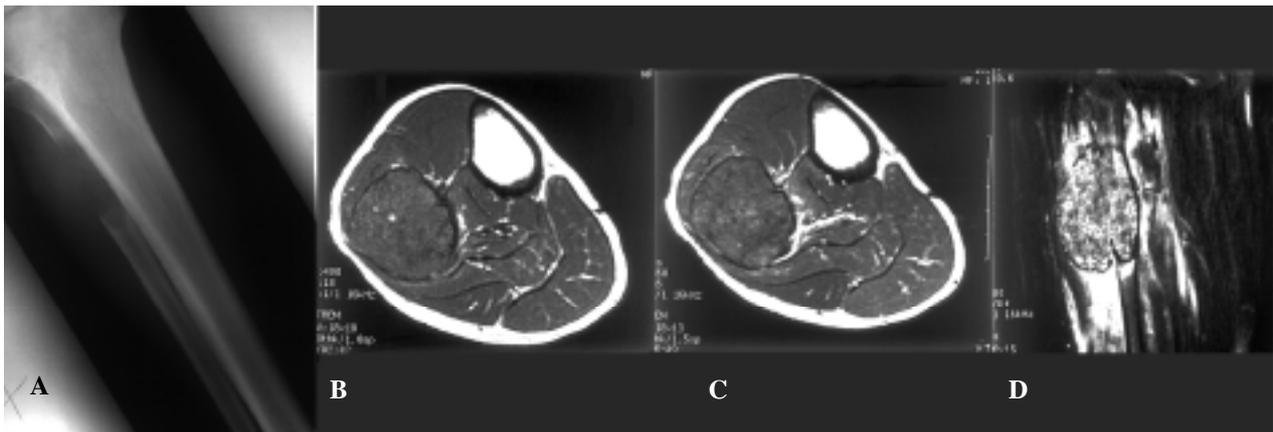


Fig. 10. A. Lesión lítica destructiva en la zona diafisaria proximal del peroné. Rotura cortical y masa de partes blandas. B. RM en plano axial, secuencia potenciada en T1. Se observa la masa tumoral de baja intensidad de señal con destrucción del peroné e integridad del pedículo vascular tibial posterior. C. RM en plano axial. Secuencia potenciada en T1 con contraste intravenoso, donde se observa realce heterogéneo y realce peritumoral. La cápsula hipointensa que rodea la lesión no realza. D. RM de la lesión, secuencia STIR plano coronal. Se observa la masa tumoral excéntrica con destrucción del peroné y una cápsula hipointensa que rodea la tumoración. En las partes blandas musculares y ocupando prácticamente toda la pierna es visible una zona de hiperintensidad de señal que corresponde a edema peritumoral. Diagnóstico: histiocitoma fibroso maligno.

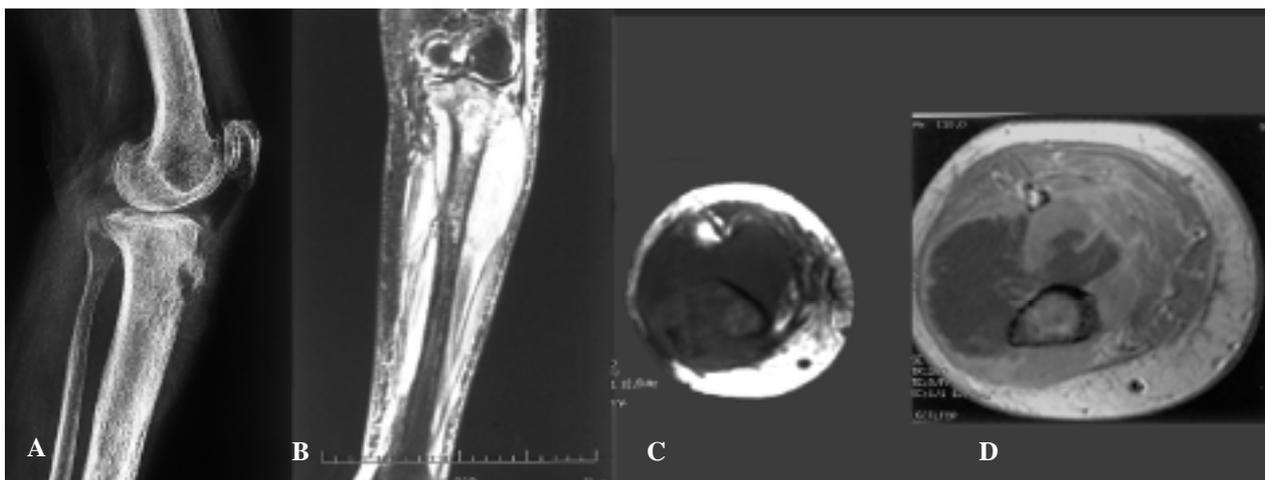


Fig. 11. A. Lesión permeativa que afecta a la tibia con fractura patológica en la tuberosidad tibial. B. RM de la lesión plano sagital, secuencia STIR. Se observa una masa de partes blandas hiperintensa rodeando la tibia y alteración de la intensidad de señal de la médula ósea de la tibia. C. RM, plano axial, secuencia potenciada en T1, donde se observa destrucción ósea de la tibia y una masa de partes blandas de baja intensidad de señal rodeando prácticamente toda la tibia. Hay afectación de la médula ósea. D. RM, plano axial, secuencia potenciada en T1 con contraste, donde se observa realce de la masa de partes blandas por delante de la tibia exceptuando unas zonas centrales sin realce que corresponden a áreas de necrosis intratumorales. Diagnóstico: linfoma no Hodgkin de alto grado.

puesta al tratamiento es buena este anillo hipointenso se hace de mayor grosor (29). Después del tratamiento con quimioterapia la RM puede demostrar necrosis intratumoral, cuando hay menos de un 90% de necrosis intratumoral se considera que el tratamiento no es correcto (9).

La RM-angiografía puede ser útil para planificar la cirugía, y se realiza cuando hay sospecha de afectación vascular. También proporciona información sobre la vascularización de un tumor, cuando la respuesta al tratamiento es buena disminuye la neovascularización tumoral (9).

RM EN LA RECIDIVA TUMORAL

La diferenciación entre recidiva tumoral y los cambios que se observan después de la cirugía o radioterapia constituyen un problema diagnóstico. Los cambios post-radioterapia pueden observarse en RM como lesiones hiperintensas en las secuencias T2, similares a la recidiva tumoral o al tumor residual (30-32). Los seromas post-quirúrgicos, hematomas, necrosis grasa y el material de hemostasia quirúrgico también puede ser hiperintenso en las secuencias T2. Se puede diferenciar mediante el contraste intravenoso la recidiva tumoral de los seromas post-quirúrgicos ya que en la recidiva tumoral existirá realce tras el contraste y en las colecciones postquirúrgicas no (19,30). No obstante, el edema post-quirúrgico, los cambios post-radioterapia y post-quimioterapia, las recidivas tumorales y el tumor residual pueden mostrar realce y son de muy difícil diferenciación en las imágenes de RM post-con-

traste.

La tomografía por emisión de positrones (TEP) puede ser también útil en la detección de recidivas tumorales (9).

RM EN METÁSTASIS ÓSEAS

Aunque la detección de metástasis óseas se realiza con estudios isotópicos, la RM está indicada en aquellos pacientes con estudios isotópicos no concluyentes y en pacientes con sospecha de metástasis vertebrales y extensión epidural. La RM evalúa toda la longitud de la columna y la médula espinal, por lo que ante cualquier lesión ósea vertebral ya sea tumoral, infecciosa o traumática es necesaria la realización de RM de columna y adquiere carácter urgente si existe clínica neurológica de compromiso medular (Figs. 12 A y B).

CONCLUSIONES

1. La radiología convencional continúa siendo la primera técnica en la evaluación de un tumor óseo.
2. La RM es la técnica de elección para el estadiaje de los tumores óseos, para evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia y para descartar recidiva tumoral.
3. La RM es la técnica de elección ante cualquier lesión ósea que afecte a la columna vertebral y sobre todo en los pacientes con clínica neurológica de com-

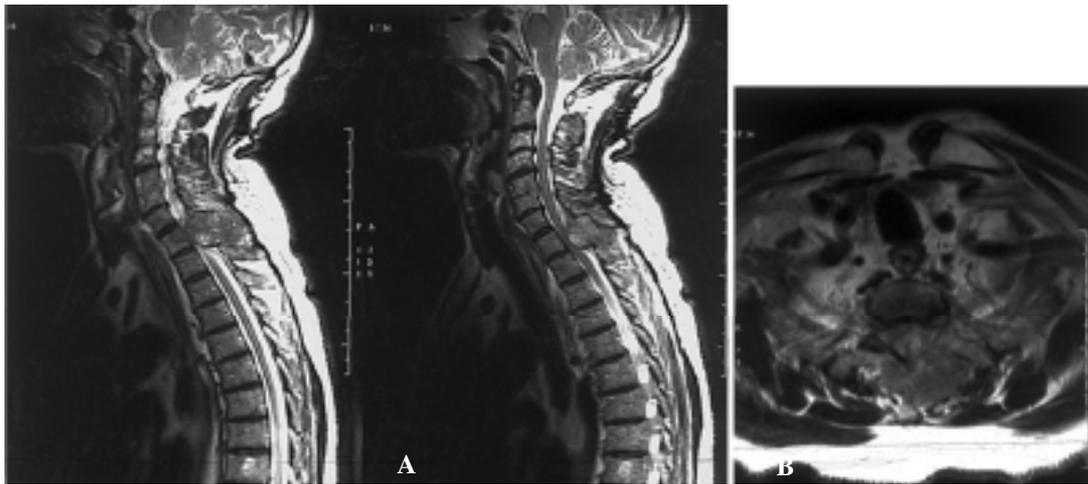


Fig. 12. A. RM de columna. Plano sagital, secuencia potenciada en T2. Se observa una tumoración que afecta al cuerpo y arco posterior de la primera vértebra torácica con masa de partes blandas epidural que comprime la médula espinal. B. RM de columna. Plano axial, secuencia potenciada en T2. Se observa la destrucción del arco posterior de la vértebra con masa de partes blandas que comprime y desplaza anteriormente y hacia la derecha la médula espinal. Diagnóstico: metástasis de carcinoma de colon.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez JR, Simón JMF, Martínez JMF, Latorre FF. Semiología de los tumores óseos malignos. Monogr. Diag Imag 1988; 5: 15-36.
2. Resnik D. Tumores y lesiones pseudotumorales. En : Huesos y articulaciones en imagen. Resnik D. Ed WB. Saunders Company. Philadelphia 1998; 979-990.
3. Jiménez JR, Pedrosa CS. Sistema musculoesquelético: lesión solitaria. En: Diagnóstico por Imagen. Tratado de Radiología Clínica. Pedrosa CS. Ed. Interamericana. Madrid 1986.
4. Schajowicz F. Tumors and tumor-like lesions of bone and joint. New York. Springer Verlag 1981.
5. Lodwick GS, Wilson AS, Farrell C, et al. Determining Growth rates of focal lesions of bone from radiograph. Radiology 1980; 134: 577-583.
6. Lodwick GS, Wilson AS, Farrell C, et al. Estimating rate of growth in bone lesions; observer performance and error. Radiology 1980; 134: 585-590.
7. Hudson TM. Radiologic - Pathologic correlation of musculoskeletal lesions. Baltimore; Williams and Wilkins 1987.
8. Enneking WF, et al. Staging of musculoskeletal neoplasms. Skel. Radiol. 1985; 13: 183-194.
9. Arenal F, Johnson JO, Lang P. RM de los tumores musculoesqueléticos, estado actual y últimos avances. Radiología 2000; 42: 1-11.
10. Bloem JL, Taminian AH, Enlenderink F, et al. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography and Ct correlated with pathologic examination. Radiology 1988; 169: 805-810.
11. Gillespy TD, Manfrini M, Ruggieri P, et al. Staging of intraosseous extent of osteosarcoma: correlation of preoperative CT and MR imaging with pathologic macroslides. Radiology 1988; 167: 765-767.
12. Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA, et al. Bone tumors: Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography. Radiology 1985; 155: 709-718.
13. May DA, Good RB, Smith DK, et al. Imaging of musculoskeletal tumors and tumor mimickers with intravenous gadolinium experience with 242 patients. Skeletal Radiol 1997; 26: 2-15.
14. Erlemann R, Reiser MF, Peters PE, et al. Musculoskeletal neoplasms : static and dynamic Gd-DTPA- enhanced MR imaging. Radiology 1989; 171: 767-773.
15. Sundaram M, McLeod RA. MR Imaging of tumor and tumorlike lesions of bone and soft tissue. AJR 1990; 155: 817-824.
16. Aisen AM, Martel W, Braunstein EM, et al. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors. AJR 1986; 146: 749-756.
17. Tehranzadeh J, Mnaymneh W, Ghavan C. Comparison of CT and MR Imaging in musculo-skeletal neoplasms. J. Comput Assist Tomogr 1989; 13: 466-472.
18. Vanel D, Verstraete KL, Shapeero LG. Primary tumors of the musculoskeletal system. Radiol Clin North Amer 1997; 35: 213-237.
19. O'Flanagan SJ, Stack JP, McGree TM, et al. Imaging of intramedullary tumour spread in osteosarcoma. A comparison of techniques. J Bone Joint Surg 1995; 73: 998-1001.
20. Lee YY, Van TP, Nanert C, et al. Craniofacial osteosarcomas: plain film, CT and RM findings in 46 cases. AJR 1988; 150: 1397-1402.
21. Aparisi F, Muguerza I, Garci JL, et al. Aplicación de la RM en el diagnóstico de los tumores musculoesqueléticos. Radiología 1990; 32: 117-125.
22. Schima W, Amann G, Stiglbauer R, et al. Preoperative staging of osteosarcoma: efficacy of MR imaging in detecting joint involvement. AJR 1994; 163: 1171-1175.
23. Seeger LL, Widoff BE, Bassett LW, et al. Preoperative evaluation of osteosarcoma: value of gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. AJR 1991; 157: 347-351.
24. Lang P, Houda G, Roberts T, et al. Musculoskeletal neoplasms: perineoplastic edema versus tumor on postcontrast MR images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. Radiology 1995; 197: 831-839.
25. Yamamura S, Sato K, Sugiura H, Katagiri H, et al. Prostaglandin levels of primary bone tumor tissues correlate with peritumoral edema demonstrated by Magnetic Resonance Imaging. Cáncer 1997; 79: 255-261.
26. Fletcher BD, Hanna SL, Fairclough DL, et al. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast enhancement MR imaging to monitor response of chemotherapy. Radiology 1992; 184: 243-248.
27. Holscher HC, Bloem JL, Nooy MA, et al. The value of MR Imaging in monitoring the effect of chemotherapy on bone sarcomas. AJR 1990; 154: 763-769.
28. Mail JT, Cohen MD, Mirkin LD, Provisor AJ. Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose methotrexate chemotherapy. CT evaluation. AJR 1985; 144: 89-93.
29. Pau G, Raymond AK., Carrasco CH, et al. Osteosarcoma : MR Imaging after preoperative chemotherapy. Radiology 1990; 174: 517-526.
30. Richardson ML, Zink-Brody GC, Patten RM, et al. MR characterization of post-irradiation soft tissue edema. Skeletal Radiol 1996; 25: 537-543.
31. Vanel D, Shapeero LG, De Baere T, et al. MR imaging in the follow-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: Results of 511 examinations. Radiology 1994; 190: 263-270.
32. Renner G, Mutschler W. Detection of local recurrent disease in musculoskeletal tumors Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography. Skeletal Radiol 1990; 19: 85-90.

Resumen de los tratamientos del osteosarcoma

P. CLEMENT, A.T. VAN OOSTEROM

Departamento de Oncología, Hospital Universitario Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (sarcoma osteogénico) es un tumor canceroso primario del hueso poco frecuente, con una incidencia de entre 2 y 4 por 1.000.000 habitantes al año y una prevalencia máxima en la segunda y la tercera décadas de vida. La enfermedad es ligeramente más frecuente en el hombre. La mayoría de los osteosarcomas aparecen en la región metafisial de los huesos largos, especialmente el fémur distal, la tibia proximal y el húmero proximal. Los pulmones y otros huesos son los sitios más frecuentes de las metástasis. A edades avanzadas, sólo el 15% de los tumores aparecen en la región metafisial de los huesos largos, comparado con más del 50% en adolescentes. El osteosarcoma asociado a la enfermedad de Paget o localizado en sitios previamente irradiados tiene un pronóstico menos favorable.

PATOLOGÍA

El osteosarcoma es un tumor muy agresivo de origen mesenquimático. El tumor invade la cavidad medular, destruye el hueso cortical y se expande al periostio, a veces llegando incluso a atravesarlo. Este tumor se caracteriza por la producción de osteoides. Los subtipos histológicos del osteosarcoma son: fibroblástico, osteoblástico y condroblástico. El pronóstico de todos los subtipos es similar. Otra clasificación descriptiva se basa en el lugar de aparición del tumor primario. El osteosarcoma periosteal es extremadamente raro. La recurrencia local es frecuente y el tratamiento de elección consiste en una amplia escisión quirúrgica. Los osteosarcomas parosteales son tumores poco agresivos que suelen curarse con sólo resección radical. En 1988, Balace y cols. describieron un subtipo de histiocitoma fibroso maligno, con una parte extraostial indistinguible

del histiocitoma fibroso maligno del hueso, pero con producción de osteoides en la parte intraosteal del tumor (1).

GENÉTICA

En el grupo de los osteosarcomas altamente invasivos no se han identificado translocaciones cromosómicas repetitivas (27). Un pequeño subgrupo de osteosarcomas es hereditario (2). Los pacientes que han perdido el gen oncosupresor RB (gen del retinoblastoma), localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) corren el riesgo de desarrollar un osteosarcoma en su segunda década de vida. El riesgo es unas 2.000 veces mayor que la tasa normal. El análisis molecular de la mayoría de los osteosarcomas esporádicos y los osteosarcomas en pacientes con retinoblastoma demuestra una pérdida homocigótica de la función del gen RB. Los perfiles mutacionales del gen RB en el osteosarcoma son básicamente los mismos que en el retinoblastoma. El osteosarcoma aparece en el 12% de los pacientes con retinoblastoma bilateral. El 70% de los pacientes con osteosarcoma presentan un producto disfuncional del gen RB. En 12 de cada 13 casos de osteosarcoma esporádico, la mutación inicial en la región del gen RB se localiza en el gen paterno (4). Es probable que otros oncogenes estén implicados en la oncogénesis del osteosarcoma. Aparte de la pérdida de heterocigosis para el gen RB, loci cromosómicos como 3q, 17p y 18q parecen desempeñar un papel similar (3). El gen oncosupresor p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 (17p12-17p13.3). El síndrome de Li-Fraumeni autosómico dominante, poco frecuente, se caracteriza por una mutación de dicho gen en la línea germinal. Esos pacientes tienen una elevada incidencia de sarcomas (el 6% desarrolla osteosarcomas), cánceres de mama pre-

menopáusicos, tumores cerebrales malignos y otros neoplasmas. El producto del gen p53 es una fosfoproteína nuclear de 53 kd esencial para el progreso normal del ciclo celular. Miller y cols. (5) observaron alteraciones de p53 en 11 de 60 osteosarcomas. En las líneas celulares del osteosarcoma son frecuentes las deleciones en los genes p15 y p16 (33). Se localizan en el cromosoma 9p21. Tanto p15 como p16 son inhibidores de la quinasas ciclino dependientes (*cyclin dependent kinase inhibitors, CDKI*) que inhiben la progresión del ciclo celular. La pérdida parcial o completa del brazo largo del cromosoma 6 (6q) se observa en todos los casos de osteosarcoma (32). Los osteosarcomas parosteales, mencionados antes, se caracterizan por la presencia de un cromosoma anular acompañada de ninguna o casi ninguna otra anomalía citogenética (32). Los cariotipos complejos se ven casi exclusivamente en las lesiones altamente invasivas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ESTADIAJE

El tratamiento del osteosarcoma ha cambiado drásticamente en las últimas dos décadas. La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma operable ha mejorado gracias al uso de la quimioterapia (7,8). Además, en el 90% de los pacientes con osteosarcoma no metastásico puede ahora recurrirse a cirugía no amputadora. Un diagnóstico precoz y la remisión a un centro especializado son esenciales para un tratamiento óptimo de la enfermedad.

La sintomatología inicial se limita a dolor en la región afectada, que rápidamente se intensifica, y que aparece también de noche. El dolor no suele verse afectado por la actividad. Puede aparecer un edema localizado de tejidos blandos, con o sin elevación de la temperatura y eritema asociados. Una simple radiografía de la región afectada sugiere el diagnóstico. El diagnóstico definitivo requiere una biopsia realizada por un cirujano ortopédico especializado, quien también realiza la resección final del tumor. El estadiaje local se efectúa por medio de una escintigrafía ósea, una tomografía computerizada (TC) y la obtención de imágenes mediante resonancia magnética de la región afectada. La RM es superior a la TC para evaluar la extensión del tumor en el hueso y su relación con estructuras neurovasculares (6). La evaluación de metástasis distantes se realiza con una radiografía y una TC espiral del tórax, así como una escintigrafía ósea de todo el cuerpo. La tomografía con emisión de positrones (TEP) y la RM dinámica son útiles para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

CIRUGÍA

El método tradicional de resección consistía en amputar la extremidad afectada cerca de o en la articulación proximal. En la actualidad, el principal método quirúrgico para erradicar la enfermedad local consiste en una amplia excisión del tumor conservando la extre-

midad. El control local del tumor y la supervivencia del paciente no se ven comprometidos con esta técnica. Existen varias alternativas de reconstrucción. La elección depende del estado general del paciente, la localización y el tamaño del tumor, la posibilidad de resección con márgenes curativos y reconstrucción, y los deseos y expectativas del paciente. Los procedimientos quirúrgicos utilizados consisten en resección, resección con artrodesis, resección y reconstrucción con una prótesis metálica o un aloinjerto. Se han desarrollado técnicas quirúrgicas especiales para la resección del húmero proximal (Tikhoff-Linberg) y para el fémur distal (rotoplastia tibial de Borggreve-Van Nes), donde el tobillo se utiliza para sustituir la función de la rodilla.

La metastasectomía tiene que considerarse en el caso de una metástasis pulmonar, siempre que no existan otras metástasis distantes y se haya conseguido un buen control local de la enfermedad (28,29). En pacientes con metástasis pulmonar, en el momento del diagnóstico, puede realizarse una resección simultánea de los tumores primario y metastásico. En la serie de Bacci y cols., 10 de 19 pacientes tratados de esta forma seguían libres de enfermedad después de un período medio de seguimiento de 23 meses (9). Antunes y cols., publicaron una supervivencia a 3 años del 61% después de metastasectomía y quimioterapia (25). No obstante, la supervivencia a largo plazo sigue siendo menos satisfactoria. Bacci describe una tasa de supervivencia a 5 años libre de enfermedad del 14% (10). En pacientes con 5 o menos metástasis pulmonares, se recomienda una toracotomía para la metastasectomía.

RADIOTERAPIA

El osteosarcoma es uno de los tumores más resistentes a la radiación. Incluso tras la aplicación de una dosis de 70 Gy, siguen quedando células viables en el tumor. Aún así, eso no significa que la radioterapia sea totalmente inútil. La radioterapia adyuvante se utiliza después de la resección marginal de un osteosarcoma pélvico, y la radioterapia paliativa es útil para el tratamiento sintomático del dolor asociado a las metástasis óseas.

QUIMIOTERAPIA

En 1972, Cortés obtuvo los primeros resultados satisfactorios de la quimioterapia en el tratamiento del osteosarcoma con el uso de doxorubicina en pacientes con enfermedad metastásica (11). Ese mismo año, Jaffe obtuvo 4 respuestas en 10 pacientes con osteosarcoma metastásico administrando altas dosis de metotrexato (*high dose methotrexate, HDMTX*). HDMTX se ha incorporado a varias quimioterapias combinadas. La tasa de respuesta de la doxorubicina es aproximadamente del 20%, similar a la de HDMTX. No obstante, la duración de la respuesta obtenida es mayor. Algunos otros agentes citostáticos han demostrado actividad frente al osteosarcoma en ensayos de fase II. En 1978,

Rosen introdujo el régimen T10, combinando todos esos fármacos con la administración preoperatoria de HDMTX, bleomicina, ciclofosfamida, dactinomicina y doxorubicina. La actividad del cisplatino como agente único quedó demostrada en varios estudios realizados a finales de los años setenta, con unas tasas de respuesta del 20% incluso en pacientes pretratados.

Algunos regímenes quimioterapéuticos se estudiaron exclusivamente como tratamiento adyuvante. El principal objetivo de ese tipo de tratamiento era eliminar las micrometástasis. La baja tasa de supervivencia a 5 años (20%), en una época en que la cirugía era el único tratamiento existente, sugería la importancia de ese problema. Tres ensayos randomizados compararon la quimioterapia adyuvante con sólo cirugía. En el primero de ellos, realizado por Edmonson y cols. en la Clínica Mayo con HDMTX/vincristina, no se observó diferencia alguna (15). La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron, no obstante, mucho mejores de lo esperado en el grupo tratado con sólo cirugía. El estudio de Eilber y cols. comparó el régimen T10 con ningún tratamiento adyuvante. La supervivencia global fue del 79% comparado con el 29% en el grupo que no recibió tratamiento (7). El estudio multicéntrico publicado por Link y cols. confirmó esos resultados con el mismo régimen (8).

Utilizando el régimen T10, mencionado antes, como tratamiento adyuvante y neoadyuvante, se obtuvo una supervivencia a 2 años libre de enfermedad del 93% (13). Los fármacos administrados en el postoperatorio dependieron de la respuesta histopatológica obtenida por el régimen preoperatorio. Otra ventaja de la quimioterapia neoadyuvante es que facilita la cirugía no amputadora. Además, permite fabricar una prótesis específica para el paciente. El uso de quimioterapia neoadyuvante ha planteado la cuestión de lo que llamamos una "buena respuesta". Para ello se evalúa el grado de necrosis en el espécimen de la resección. Un grado I corresponde a la ausencia virtual de respuesta a la quimioterapia. El grado II significa más de un 50% de necrosis, el grado III más de un 90% y el grado IV corresponde a necrosis total y ausencia de tumor viable. La supervivencia libre de enfermedad es similar en pacientes con respuesta de grado III y IV, mientras que los pacientes con una respuesta peor a la quimioterapia tienen un pronóstico más sombrío (16,19). Saeter y cols. confirmaron con el uso de un régimen T10 modificado la mayor supervivencia libre de enfermedad conseguida con la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, si bien la tasa de respuesta de grado III y IV fue inferior a la observada en estudios previos (17). Pese al solapamiento de pacientes con respuesta insatisfactoria a otros agentes citostáticos, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo significativamente inferior en la mayoría de las series (17,20,14). Bacci y cols. refirieron buenos resultados con un tratamiento combinado de ifosfamida y etopósido en pacientes con respuesta insatisfactoria (21).

En la actualidad, casi nadie cuestiona la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento del osteosarcoma y la enfermedad se ha convertido en uno de los ejemplos de uso rutinario de ese tipo de trata-

miento (30). En un gran estudio randomizado del Intergrupo Europeo del Osteosarcoma (n = 391), se comparó el régimen T10 con el tratamiento mejor tolerado y más corto de doxorubicina combinada con cisplatino, sin que pudieran apreciarse diferencias en la supervivencia global y la supervivencia sin progresión de la enfermedad (14). Este último se ha convertido hoy en día en el tratamiento habitual. No obstante, la supervivencia a 5 años del 55% de los pacientes sigue siendo insatisfactoria y los ensayos que se están realizando tienen que responder a la pregunta de si la intensificación de las dosis podría mejorar los resultados. La importancia de la intensidad de la dosis en la quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento del osteosarcoma ha sido ampliamente documentada (22,23) y se refleja en la correlación con la respuesta tumoral y la supervivencia libre de recaída. En un intento de mejorar la intensidad locorregional de las dosis, se ha estudiado también la quimioterapia intraarterial con cisplatino para el tratamiento del osteosarcoma. Sin embargo, esta vía de administración no parece reportar beneficio alguno (31). Después de una quimioterapia neoadyuvante y adyuvante agresiva, el tipo de metástasis que aparecen en los pacientes que sufren una recaída ha cambiado si se compara con la era anterior a la quimioterapia. Las metástasis pulmonares son ahora menos frecuentes y producen menos lesiones. Eso facilita la metastasectomía, según se veía antes. Con la administración de altas dosis de ifosfamida, Picci y cols. obtuvieron una supervivencia a 2 años libre de enfermedad del 44% después de una metastasectomía en pacientes con un breve intervalo libre de enfermedad, metastasectomía previa o más de 5 metástasis (24). Hoy en día, los agentes más activos frente al osteosarcoma metastásico son la doxorubicina, el cisplatino, el metotrexato en altas dosis y la ifosfamida (18,26). Asimismo se están realizando ensayos clínicos de fase III de un nuevo fármaco, la ecteinascidina (ET-743), que se ha mostrado activa frente a esta enfermedad (34).

CONCLUSIÓN

El osteosarcoma es un tumor poco frecuente que requiere un tratamiento local y sistémico. Sólo una estrategia multidisciplinaria especializada puede conseguir un resultado óptimo. El uso de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante ha tenido un profundo efecto positivo en la supervivencia. La tasa de supervivencia a 5 años del 55-60% sólo puede ser obtenida por un equipo experimentado que conste de un radiólogo, un patólogo, un cirujano ortopédico oncólogo y un oncólogo médico. El uso de una quimioterapia neoadyuvante más intensiva podría hacernos albergar esperanzas de obtener un mejor pronóstico. Los resultados del presente ensayo con un tratamiento intensificado de cisplatino y doxorubicina se esperan con impaciencia. Nuevos fármacos como la ecteinascidina, así como otro tipo de agentes que influyan en las rutas de transducción de señales dentro de la célula, podrían armarnos mejor para luchar contra la enfermedad en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balance WA, Mendelsohn G, Carter JR, et al. Osteogenic sarcoma: malignant fibrous histiocytoma subtype. *Cancer* 1988; 62: 763-771
2. Hansen MF. Molecular genetic considerations in osteosarcoma. *Clin Orthop* 1991; 270: 237-246.
3. Toguchida J, Ishizaki K, Sasaki MS, et al.: Chromosomal reorganization for the expression of recessive mutation of retinoblastoma susceptibility gene in the development of osteosarcoma. *Cancer Res* 1988; 48: 3939-3943.
4. Toguchida J, Ishizaki K, Sasaki MS, et al. Preferential mutation of paternally derived RB gene as the initial event in sporadic osteosarcoma. *Nature* 1989; 338: 156-158.
5. Miller CW, Aslo A, Tsay C, et al. Frequency and structure of pS3 rearrangements in human osteosarcoma. *Cancer Res* 1990; 50: 7950-7594.
6. Bloem JL, Taminiau AHM, Eulderik F, et al. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, cintigraph, angiography, and CT correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988; 169: 805-810.
7. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomised prospective trial. *J. Clin Oncol* 1987; 5: 21-26.
8. 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: 1600-1606.
9. Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. *Cancer* 1997; 79: 245-254.
10. Bacci G, Briccoli A, Mercuri M, et al. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: long term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy *Journal of Chemotherapy* 1998; 10: 69-76.
11. Cortes EP, Holland JF, Wang et al. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *JAMA* 1972; 221: 1132-1138.
12. Jaffe N. Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972; 30 (6): 1627-1631.
13. Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230.
14. Souhami RL, Craft AW, Van der Eyken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997; 350: 911-917.
15. Edmonson JH, Green SJ, Ivins JB et al. A controlled pilot study of high dose methotrexate as post surgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 152-156.
16. Meyers PA, Heller G, Healy J et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15.
17. Seter G, Alvegard TA, Elomaa I et al.: Treatment of osteosarcoma of the extremities with T-10 protocol 7 with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian sarcoma group study. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1766-1775.
18. Dirix LY, van Oosterom AT: The role of ifosfamide in the treatment of adult soft tissue sarcomas, Ewing's sarcoma and osteosarcoma: a review. *Sem. Oncol.* 1990; 17 (2): 50-57.
19. Seter G, Alvegard TA, Elomaa I, et al. Chemotherapy for osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1997; (suppl 273) 68: 120-125.
20. Winkler K, Bielack S, Delling G et al. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86) *Cancer* 1990; 66: 1703-1710.
21. Bacci G, Picci P, Ferrari S et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities: Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993; 72: 3227-3238.
22. Bacci G, Picci P, Avella M et al. The importance of dose-intensity in neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: a retrospective analysis of high-dose methotrexate, cisplatin and adriamycin used preoperatively. *J. Chemother* 1990; 2: 127-135.
23. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1460-1470.
24. Picci P, Bacci G, Ferrari S et al. Salvage treatment with high dose ifosfamide and surgery for osteosarcoma patients relapsed with lung metastases: preliminary results *Proceedings ASCO* 1996; 15: 459.
25. Antunes M, Bernardo J, Salet M et al. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs. *Eur J Cardiothoracic Surgery* 1999; 15: 592-596.
26. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. High dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase 11 and pilot studies. Dose response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2378-2384.
27. Fletcher JA, Gebhardt MC, Kozakewich HP. Cytogenetic aberrations in osteosarcomas. Nonrandom deletions, rings, and double-minute chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 77: 81-88.
28. Pastorino U, Buyse M, Friedel G et al. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analysis based on 5206 cases. *J. Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997; 113: 37-49.
29. Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, et al. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1357-1362.
30. Wynendaale W, van Oosterom AT: Neoadjuvant/primary chemotherapy in cancer treatment: what advantage? *Forum (Genova)* 1999; 9 (3): 212-221.
31. Fuchs N, Bielack S, Epler et al. : Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998; 9: 893-899.
32. Bridge JA, Nelson M, McComb E et al. Cytogenetic findings in 73 osteosarcoma specimens and a review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 95: 74-87.
33. Miller CW, Aslo A, Campbell MJ, et al. Alterations of the p15, p16, and p18 genes in osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 86: 136-142 34.

Sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico periférico: tratamiento multidisciplinario y resultados a largo plazo

J. APARICIO URTASUN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

El sarcoma de Ewing (SE) representa un 10-20% de los tumores primarios del hueso y constituye (tras el osteosarcoma) la segunda neoplasia ósea primitiva en frecuencia de la edad pediátrica. Es algo más común en los hombres (1,5:1) y suele diagnosticarse entre los 5 y 25 años de edad (1). Sus localizaciones más frecuentes son el fémur, la pelvis, otros huesos largos de las extremidades y la pared costal, aunque también puede tener origen extraóseo (3%). Alrededor del 25% de los pacientes presentan metástasis distantes en el momento del diagnóstico, principalmente en pulmón (38%), hueso (31%) o médula ósea (11%).

El SE y su variante más diferenciada, el tumor neuroectodérmico periférico (PNET) constituyen un espectro continuo dentro de una entidad biológica única: la familia de tumores del sarcoma de Ewing (FTSE). Estas neoplasias (óseas y de partes blandas) comparten su histogénesis neuroectodérmica y unos marcadores biológicos específicos (translocación cromosómica 11;22, antígeno de superficie p30/32 MIC-2 y reordenamiento del gen EWS), pero se distinguen entre sí por su grado de diferenciación neural (2) (Tabla I). Aunque en el pasado se discutió mucho sobre las implicaciones pronósticas de esta clasificación, actualmente se admite que su supervivencia es similar y que los pacientes con SE y PNET deben tratarse de forma idéntica (3,4). La incidencia relativa de SE/PNET se estima en 5:1. Su presentación clínica y pronóstico probablemente estén más relacionados con su localización y extensión que con sus características histológicas.

Antes de la introducción de la quimioterapia (QT) sistémica, sólo un 10% de los enfermos sobrevivía a largo plazo tras un tratamiento local que generalmente consistía en radioterapia (RT). Con la aplicación de un tratamiento multidisciplinario correcto, más del 50% de los pacientes con enfermedad localizada y cerca del 30% de aquellos con metástasis pueden curarse en la

TABLA I

LA FAMILIA DE TUMORES DEL SARCOMA DE EWING

Sarcoma de Ewing

Típico

Atípico

Tumores neuroectodérmicos primitivos

Tumor de Askin¹

Tumor neuroectodérmico periférico (PNET)²

- Todas estas formas histológicas pueden tener origen óseo y extraóseo.

- Aparecen en orden creciente según su grado de diferenciación neural (ausente en el sarcoma de Ewing típico, constante en el PNET)

1. Se define como un PNET localizado en la pared torácica

2. Sinónimo de neuroepitelioma periférico.

actualidad. Sin embargo, estos resultados suelen verse oscurecidos por el desarrollo de complicaciones diferidas, como son las secuelas funcionales del tratamiento, las recidivas tardías (características de esta enfermedad) y las segundas neoplasias.

Analizaremos a continuación los factores pronóstico capaces de modular la supervivencia de los pacientes con FTSE, las bases del tratamiento combinado y los resultados a largo plazo de las principales series publicadas. Nos centraremos en la terapéutica de la enfermedad localizada para después matizar el tratamiento de la enfermedad metastática. Hemos de advertir no obstante que, dada su baja incidencia, son escasos los estudios prospectivos comparativos realizados (nivel de evidencia I) y la mayoría de revisiones retrospectivas proceden de centros de referencia internacionales. Aunque gene-

ralmente los trabajos conciernen al SE, sus conclusiones pueden extrapolarse a los PNET (en estudios antiguos no se establecía la distinción entre ambas variedades y en los más recientes existe una tendencia a analizarlos conjuntamente).

FACTORES PRONÓSTICO

Los factores pronóstico presentes en el momento del diagnóstico pueden tener en esta enfermedad una influencia sobre la supervivencia tan importante como las modalidades de tratamiento aplicadas. Entre los principales parámetros estudiados destacan:

—La presencia de metástasis a distancia es el principal factor pronóstico adverso; en particular, las metástasis en hueso o médula ósea se asocian a una supervivencia significativamente inferior que las metástasis pulmonares (5).

—El tamaño del tumor (medido como diámetro máximo > 8 cm o volumen calculado > 100 ml) es el segundo factor predictivo e influye tanto en la supervivencia como en la probabilidad de control local (6,7).

—El nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH) representa un marcador inespecífico (relacionado con el volumen tumoral y su localización) pero asociado significativamente al pronóstico (8).

—La localización del tumor primario distingue al menos 3 grupos de pacientes con pronóstico progresivamente desfavorable: a) lesiones distales de las extremidades, del cráneo y de la cara; b) lesiones proximales de las extremidades (fémur, húmero) y tumores de la pared torácica; y c) lesiones axiales (pelvis, sacro y columna vertebral) (5,8).

—La presencia y el tamaño de la masa de partes blandas asociada no se relacionan con el diámetro tumoral pero se asocian a un mayor porcentaje de metástasis a distancia y a un peor pronóstico (9).

—Otros parámetros adversos son menos constantes entre los estudios multivariantes (10): sexo masculino, edad superior a 12 años, anemia y fiebre en el momento del diagnóstico.

Las características histológicas (distinción entre SE típico, atípico y PNET) no parecen relacionarse con la supervivencia (3,4), pero determinados aspectos moleculares podrían asociarse a una peor evolución (sobrexpresión de p53 o tipo de fusión del gen EWS) (2,11). Otros factores predictivos se relacionan con la calidad del tratamiento y la respuesta al mismo, como veremos a continuación. En la tabla II se esboza una clasificación en grupos pronósticos que podría emplearse en estudios prospectivos (12).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

El objetivo del tratamiento es la curación del paciente preservando su funcionalidad y minimizando las secuelas a largo plazo, lo que requiere la colaboración estrecha de un equipo multidisciplinario experimentado en la terapéutica de estas enfermedades. Por ello, se recomienda tratar a estos enfermos en centros médicos terciarios y, siempre que sea posible, dentro de protocolos de investigación clínica.

Los tumores de la FTSE son neoplasias sistémicas; aunque la mayoría de pacientes no presenta clínicamente metástasis distantes en el momento del diagnóstico, debe asumirse que todos ellos tienen metástasis micros-

TABLA II

CLASIFICACIÓN DEL SARCOMA DE EWING Y PNET EN GRUPOS PRONÓSTICOS

Buen pronóstico (todos los criterios)

Enfermedad localizada (no metastática)

Tumor primario no pélvico

Volumen tumoral inferior a 100 ml o diámetro menor de 8 cm

LDH sérica normal

Pronóstico intermedio (algún criterio)

Localización primaria pélvica

Volumen tumoral superior a 100 ml o diámetro mayor de 8 cm

LDH sérica elevada

Metástasis pulmonares

Mal pronóstico (algún criterio)

Necrosis postquimioterapia inferior al 90%

Metástasis en hueso o médula ósea

cópicas. El tratamiento se divide conceptualmente en medidas locales y sistémicas, pero esto constituye sólo una simplificación. La mayoría de esquemas terapéuticos modernos tiene un diseño neoadyuvante. La QT sistémica, además de ser la base del tratamiento de la enfermedad metastática microscópica y macroscópica, es habitualmente efectiva para reducir el volumen tumoral y facilitar una terapéutica local adecuada. Pero las medidas locales, a su vez, no deben comprometer el tratamiento sistémico ya que el fracaso terapéutico suele deberse al desarrollo de metástasis a distancia. Por ello, debe prestarse atención especial a que ni los procedimientos quirúrgicos ni las pautas de irradiación interfieran con la administración de QT en los tiempos y dosis previstos.

TRATAMIENTO LOCAL

El control local del tumor primario es un requisito necesario (pero no suficiente) para la curación de estos pacientes y parece demostrado que éste puede obtenerse de forma adecuada mediante RT, cirugía o una combinación de ambas (13,14). No existe ningún estudio aleatorizado que haya comparado de forma prospectiva estas modalidades terapéuticas. En análisis retrospectivos y comparaciones indirectas, los pacientes sometidos a resección quirúrgica presentan una mejor supervivencia a largo plazo que los enfermos irradiados (15), aunque ello parece debido a un sesgo de selección: los tumores de pequeño tamaño y localización distal suelen tratarse con cirugía, mientras que las lesiones de mayor volumen o localización axial suelen tratarse con RT (16). Por otra parte, la incidencia aumentada de recidivas locales, en los estudios históricos que empleaban RT exclusivamente, puede explicarse por la ausencia de administración de QT adyuvante; hoy se sabe que la adición de QT no sólo aumenta la supervivencia sino que incrementa la tasa de control local (desde un 50-77% con RT sola hasta un 75-90% cuando se asocia QT).

El grupo cooperativo europeo CESS (*Cooperative Ewing's Sarcoma Study*) demostró que, cuando se consideraba el tamaño tumoral, no había diferencias significativas de supervivencia entre ambas modalidades de tratamiento local (6). En dos estudios retrospectivos recientes se han evaluado las tres pautas terapéuticas (cirugía, RT o ambas) en pacientes con tumores de una misma localización: no se apreciaron diferencias en el índice de control local ni en la supervivencia de los tumores pélvicos (13); en las lesiones femorales, la irradiación exclusiva se asoció a una mayor tasa de recidivas locales que, sin embargo, no tuvo impacto en la supervivencia (17).

A pesar de ello, la cirugía se ha ido consolidando como opción prioritaria en el tratamiento del SE por diversas razones:

—La RT se asocia a un riesgo significativo de secuelas tardías (trastornos del desarrollo óseo) y segundas neoplasias (osteosarcoma).

—Se han aplicado con éxito los principios de la cirugía conservadora y reconstrucción protésica desarrollados en el osteosarcoma.

—La reducción tumoral que se obtiene tras la QT de inducción aumenta las posibilidades de resección quirúrgica.

En la práctica, la terapéutica en los pacientes con SE/PNET suele comenzar con QT neoadyuvante, difiriendo el tratamiento local hasta la evaluación de la respuesta. La selección de éste debe realizarse de forma individualizada en el seno de un comité multidisciplinario tras considerar los siguientes factores:

—Edad del paciente.

—Tamaño y localización de la lesión.

—Resecabilidad de las estructuras afectas.

—Respuesta a la QT de inducción.

—Morbilidad y secuelas esperables a largo plazo.

El cirujano y el radioterapeuta deben participar en la evaluación inicial del paciente. En particular, el lugar de la biopsia diagnóstica debe elegirse cuidadosamente ya que puede producir una contaminación tumoral en su trayecto o aumentar el riesgo de fractura. La masa de partes blandas suele presentar un mayor rendimiento diagnóstico que la propia lesión ósea. Por último, el tratamiento local debe incluir específicamente este sitio de biopsia.

RADIOTERAPIA

El SE es una neoplasia radiosensible, característica ya reconocida desde su descripción inicial. Cuando se emplea QT adyuvante y la técnica de RT es adecuada, no existe una clara relación dosis-respuesta; sin embargo, dosis inferiores a 40 Gy parecen insuficientes, mientras que las complicaciones tardías se incrementan al superar los 60 Gy. Las dosis estándar en la actualidad oscilan entre los 45 Gy empleados para la enfermedad microscópica y los 55-60 Gy para la enfermedad macroscópica, con un fraccionamiento convencional de 1,8-2 Gy por sesión y 5 días a la semana. Las tasas de control local en pacientes con SE tratados con RT y QT oscilan globalmente entre 64 y 95% (55-77% en las lesiones pélvicas) en una revisión de 1.181 casos de la bibliografía (18).

Aunque tradicionalmente se recomendaba irradiar toda la cavidad medular del hueso afecto, estudios recientes han demostrado que en lesiones menores de 8-9 cm es suficiente con tratar el tumor primario (en su extensión prequimioterapia) con unos márgenes de 2 cm (campos reducidos "a medida") (19-21). Deben emplearse equipos de megavoltaje, planificación mediante tomografía computarizada, dispositivos de inmovilización y posicionamiento, así como protección de las epífisis siempre que sea posible. El tamaño y extensión de la lesión se valoran más adecuadamente mediante resonancia magnética. A medida que se produce la regresión tumoral por el tratamiento debe procederse a una resimulación periódica.

Los campos y dosis de tratamiento recomendados son:

—El volumen inicial debe abarcar la lesión ósea completa en su extensión prequimioterapia y la lesión de partes blandas con un margen de 2 cm a su alrededor; esta zona debe recibir una dosis de 45 Gy.

—El volumen de sobreimpresión (*boost*) puede reducirse en la masa de partes blandas (según la respuesta, conservando el margen de 2 cm), pero no suele ser posible en la lesión ósea (experimenta una menor reducción con la QT); la dosis correspondiente es de 10,8 Gy (el doble si la masa de partes blandas se reduce menos de un 50% con QT) (18).

Las indicaciones habituales de RT como aproximación terapéutica local son:

- Lesiones pélvicas centrales o vertebrales.
- Tratamiento postoperatorio tras una resección marginal.
- Lesiones irresecables tras QT neoadyuvante.
- Infiltración de troncos neurovasculares.

En RT postoperatoria, las dosis recomendadas son de 45 Gy (enfermedad microscópica) a 55 Gy (enfermedad residual macroscópica).

Investigadores de la Universidad de Florida publicaron unos excelentes resultados en términos de control local y funcionalidad a largo plazo, empleando un tratamiento con 120 cGy dos veces al día con un intervalo de 6 horas (RT hiperfraccionada). La dosis final osciló entre 50 y 60 Gy en función de la respuesta a la QT de inducción. Destaca en este estudio que la tasa de recidivas locales se relacionó con el control sistémico de la enfermedad y la respuesta a la QT neoadyuvante (22). En cambio, no se ha demostrado un beneficio significativo del fraccionamiento acelerado sobre la irradiación de ritmo convencional y no existen datos suficientes para evaluar las ventajas de la RT intraoperatoria (23). Se están desarrollando nuevas técnicas como la RT conformada (con planificación tridimensional o dinámica según el sistema Peacock) que permite minimizar la dosis que reciben las estructuras adyacentes en las lesiones de tronco y pelvis.

CIRUGÍA

La cirugía conservadora constituye la técnica electiva, siempre que ello sea posible, especialmente en:

- Tumores pequeños situados en las extremidades.
- Lesiones en huesos "prescindibles" (clavícula, costillas, pala ilíaca).
- Pacientes en edad de crecimiento.

Las prótesis pueden ser metálicas (expansibles en los niños) o biológicas (autoinjertos u homoinjertos criopreservados en bancos de tejidos). Sin embargo, aún existen indicaciones de amputación:

- Afectación de zonas acras, como dedos.
- Recaídas en una extremidad tras cirugía conservadora, radioterapia o ambas.
- Fractura patológica o gran volumen tumoral al diagnóstico, aunque éstas son indicaciones relativas.

Estudios recientes han demostrado la importancia del margen de resección quirúrgica y de la irradiación postoperatoria en la tasa de control local: la incidencia de recidivas es creciente desde un 5% tras cirugía completa (resección radical o amplia), un 12% tras cirugía incompleta (resección marginal o intralesional) con radioterapia postoperatoria y un 14% tras cirugía incompleta sin

irradiación. Sin embargo, la supervivencia global no difirió entre estos grupos (24).

Clásicamente se definía la cirugía completa como aquella que resecaba la lesión considerando sus márgenes en el momento del diagnóstico. Sin embargo, en la actualidad existe una tendencia aceptada a considerar los márgenes quirúrgicos del tumor residual tras la QT neoadyuvante.

QUIMIOTERAPIA

Existe unanimidad en que todos los pacientes con FTSE (presenten o no metástasis al diagnóstico) deben recibir QT como parte primordial del tratamiento. Los fármacos más activos en esta enfermedad son la adriamicina (ADR), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFM), etopósido (VP16), vincristina (VCR) y actinomicina D (ACT-D), aunque sus índices de actividad objetiva son difíciles de precisar con los criterios actuales. Desde los años 70 se conoce que la QT mejora significativamente la supervivencia de estos pacientes y que la asociación de varios fármacos es superior a la monoterapia (25).

Los estudios prospectivos llevados a cabo en el Hospital *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, aunque no aleatorizados, fueron pioneros en la demostración de tres avances:

—La curación de los pacientes con SE requiere la utilización de un tratamiento multidisciplinario.

—La poliquimioterapia es más eficaz que la monokuimioterapia secuencial y debe incluir siempre ADR.

—La QT neoadyuvante o de inducción mejora los resultados de la QT adyuvante, en términos de supervivencia, y favorece un mejor control local (tanto si se emplea cirugía como si se usa RT). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años fue del 79% en estos ensayos (26). No obstante, los protocolos sucesivos empleados (T-2, T-6 y T-9) incluían fármacos hoy en día relegados en esta enfermedad (bleomicina, methotrexate y carmustina) y no se han comunicado sus resultados a largo plazo.

El grupo del Hospital St. Jude evaluó la combinación de CFM y ADR (a dosis moderadas y secuenciales) como tratamiento neoadyuvante en 52 niños con enfermedad localizada. El índice de respuestas objetivas (completas + parciales) fue de 96% y 18/28 (64%) de los pacientes operados tras la QT neoadyuvante no presentaban tumor residual (remisiones completas patológicas). La QT adyuvante incluía VCR, ACT-D, CFM y ADR. Estos autores demostraron que la selección del tratamiento local (cirugía, RT o ambos) y su intensidad (márgenes, campos y dosis) pueden individualizarse en función de la respuesta al tratamiento de inducción (7). Sin embargo, el Grupo de Oncología Pediátrica norteamericano (POG) no pudo reproducir los resultados prometedores del estudio uniinstitucional con este esquema.

Los principales ensayos aleatorizados proceden del grupo multicéntrico americano *Intergroup Ewing's Sarcoma* (IESS). El primero, IEES-I, comparaba tres esquemas de QT: VAC (VCR - ACT - D - CFM), VAC + RT pulmonar profiláctica y VAC + ADR (VACA); la proba-

bilidad de SLE a 5 años resultó 24%, 44% y 60%, respectivamente, confirmándose la ADR como fármaco fundamental en esta enfermedad (27). IEISS-II comparó dos pautas de VACA: dosis moderadas continuas frente a dosis altas intermitentes de ADR y CFM; la SLE favoreció a esta segunda (SLE a 5 años 56% frente a 73%) y se ha interpretado como un efecto de la intensidad de dosis administrada de ADR (28,29). El esquema VACA se encuentra entre los más empleados en la bibliografía internacional; en la tabla III se expone un resumen de sus resultados en las principales series (27,30-32).

El primer estudio del grupo europeo (CESS-81) demostró el valor pronóstico de la respuesta histológica a la QT neoadyuvante en los pacientes sometidos a resección quirúrgica: la SLE a 3 años fue de 79% en aquellos con más del 90% de necrosis tumoral frente a un 31% en los enfermos con más de un 10% de tumor viable en la pieza (32). De forma similar, en una serie de 68 pacientes tratados de forma neoadyuvante con VAdrC en el Instituto Ortopédico Rizzoli (Bologna), la SLE a 5 años para los enfermos sin tumor residual, con más del 90% de necrosis y con nódulos tumorales macroscópicos en el espécimen quirúrgico fue de 90%, 53% y 32%, respectivamente (33).

El grupo británico UKCCSG (*United Kingdom Children's Cancer Study Group*) analizó en estudios sucesivos la sustitución de CFM por IFM en dos pautas de QT alternante similares. La que contenía CFM (ET-1, VAdrC/VAC) obtuvo una SLE a 5 años de 41% en pacientes con enfermedad localizada (31), mientras que aquella que utilizaba IFM (ET-2, IVAdr/IVA) consiguió una SLE de 65% a 4 años (34). La experiencia del

grupo CESS es similar: la SLE a 5 años obtenida con los esquemas VACA (CESS-81) (32) y VAIA (CESS-86) (19) fue de 51% y 67%, respectivamente. Estos resultados, aunque proceden de estudios no randomizados, sugieren que IFM es superior a CFM en el tratamiento del SE/PNET.

Autores del Hospital St. Jude evaluaron la actividad de la combinación de IFM-VP16 en 26 pacientes no pretratados y obtuvieron un 96% de respuestas objetivas (15% completas y 81% parciales) con un perfil de toxicidad aceptable (35). En consecuencia, un tercer estudio aleatorizado (IESS-III) comparó el esquema VACA con la secuencia alternante VACA/IE; a pesar de que la combinación de 6 fármacos presentó una tasa de mortalidad por toxicidad del 5%, se asoció a un incremento significativo de la SLE a 3 años (50% frente a 69%) (36). Esta mejoría es relevante en pacientes con FTSE localizado, como grupo, y en aquellos con tumores pélvicos o con otras características de mal pronóstico (37); sin embargo, en las lesiones situadas en las extremidades no se ha demostrado la superioridad de los regímenes que incluyen IFM-VP16 (38,39).

El estudio actual de los grupos POG y *Children's Cancer Group* (IESS-IV) está evaluando el beneficio del esquema VACA/IE con dosis intensificadas. En ensayos preliminares, el empleo de factores estimulantes de colonias (G-CSF) permite incrementar la intensidad (de dosis) de los fármacos empleados a dosis convencionales mediante la reducción de sus intervalos con una aceptable toxicidad y resultados favorables en niños (40). Hoy en día, como demostraron investigadores del Instituto Gustave-Roussy y del Hospital Royal Marsden, los

TABLA III
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON QUIMIOTERAPIA DE TIPO VACA
EN EL SARCOMA DE EWING LOCALIZADO

Grupo (ref.)	IESS-I (27)	Bologna (30)	UKCCSG ET-1 (31)	CESS-81 (32)
Período	1973-78	1972-82	1978-86	1981-85
Nº pacientes	148	144	120	93
Edad (mediana)	13	13	12	13
Pélvicos (%)	19	21	19	16
Tratamiento local (%):				
—radioterapia	68	60	73	34
—cirugía ± RT	32	40	27	66
Seguimiento (años)	>6	9	11	9
SLE a 5 años (%)	60	54	41	54
Recidivas locales (%):	15*			
—radioterapia	--	36	32	47
—cirugía + RT	--	8	6	12

VACA: vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y adriamicina; *: No se especificó el índice de recidivas locales según el tipo de tratamiento; RT: radioterapia, SLE: supervivencia libre de enfermedad; IEISS: *Intergroup Ewing's Sarcoma Study*; UKCCSG: *United Kingdom Children's Cancer Study Group*; CESS: *Cooperative Ewing's Sarcoma Study*

pacientes adultos con FTSE pueden y deben tratarse con los mismos protocolos empleados en los niños (que tradicionalmente recibían una mayor intensidad de dosis) (41,42).

RESULTADOS A LARGO PLAZO

Aunque los resultados de los estudios prospectivos son prometedores, se requiere un seguimiento a largo plazo para confirmarlos. Los pacientes que sobreviven a un SE/PNET presentan un riesgo significativo de muerte prematura con respecto a los sujetos sin este antecedente (43). En la serie de Sidney, la incidencia de acontecimientos adversos graves fue de 29% a 10 años y 53% a 15 años (44). Las principales complicaciones potenciales durante el seguimiento son:

—Secuelas funcionales del tratamiento. En la experiencia del UKCCSG, 45 de los 61 supervivientes a más de 4 años del diagnóstico (74%) presentaban efectos adversos tardíos relacionados con la localización tumoral y el tipo de tratamiento (campo y dosis de RT, tipo de cirugía), entre ellos acortamiento o atrofia de las extremidades (44%), limitación de la motilidad articular (8%), miocardiopatía por antraciclina (8%) y trastornos gonadales (7%) (31).

—Recidivas tardías. Se han descrito recaídas de la enfermedad hasta 15 años después del diagnóstico (45,46), aunque su incidencia real es difícil de precisar. En la serie de Bolonia, cerca del 7% de las recidivas ocurrían más allá de los 5 años (30).

—Segundas neoplasias. Los supervivientes de un SE/PNET presentan un riesgo de padecer una segunda neoplasia 8,5 veces superior a lo esperado en sujetos sanos (47). La incidencia de segundos cánceres en un campo irradiado se estima en un 5-10% a los 20 años (48).

Los tumores relacionados con el tratamiento son los más frecuentes (leucemias mieloides agudas, osteosarcomas, sarcomas de partes blandas y cánceres de mama en campos irradiados) (48,49), aunque la elevada incidencia de otras neoplasias sugiere además una predisposición genética intrínseca en estos pacientes (50). Para diferentes autores, el riesgo de segundas neoplasias es similar al riesgo de recidiva tardía cuando se superan los primeros 5 años, por lo que se recomienda un seguimiento de "por vida" en estos enfermos (51).

Diversos grupos han descrito una SLE a 5 años del 50-70% para los pacientes con enfermedad localizada que reciben tratamiento combinado (5,16,32). Sin embargo, estos resultados descienden a 30-40% cuando el seguimiento supera los 10 años. En la tabla IV se resumen las características y supervivencia de los pacientes incluidos en 6 series retrospectivas (601 casos) con un seguimiento prolongado (30,31,44-46,52). Aunque las recidivas locales no son infrecuentes (17-28%), la principal causa de fracaso terapéutico continúa siendo el desarrollo de metástasis a distancia, con una incidencia de 44-56% a los 5 años. Como puede apreciarse, la mayoría de los pacientes había recibido quimioterapia adyuvante con esquemas de tipo VACA,

menos de la mitad de ellos fueron sometidos a resección quirúrgica y sólo en los tres trabajos más recientes (31,45,52) se incluye un número significativo de enfermos tratados con quimioterapia neoadyuvante. Además, la intensidad de dosis de la QT administrada resulta subóptima con los criterios actuales. Por ello, hay que esperar los resultados a largo plazo de los protocolos más modernos (con tratamiento neoadyuvante sistemático, terapéutica local individualizada e inclusión de IFM con/sin VP-16 en los esquemas).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los pacientes con metástasis a distancia continúan presentando hoy en día un pronóstico desfavorable. En los dos primeros estudios intergrupo (IESS-I y II), la supervivencia a 5 años no superó el 30% y se vio que la adición de 5-fluorouracilo no mostraba beneficios (53). Se obtuvo una tasa similar de supervivencia en IESS-III (36); este último y otros trabajos (38) han demostrado que la incorporación de IFM y VP16 no mejora los resultados en este subgrupo.

En la experiencia del grupo CESS la supervivencia global es similar, pero se intuye un cierto beneficio de la irradiación holopulmonar en pacientes con metástasis pulmonares y de la quimioterapia de intensificación en aquellos con lesiones pulmonares y óseas o medulares (54). De forma análoga, algunos grupos han observado resultados favorables con quimioterapia intensiva (con o sin irradiación corporal total) y autotrasplante de células hematopoyéticas en grupos pequeños y seleccionados de pacientes (55-58). Sin embargo, los datos del Registro Europeo de Trasplantes muestran que sólo un 21% de los pacientes que se trasplantan en remisión completa de sus metástasis sobrevive a los 5 años (59). Por tanto, se hace precisa una estandarización de los regímenes de acondicionamiento y una cuidadosa selección de las indicaciones para esta terapéutica que debe considerarse todavía experimental.

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares puede tener un papel en el tratamiento de esta enfermedad, aunque no se ha demostrado su valor tan concluyente como en el osteosarcoma. La presencia de menos de tres nódulos y la resección completa se han asociado a un pronóstico favorable (60,61).

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

La mayoría de pacientes con recidiva local presenta de forma simultánea metástasis a distancia, por lo que deben evaluarse de forma exhaustiva. La detección de una recaída local suele ser compleja, ya que ni la radiología convencional ni la resonancia magnética son específicas; las alteraciones en los estudios de imagen tras un tratamiento combinado son difíciles de interpretar (cambios óseos persistentes, masas de partes blandas residuales) y plantean el diagnóstico diferencial entre tumor viable, fibrosis, necrosis u osteomielitis. Suele recurrirse a una combinación de gammagrafía ósea y

TABLA IV
SARCOMA DE EWING LOCALIZADO: RESULTADOS A LARGO PLAZO

Grupo (ref.)	Bolonia (30)	NCI (46)	Sidney (44)	Milán (45)	UKCCSG (31)	La Fe (52)
Período	1972-82	1968-80	1967-89	1974-86	1978-86	1970-93
Seguim*	9	15	12	12	11	11
Nº pacientes	144	80	40	121	120	96
Edad mediana	14	15	16	13	12	14
Pélvicos (%)	21	22	20	16	19	22
Cirugía (%)	40	0	16	38	27	58
Rec. local (%)	24	20	25	17	28	20
Quimioterapia**	VAdrC VACA	VC VAC	VC VAC	VAdrC VACA	VACA --	VAdrC VACA
	--	VAdrC	VACA	--	--	T-9
	--	--	T-9	--	--	VACA/IE
QT neoady*** (%)	20	0	< 10	42	99	43
SLE (%):						
—5 años	41	37	35	52	41	41
—10 años	--	35	32	43	37	38
—15 años	--	33	32	37	33	30
2ª neoplasias	4	?	1	7	4	3

* Seguim: Mediana de seguimiento (años); ** Ver esquemas de quimioterapia en el texto; *** Porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; NCI: *National Cancer Institute*. UKCCSG: *United Kingdom Children's Cancer Study Group*.

biopsia dirigida cuando las lesiones experimentan cambios, aunque la biopsia se asocia a falsos negativos y frecuentes complicaciones locales (62,63).

El pronóstico de un paciente con recidiva de un SE/PNET en general es adverso y depende de la localización y extensión de la enfermedad, la agresividad del tumor, el tratamiento previo y el intervalo libre de recaída. La mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 10 meses y son excepcionales los supervivientes a largo plazo (18).

El tratamiento de la recidiva local puede incluir la cirugía, RT o ambos. La recidiva en una extremidad tras cirugía o RT suele requerir la amputación o una hemipelvectomía si se encuentra afecta la pelvis o el fémur proximal. Las recidivas marginales (fuera del campo de irradiación) pueden manejarse con RT o cirugía. Hay escasa experiencia con el empleo de irradiación como tratamiento de rescate de las recidivas tras cirugía. Por ello, de nuevo el tratamiento local debe seleccionarse de forma individualizada e integrado con una pauta de QT sistémica.

La probabilidad de respuesta al tratamiento QT de rescate aumenta proporcionalmente a la duración del intervalo libre de enfermedad. Cuando la enfermedad progresa o recae en el curso del tratamiento inicial, la posibilidad de una nueva respuesta a los fármacos habi-

tuales es remota; en este contexto se recomienda incluir a los pacientes en ensayos clínicos de nuevos agentes. En cambio, el pronóstico de las recaídas que se producen meses o años después de finalizar el primer tratamiento es significativamente mejor que el de las recidivas precoces (45,64). La elección de los agentes quimioterápicos también depende del tratamiento previo; si el paciente recibió en primera línea VACA o sus derivados, la combinación de IFM y VP-16 ha demostrado aquí una buena actividad. Si la recaída se produce tras una QT de primera línea con todos los fármacos activos, puede intentarse un retratamiento con el mismo esquema. La mayoría de pacientes con evolución favorable corresponde a aquellos que recidivaron con nódulos pulmonares limitados, especialmente si éstos pudieron researse (60,64).

RECOMENDACIONES

1. Los pacientes con FTSE deben tratarse, siempre que sea posible, en el contexto de protocolos clínicos diseñados específicamente para estas enfermedades y, de forma ideal, en hospitales terciarios que dispongan de un comité multidisciplinario especializado en patología maligna musculoesquelética.

2. La pauta de tratamiento aconsejada es idéntica para niños y adultos, para enfermos con SE y PNET (incluido el tumor de Askin), y para lesiones óseas o extraóseas. Se recomienda una estratificación según los principales factores pronóstico conocidos: presencia de metástasis, valor de LDH sérica, volumen tumoral y localización de la enfermedad.

3. La terapéutica local debe individualizarse en cada caso y según la experiencia del centro, pudiendo incluir RT, cirugía o ambas.

4. La QT sistémica debe incluir VAdrC o VACA y en pacientes con enfermedad localizada se aconseja asociar IFM y/o VP-16. El empleo de G-CSF contribuye a mantener una intensidad de dosis apropiada. En nuestro centro hemos adoptado el protocolo EVAIA de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (Tabla V).

5. La QT de intensificación (asociada o no a irradiación corporal total) con soporte hematopoyético autólogo continúa representando una modalidad experimental en pacientes con criterios de alto riesgo. Resulta prioritaria la investigación de nuevos fármacos con actividad en el tratamiento de segunda línea.

6. Dada la elevada incidencia de complicaciones, recaídas tardías y segundas neoplasias, los enfermos deben vigilarse durante períodos prolongados.

ABREVIATURAS

SE: sarcoma de Ewing

PNET: tumor neuroectodérmico periférico

FTSE: familia de tumores del sarcoma de Ewing

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

ADR, Adr en las combinaciones: adriamicina

CFM, C en las combinaciones: ciclofosfamida

ACT-D, A en las combinaciones: actinomicina D

VCR, V en las combinaciones: vincristina

IFM, I en las combinaciones: ifosfamida

VP-16, E en las combinaciones: etopósido

SLE: supervivencia libre de enfermedad

POG: *Pediatric Oncology Group*

IESS: *Intergroup Ewing's Sarcoma Studies*

CESS: *Cooperative Ewing's Sarcoma Studies*

UKCCSG: *United Kingdom Children's Cancer Study Group*

TABLA V

PROTOCOLO EVAIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA (SEOP, 1995)
PARA EL TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE EWING Y TUMOR NEUROECTODÉRMICO PERIFÉRICO

VP-16	150 mg/m ² IV en infusión de 1 hora, días 1, 2 y 3
VCR	1.5 mg/m ² IV en bolus (máximo 2 mg), día 1
IFM	2.000 mg/m ² IV en infusión de 1 hora, días 1, 2 y 3 Mesna 3.600 mg/m ² /día IV en infusión continua de 24 horas, días 1-4
ADR	20 mg/m ² IV en infusión de 4 horas, días 1, 2 y 3
Alternando los ciclos con	
ACT-D	0,5 mg/m ² IV en bolus (máximo 1 mg), días 1, 2 y 3
Intervalo entre ciclos de 3 semanas. Se recomienda añadir G-CSF profiláctico	

Los pacientes se clasifican en "alto riesgo" (reciben EVAIA) y "riesgo estándar" (VAIA, no reciben VP-16). Se consideran 3 fases de tratamiento: 1) Inducción. 4 ciclos de QT. 2) Tratamiento local. Cirugía ± RT (45-55 Gy, según margen de cirugía y respuesta histológica). 3) Mantenimiento/consolidación. 10 ciclos de QT (14 en total) ± RT (simultánea con los ciclos 6 y 7). En casos seleccionados, trasplante hematopoyético autólogo como consolidación tras 10 ciclos (4+6).

BIBLIOGRAFIA

- Arndt CAS, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341: 342-352.
- De Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204-213.
- Terrier Ph, Henry-Amar M, Triche TJ et al. Is neuro-ectodermal differentiation of Ewing's sarcoma of bone associated with an unfavourable prognosis? *Eur J Cancer* 1995; 31A: 307-314.
- Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM et al. Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum Pathol* 1999; 30: 911-918.

5. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986; 58: 2551-2555.
6. Gobel V, Jürgens H, Etspuler G et al. Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113: 187.
7. Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH et al. Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1989; 7: 208-213.
8. Glaubiger DL, Makuch R, Schwarz J, Levine AS, Johnson RE. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1980; 45: 2213-2219.
9. Mendenhall CM, Marcus RB Jr, Enneking WF et al. The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. *Cancer* 1983; 51: 913-917.
10. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4-11.
11. Abudu A, Mangham DC, Reynolds GM et al. Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone: relationship to tumour stage, response and prognosis. *Br J Cancer* 1999; 79: 1185-1189.
12. Aparicio J, Segura A, Yuste A. Sarcoma de Ewing: clínica, estadificación y factores pronósticos. En: Montalar J, Aparicio J, ed. *Tumores óseos*. Madrid, Glaxo Wellcome 1998; 57-82.
13. Scully SP, Temple HT, O'Keefe RJ et al. Role of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2336-2341.
14. Dunst J, Jurgens H, Sauer R et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 919-930.
15. Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ et al. Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 43-52.
16. Barbieri E, Emiliani E, Zini G et al. Combined therapy of localized Ewing's sarcoma of bone: analysis of results in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1165-1170.
17. Terek RM, Brien EW, Marcove RC et al. Treatment of femoral Ewing's sarcoma. *Cancer* 1996; 78: 70-78.
18. Horowitz ME, Malawer MM, Woo SY, Hicks MJ. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). *Principles and practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 831-863.
19. Dunst J, Sauer R, Burgers JM et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the cooperative Ewing's sarcoma studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer* 1991; 67: 2818-2825.
20. Arai Y, Kun LE, Brooks MT et al. Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1501-1508.
21. Donaldson SS, Torrey M, Link MP et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 125-135.
22. Marcus RB Jr, Cantor A, Heare TC et al. Local control and function after twice-a-day radiotherapy for Ewing's sarcoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1509-1515.
23. Sailer SL. The role of radiation therapy in localized Ewing's sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7: 225-235.
24. Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's sarcoma Study. *Cancer* 1996; 78: 892-900.
25. Rosen G, Wollner N, Tan C et al. Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer* 1974; 33: 384-393.
26. Rosen G, Caparros B, Nirenberg A et al. Ewing's sarcoma: ten-year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1981; 47: 2204-2213.
27. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the first Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664-1674.
28. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1514-1524.
29. Smith MA. The impact of doxorubicin dose intensity on survival of patients with Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 889-891.
30. Bacci G, Toni A, Avella M et al. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer* 1989; 63: 1477-1486.
31. Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, Pearson D. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1061-1069.
32. Jurgens H, Exner U, Gadner H. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6 years experience of a European cooperative trial. *Cancer* 1988; 61: 23-32.
33. Pizzi P, Rougraff BT, Bacci G et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1763-1759.
34. Craft A, Cotterill S, Malcolm A et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: the Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3628-3633.
35. Meyer WH, Kun L, Marina N et al. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1737-1742.
36. Grier H, Krailo M, Link M et al. Improved outcome in nonmetastatic 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 Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 421 (Abstr 1443).
37. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary result of 6 years of experience. *Cancer* 1999; 86: 421-428.
38. Wexler LH, DeLaney TF, Tsokos M et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors. *Cancer* 1996; 78: 901-911.
39. Bacci G, Picci P, Ferrari S et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone. No benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase -results of two sequential studies. *Cancer* 1998; 82: 1174-1183.
40. Womer RB, Daller RT, Fenton JG, Miser JS. Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing's sarcomas and soft tissue sarcomas in children. *Eur J Cancer* 2000; 36: 87-94.
41. Fizazi K, Dohollou N, Blay JY et al. Ewing's family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3736-3743.
42. Verill MW, Judson IR, Wiltshaw E et al. The use of paediatric chemotherapy protocols at full dose is both a rational and feasible treatment strategy in adults with Ewing's family of tumours. *Ann Oncol* 1997; 8: 1099-1105.
43. Nicholson HS, Mulvihill JJ, Byrne J. Late effects of therapy in adult survivors of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 6-12.
44. Mamehan H, Fisher RJ, O'Gorman-Hughes D et al. Ewing's sarcoma: long-term follow-up in 49 patients treated from 1967 to 1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 431-438.
45. Gasparini M, Lombardi F, Ballerini E et al. Long-term outcome of patients with monostotic Ewing's sarcoma treated with combined modality. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 406-412.
46. Kinsella TJ, Miser JS, Waller B et al. Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 389-395.
47. Travis LB, Curtis RE, Hankey BJ, Fraumeni JF Jr. Second cancers in patients with Ewing's sarcoma (letter). *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 296-297.

48. Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2818-2825.
49. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M et al. Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 379-384.
50. Aparicio J, Segura A, Montalar J et al. Secondary cancers after Ewing sarcoma and Ewing sarcoma as second malignant neoplasm (letter). *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 259-260.
51. McLean TW, Hertel C, Young ML 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: 486-493.
52. Aparicio J, Munárriz B, Pastor M et al. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. A multivariate analysis of 116 patients from a single institution. *Oncology* 1998; 55: 20-26.
53. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparison of two Intergroup Ewing's Sarcoma Studies. *Cancer* 1990; 66: 887-893.
54. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann Oncol* 1998; 9: 275-281.
55. Burdach S, Jurgens H, Peters C et al. Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1482-1488.
56. Michon J, Hartmann O, Demeocq F et al. Consolidation with busulfan and melphalan followed by blood progenitor cell graft in children and young adults with high risk Ewing's sarcoma: a report of the French Society of Pediatric Oncology. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 414.
57. Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL et al. Very high-dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2796-2804.
58. Pape H, Laws HJ, Burdach S et al. Radiotherapy and high-dose chemotherapy in advanced Ewing's tumors. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 484-487.
59. Ladenstein R, Lassat C, Pinkerton R et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 697-705.
60. Lanza LA, Jiser JS, Pass HI, Roth JA. The role of resection in the treatment of pulmonary metastases from Ewing's sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 181-186.
61. Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM et al. Metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1385-1390.
62. Ehara S, Kattapuram SV, Egglin TK. Ewing's sarcoma. Radiographic pattern of healing and bony complications in patients with long-term survival. *Cancer* 1991; 68: 1531-1535.
63. Estes DN, Magill HL, Thompson EI, Hayes FA. Primary Ewing's sarcoma: follow-up with Ga-67 scintigraphy. *Radiology* 1990; 177: 449-453.
64. Hayes FA, Thompson EI, Kumar M, Hustu HO. Long-term survival in patients with Ewing's sarcoma relapsing after completing therapy. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15: 254-256.

Metástasis óseas

J. GALLEGO PLAZAS, A. CARRATO MENA, A. RODRÍGUEZ LESCURE, J. GARCÍA GÓMEZ.

Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario. Cátedra de Oncología Médica. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante

INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas constituyen la neoplasia más frecuente del sistema esquelético. Alrededor de un 50% de los tumores malignos desarrolla afectación ósea a lo largo de su evolución, siendo los cánceres de mama, próstata, pulmón, linfomas y mieloma los más frecuentes. En este capítulo, a pesar de la frecuente invasión medular por leucemias, linfomas y mielomas, nos ocuparemos de la afectación ósea por tumores sólidos, que corresponde a más del 80% de la enfermedad metastásica sobre el hueso en el adulto.

El patrón de afectación ósea en la enfermedad metastásica difiere entre el niño y el adulto. Mientras las metástasis óseas por tumores pediátricos se localizan fundamentalmente en el esqueleto apendicular, en el adulto predomina la localización en el esqueleto axial (vértebras, cadera y pelvis por orden de frecuencia) (1).

La enfermedad metastásica ósea suele ser de localización múltiple, salvo casos excepcionales como en el cáncer renal, en el que, a menudo, la localización ósea secundaria es única.

Actualmente, y aunque los pacientes afectados de metástasis óseas puedan vivir años tras su diagnóstico (2), no debemos olvidar que éstas son la causa más frecuente de morbilidad y complicaciones en los pacientes con cáncer (dolor, fracturas, hipercalcemia, compresión medular...).

El tratamiento de elección, al igual que sucede con los tumores óseos primitivos, es multidisciplinario, combinando la experiencia de oncólogos médicos, cirujanos ortopédicos, rehabilitadores y oncólogos radioterapeutas. Dado que en la mayoría de los casos no es posible la curación, el objetivo fundamental es mantener a los pacientes ambulatorios y con la mejor calidad de vida posible, previniendo y tratando las complicaciones, así como procurando un óptimo control del dolor.

PATOGÉNESIS

Las metástasis óseas pueden llegar al esqueleto por mecanismos diversos. En neoplasias localizadas en tejidos blandos adyacentes al hueso puede producirse una invasión ósea por extensión directa; es el caso de un carcinoma broncogénico en el vértice pulmonar (tumor de Pancoast) que invade la costilla o las vértebras cervicales (3). Aunque la extensión por vía linfática resulta poco relevante en el transporte de células tumorales a huesos distantes al tumor primario, la afectación linfática regional se ha postulado como posible mecanismo de invasión de estructuras óseas vecinas. La destrucción vertebral que ocurre en tumores pélvicos, tales como los carcinomas prostático, vesical, de cérvix o de útero, constituye un ejemplo de este fenómeno (4). Por otra parte, el líquido cefalorraquídeo representa una vía adicional para la diseminación tumoral, dando lugar a localizaciones secundarias en el canal medular, como ocurre en pacientes con neoplasias intracraneales (5). Pero sin duda, es la vía hematogena la principal implicada en la diseminación de las neoplasias malignas al esqueleto. Los tumores tienden a metastatizar en las áreas más vascularizadas, particularmente en la médula ósea del esqueleto axial, en el extremo proximal de los huesos largos y en el cráneo.

Los mecanismos de distribución de las metástasis óseas no están claramente establecidos, pero casi con certeza se relacionan con el flujo sanguíneo y los factores locales (6). La influencia del flujo sanguíneo fue postulada por Batson (7), quien en 1940 demostró, mediante experimentos en cadáver, que la sangre venosa procedente de pelvis y mama fluye no sólo hacia la vena cava (8) sino también a un sistema de bajas presiones y grandes volúmenes constituido por venas vertebrales que se comunican con venas intercostales y que discurren a lo largo de la columna vertebral. Este plexo,

carente de válvulas, donde la sangre fluye según la presión externa ejercida (un aumento en la presión intratorácica o intraabdominal resulta en un flujo retrógrado desde la vena cava a este sistema), sería responsable de la distribución y frecuencia de metástasis en cráneo, columna vertebral, cinturas escapular y pélvica y lugares aparentemente caprichosos.

Los acontecimientos que conducen a la metatastización de células tumorales pueden ser divididos en dos grandes grupos: los comunes a la localización secundaria en otros órganos y aquellos más específicos implicados en la diseminación al hueso. Los primeros incluyen la liberación de células tumorales de la localización primaria y su entrada en el torrente circulatorio, acontecimiento que conlleva la producción de enzimas proteolíticas para la destrucción de la membrana basal para acceder al estroma adyacente y alcanzar la circulación sistémica (9); una vez en el torrente circulatorio, escapan a los mecanismos de respuesta inmune y alcanzan la localización metastásica. Ya en el hueso, y atravesando los anchos poros de los sinusoides medulares, las células neoplásicas llegan a la superficie ósea. Atraídas por mecanismos quimiotácticos no claramente definidos, cambian su fenotipo para producir péptidos responsables de la destrucción ósea, como el relacionado con la hormona paratiroidea (PTH - rP). El PTH - rP se produce en el microambiente óseo (10) tras la liberación de TGF - β (*Transforming Growth Factor* - β), que a su vez se genera como consecuencia de la destrucción ósea. Una mayor actividad tumoral provocaría un aumento del PTH - rP, que mediante destrucción ósea induciría la producción de TGF - β . Este último, al promover la génesis de PTH - rP conforma un círculo vicioso.

Las metástasis osteolíticas (comunes en el mieloma, carcinoma de mama, pulmonar, tiroideo, renal, gastrointestinal y melanoma) (8) parecen provocadas por la activación de los osteoclastos inducida por mediadores como el PTH - rP entre otros (11). En el caso del mieloma, además del PTH - rP, se han implicado factores activadores de osteoclastos similares a IL - 6, IL - 1 o el factor de necrosis tumoral (11,12). Igualmente, en las metástasis osteoblásticas, especialmente en el cáncer de próstata (aunque también presentes en carcinoma de mama, pulmonar, tumores carcinoides y en meduloblastoma) (8), los marcadores de resorción ósea están casi siempre aumentados, anunciando un posible aumento de la actividad osteoclástica que precede a la formación ósea incluso en la misma localización (13). Entre los mediadores implicados en formación ósea asociada al cáncer metastásico están los TGFs (frecuentemente expresados en el carcinoma prostático) y la endotelina - 1 (14).

CLÍNICA

El dolor, de origen mecánico y biológico, es el síntoma fundamental provocado por las metástasis óseas. Las características biológicas y la tasa de crecimiento del tumor, como por ejemplo, una mayor vascularización y producción de citoquinas, favorecen la produc-

ción de dolor. También se ha descrito en el interior del hueso la liberación de neuropéptidos que intervienen en la génesis del dolor así como en el metabolismo óseo (15).

El componente mecánico deriva de la pérdida de masa ósea. La reducción de la resistencia del hueso provoca síntomas relacionados con la actividad. Pueden aparecer osteonecrosis y fracturas por "fatiga" como secuelas tardías del tratamiento.

La localización del dolor suele ser en el lugar de la metástasis, pudiendo estar irradiado a modo de neuropatía, radiculopatía o plexopatía en caso de afectación nerviosa por extensión tumoral.

El patrón evolutivo del dolor es similar al producido en los tumores óseos primarios y al provocado por la osteonecrosis. Inicialmente es intermitente, pudiendo ser agudo e intenso; posteriormente es continuo, de tipo sordo. Característicamente tiende a empeorar durante la noche, interrumpiendo el sueño del paciente. Al principio puede ser aliviado parcialmente por la actividad; posteriormente, y conforme progresan las lesiones, el dolor se hace más constante, asociando un mayor componente mecánico (16).

A menudo, y puesto que suele ser el síntoma que precede a la fractura patológica o a la compresión medular, una correcta anamnesis del dolor permite un diagnóstico precoz y un tratamiento preventivo de las complicaciones.

El resto de la sintomatología deriva de las posibles complicaciones secundarias a las metástasis óseas: fracturas patológicas, enfermedad tromboembólica venosa como consecuencia de la inmovilización y la cohorte de síntomas provocados por la hipercalcemia, debida en la mayoría de los casos a un aumento de la resorción ósea, en relación a una mayor actividad de los osteoclastos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las metástasis óseas, aunque a veces puede ser el signo inicial de la enfermedad tumoral, se basa en los antecedentes oncológicos del paciente, la sintomatología clínica asociada, la exploración física que siempre ha de incluir exploración neurológica completa y las exploraciones radiológicas e isotópicas necesarias, junto con el procedimiento para la obtención de confirmación anatomopatológica, en caso de ser preciso.

Las pruebas de imagen más utilizadas para el diagnóstico y seguimiento de las metástasis óseas son la radiografía simple, la gammagrafía ósea, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética.

La radiografía simple continúa siendo la prueba más rápida, barata y fácilmente accesible para el diagnóstico de las metástasis óseas, por lo cual debería seguir siendo la primera prueba a realizar para la evaluación ante la presencia de dolor (Fig. 1). Asimismo resulta indispensable para la monitorización y medición de las lesiones así como para la planificación quirúrgica (16).

Habitualmente la localización metastásica es múltiple, salvo en casos esporádicos comentados como el



Fig. 1. Metástasis femoral por adenocarcinoma de mama. Radiografía simple, proyecciones PA y oblicua

cáncer renal, de tiroides o el plasmocitoma. En estos casos, la diferenciación entre un tumor primario óseo y una metástasis ósea única puede resultar difícil (17). Por otra parte, se ha descrito la existencia de metástasis óseas indetectables concurrentes que, ya en el momento diagnóstico inicial, acompañan a una erróneamente denominada lesión metastásica única (18).

El aspecto radiológico de las metástasis óseas puede clasificarse en osteolítico, osteoblástico y mixto, aunque una combinación histológica de resorción y formación ósea está presente en la gran mayoría de las lesiones. Las lesiones osteolíticas, a su vez, pueden estar bien o mal delimitadas, reflejando diferentes grados de agresividad de las metástasis. Así, un foco osteolítico circunscrito, con una corta zona de transición hacia el hueso normal refleja una menor agresividad. Las lesiones osteoblásticas, por su parte, se han clasificado en nodulares, moteadas y difusas, dependiendo de la densidad ósea (19).

La reacción perióstica (periostitis) en las metástasis óseas está ausente o es de una extensión limitada, a diferencia de lo que ocurre en los tumores óseos primarios en los que suele ser muy extensa. No obstante, se han descrito reacciones periósticas llamativas en el carcinoma de próstata, en los de origen gastrointestinal, en el retinoblastoma y en el neuroblastoma (20). Como regla general, la masa de partes blandas, infrecuentemente asociada a metástasis óseas, favorecerá el diagnóstico de una lesión primaria ósea maligna.

Por último, conviene recordar el consenso general existente por el cual, en caso de utilizarse la serie ósea metastásica como método de evaluación inicial de un paciente con cáncer, ésta debe ir siempre asociada a una

gammagrafía ósea, a ser posible realizada con antelación a la serie ósea, y que sirva de guía para la realización de adecuadas proyecciones.

La gammagrafía ósea utiliza, generalmente, difosfato de Tecnecio 99 (Fig. 2). Resulta positiva hasta en un 70% de los casos con dolor óseo y cáncer conocido, y en un 15% de pacientes con cáncer conocido sin dolor. La sensibilidad conocida de la gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas se atribuye a su dependencia del flujo sanguíneo local y de la relación formación/destrucción ósea. A los pocos minutos tras la inyección del radioisótopo, éste se concentra selectivamente en lugares donde el nuevo hueso reactivo acompaña a la neoplasia (21). Las imágenes obtenidas muestran "puntos calientes" que corresponden a los focos metastásicos.

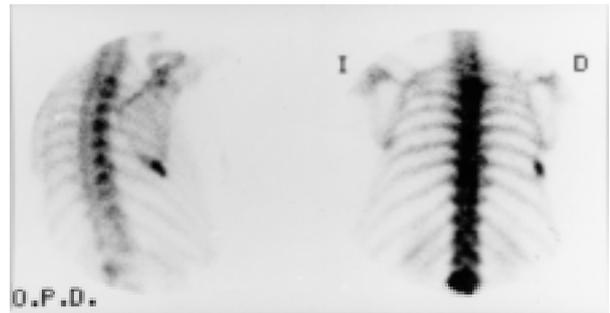


Fig. 2. Metástasis vertebrales y en 7ª costilla derecha por adenocarcinoma de mama. Gammagrafía ósea corporal total tras administración de 99m TC-Metil-Difosfonato.

En las neoplasias que no se acompañan de neoformación ósea pueden darse falsos negativos; tal es el caso del mieloma y los carcinomas anaplásicos altamente agresivos. Por otra parte, los falsos positivos pueden ser provocados por diversos trastornos óseos que conducen a un incremento en la acumulación del radioisótopo y que confirman la naturaleza no específica de la gammagrafía ósea.

Su uso en el seguimiento de las lesiones tras el tratamiento se basa en la creencia de que una reducción del acúmulo del trazador representa una respuesta clínica al tratamiento, y viceversa. Contrariamente a esta creencia, un aumento de captación del radioisótopo durante las etapas iniciales del tratamiento puede indicar una tendencia a la curación, como ocurre en el 10 - 15% de pacientes con cáncer de mama (22) y en el 6 - 23% de pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento hormonal (23). Igualmente, la conducta agresiva de un foco metastásico que produce destrucción ósea con baja neoformación de hueso, que provoca una reducción de la captación, puede ser malinterpretada como una mejoría.

La gammagrafía de radioinmunoisótopos trata de mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad de esta prueba; así, estudios preliminares con anticuerpos humanizados han mostrado resultados esperanzadores (24).

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) puede ser utilizada para la mejor descripción tridimensional de una

lesión localizada mediante gammagrafía ósea, especialmente en el caso de lesiones únicas en las que se plantea estudio ulterior mediante biopsia ósea o en aquellas localizadas en las cinturas pélvica o escapular. Asimismo, la TAC nos ofrece una mejor imagen del contenido mineral óseo y de la cortical, pudiendo informar sobre cambios (típicos en huesos pares) que nos orienten hacia la sospecha de infiltración tumoral (25, 26). Por último, resulta de gran valor en la evaluación preoperatoria ante afectación vertebral o pélvica metastásica, mostrando la posible destrucción ósea e invasión de tejidos blandos.

La *Resonancia Magnética (RM)* es el mejor método para valorar la afectación tumoral de la médula ósea, primera localización de la mayoría de los cánceres metastásicos. Es especialmente útil en el estudio del canal vertebral, documentando con exquisito detalle la relación entre un tumor invasivo y el cordón medular (Fig. 3). También ayuda a distinguir entre las fracturas secundarias a osteoporosis y las patológicas por tumor (27, 28), siendo un discriminador imperfecto. Ayuda al diagnóstico de las metástasis óseas mediante el estudio de los artefactos inducidos en el hueso trabecular, la captación de contraste y la discriminación agua - grasa (la médula ósea aparece brillante dado su componente grasa) (29). Finalmente, resulta ser un buen complemento de la cirugía y la radioterapia, como valoración previa a la intervención en la primera, y como planificación anterior y evaluación posterior al tratamiento en la segunda (30).



Fig. 3. Metástasis vertebrales por adenocarcinoma de mama. Resonancia magnética en secuencia STIR/SAG y en secuencia T1.

La *Tomografía de Emisión de Positrones (PET)* se fundamenta, desde los trabajos de Warzburg en 1930, en las diferencias metabólicas existentes entre tejido tumoral y normal. Hay, por ejemplo, un mayor consumo de glucosa por los tumores malignos, respecto a los tejidos normales, y cuanto mayor sea el consumo de glucosa mayor es la velocidad de crecimiento del tumor (31). Utiliza, entre otros, trazadores como la 18F fluorodeoxiglucosa o la 11C metionina (32). Presenta una muy buena correlación con las técnicas anteriormente comentadas en el diagnóstico de las metástasis óseas, especialmente en el caso de las osteolíticas y mixtas. En el caso de las osteoblásticas, técnicas como la gammagrafía ósea se muestran más sensibles (33). De particular interés resulta la mejor definición de la localización tumoral en las diferentes partes de la vértebra, pudiendo discernir fácilmente entre el cuerpo y los elementos posteriores vertebrales. La posible evaluación de respuesta a quimioterapia (34) y su uso como estadificación, al permitir conocer la presencia tumoral a nivel medular (35), son, entre otros, beneficios añadidos de esta técnica. Por último, y en referencia al coste de la prueba, hay publicados estudios en pacientes con carcinoma pulmonar que plantean un menor coste global a largo plazo al utilizar la PET en la estadificación inicial (36).

En lo que a *diagnóstico anatomopatológico* se refiere, la biopsia ósea, o en su defecto, la citopunción, guiadas por procedimientos radiológicos, cuando son factibles, son los métodos de trabajo más comunes. Estas técnicas se deben plantear ante determinadas situaciones: si no disponemos de otros lugares para realizarla con menor morbilidad, en caso de poder confirmar o descartar la presencia de una enfermedad metastásica previamente no existente, y para diagnóstico diferencial de masas osteolíticas o tumores primarios de hueso, en cuyo caso la biopsia incisional permitirá establecer el diagnóstico y el grado histológico de la lesión. Se deberá tener en cuenta el posible riesgo de hemorragia, como en el carcinoma renal y de tiroides dada su elevada vascularización. Asimismo se obtendrá muestra para estudio microbiológico en el caso de sospecha de cuadro infeccioso que pueda asemejar la lesión ósea metastásica, como en la tuberculosis y brucelosis.

Debemos recordar que entre el 3-15% de todos los tumores metastásicos son de primario desconocido, y que de éstos, el 20% presentan metástasis óseas (37); en este supuesto, las técnicas inmunohistoquímicas y la aplicación de un panel de anticuerpos monoclonales frente antígenos del tumor pueden ayudar al diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, en la actualidad, el tratamiento de las metástasis óseas es multidisciplinar, integrando la actuación de oncólogos médicos, cirujanos ortopédicos rehabilitadores y oncólogos radioterapeutas, dependiendo de la intención y fase evolutiva de la enfermedad. Para una mejor comprensión dividiremos el tratamiento de las

metástasis óseas y sus complicaciones en: tratamiento médico (quimioterapia, hormonoterapia, bifosfonatos y analgésicos), tratamiento ortopédico (profilaxis y tratamiento de las fracturas patológicas) y tratamiento radioterápico.

TRATAMIENTO MÉDICO

La modalidad de tratamiento médico a emplear en la enfermedad ósea metastásica viene determinada por el tipo histológico del tumor primario. Lógicamente, en aquellas neoplasias en las que no existe evidencia clara establecida de beneficio con tratamiento sistémico, como en el carcinoma renal y el melanoma, no se deben esperar mejores resultados en el caso de afectación ósea. Por el contrario, otras neoplasias como el cáncer de mama y el mieloma se beneficiarán del tratamiento sistémico con una consecuente ganancia en calidad de vida e incluso en supervivencia.

En el *cáncer de mama* con solo metástasis óseas, el tratamiento hormonal ha de considerarse como la primera opción terapéutica. El tamoxifeno y el acetato de medroxiprogesterona, se han asociado a ganancia en calidad de vida y respuestas que en algunos casos han concluido en normalización de marcadores (38). Los recientes avances en hormonoterapia, con la incorporación de los inhibidores específicos de la aromataasa, han relegado a algunos de los agentes utilizados con anterioridad a un segundo plano, tras demostrarse su mejor tolerancia y mayor eficacia (39). La probabilidad de respuesta será mayor en el caso de postmenopáusicas, ante receptores estrógenicos o de progesterona positivos, y en el caso de un prolongado intervalo libre de enfermedad. Recordemos la posibilidad de empeoramiento inicial tumoral, tras hormonoterapia, que en ocasiones puede distorsionar la evaluación de respuesta a tratamiento e incluso puede provocar complicaciones que impliquen riesgo vital como es el caso de la descrita hipercalcemia inducida por tamoxifeno (40).

Por otra parte, la quimioterapia en el cáncer de mama está indicada en aquellos casos en los que los receptores hormonales sean negativos, ante progresión a hormonoterapia, ante un corto intervalo libre de enfermedad o en el caso de existir afectación concomitante de órganos vitales y compromiso de la función respiratoria o hepática secundaria a localización metastásica (1). Se han descrito tasas de respuesta entre un 20 y un 60% con regímenes convencionales de quimioterapia (CMF, FAC) en metástasis óseas líticas, siendo raras las respuestas completas, pero pudiendo conllevar la estabilización o respuesta parcial un beneficio a largo plazo (41).

En el caso del *mieloma múltiple*, la supervivencia se ha visto aumentada mediante el uso selectivo de la quimioterapia a altas dosis (42). En cuanto al *cáncer prostático* con afectación ósea metastásica, se trata eficazmente mediante bloqueo androgénico total (análogos de LHRH asociados a antiandrógenos), consiguiendo este tratamiento combinado un mejor tiempo a la progresión que el único con análogos de LHRH (43).

Dentro del tratamiento médico merecen mención especial los *bifosfonatos* por su desarrollo, evolución e impacto. De conocida capacidad para inhibir la resorción ósea, se ha demostrado que pueden inhibir tanto la maduración de los precursores de osteoclastos como la fijación de los osteoclastos a la superficie ósea (44). Inicialmente utilizados para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por el tumor, del que constituyen piedra angular, posteriormente se asociaron a hormonoterapia y quimioterapia, mostrando un beneficio en el control sintomático, en la reducción de la morbilidad y de la velocidad de progresión ósea (45). No se han demostrado hasta la fecha beneficios en la supervivencia global. Aparte de los ya conocidos clodronato y etidronato, entre otros, nos centraremos en el pamidronato por su reciente incorporación al arsenal terapéutico para las metástasis óseas. Antes, no obstante, debemos destacar que, a pesar de una demostrada menor efectividad de la vía oral, no se puede considerar el tratamiento endovenoso como estándar actualmente, debido a posibles errores de diseño de los estudios que así lo justifican (46).

El *pamidronato* presenta un rápido inicio de acción presentándose alivio sintomático a las pocas semanas de la perfusión. De acción prolongada, se aconseja su administración cada tres o cuatro semanas dependiendo de la patología, excepto en la hipercalcemia inducida por el tumor en la que se utilizan infusiones repetidas durante varios días hasta la normalización de los niveles de calcio en sangre. A diferencia de los bifosfonatos utilizados anteriormente, no requiere control en caso de una función renal alterada, estando aconsejada, en estas situaciones, su administración lenta y a mayor dilución. Es cien veces y diez veces más potente que el etidronato y clodronato respectivamente. Reduce significativamente las complicaciones óseas en pacientes con mieloma múltiple y con cáncer de mama, disminuyendo de forma significativa las complicaciones óseas, el uso de radioterapia y el consumo de analgésicos utilizados para el dolor de origen óseo. Por último, la ausencia de modificación de las tasas de supervivencia con la adición de pamidronato a los diferentes tratamientos sistémicos, puede que sea debido a la progresión tumoral en localizaciones extraóseas.

Además de las medidas habituales para el control del dolor, con analgésicos y antiinflamatorios, se deben explotar las posibilidades de los bifosfonatos, la radioterapia y las medidas ortopédicas, sin olvidar ciertos procedimientos como la anestesia epidural. No olvidemos que el dolor óseo es el más frecuente en pacientes con cáncer y que sólo conociendo su etiopatogenia y comprendiendo su magnitud seremos capaces de ofrecer un control eficaz.

TRATAMIENTO ORTOPÉDICO

Dado que el asentamiento de una lesión metastásica sobre el hueso, ya sea destruyendo su cortical, medular o ambas, reduce la resistencia ósea a la torsión y su capacidad de ser doblado, el tratamiento ortopédico tratará de identificar a los pacientes cuyas lesiones óseas

impliquen un riesgo potencial de fractura, para así realizar una fijación profiláctica o en su defecto, y ante una fractura patológica establecida, lograr mediante procedimientos quirúrgicos, la unión de los fragmentos destruidos.

Alrededor de un 10% de los pacientes con enfermedad ósea metastásica se beneficiará de estos procedimientos, especialmente en los casos en los que la fractura patológica afecte al húmero y/o fémur.

Los estudios en que se ha intentado identificar los diversos factores que se asocian a un mayor riesgo de fractura coinciden en señalar a la radiografía simple como un método insuficiente para la valoración del riesgo, señalando la TAC como procedimiento ideal para tal fin (47,48).

Una vez producida la fractura, los fragmentos óseos difícilmente se volverán a unir a menos que sea mediante una técnica quirúrgica o tras radioterapia. En la mayoría de los casos se aplica la fijación interna en sus diferentes modalidades, ya sea con un clavo, placa o tornillo.

La indicación de placa - tornillo será más adecuada en el caso de pacientes que no toleren la anestesia prolongada y en fracturas metafisarias en las que la alta densidad ósea dificulte el tratamiento intramedular. Al no estabilizarse el hueso en su conjunto, el tratamiento placa - tornillo permitirá fracturas en otros puntos, asociando mayor riesgo de fracaso, especialmente a largo plazo (49).

En el caso de fracturas diafisarias, la fijación intramedular será la opción preferida. Incluso en casos de destrucción total de la zona, la fijación del extremo proximal y distal será posible gracias a dispositivos que incluyan tornillos y cemento óseo.

En el contexto de una compresión medular, la cirugía (mediante laminectomía posterior o descompresión anterior y reconstrucción del cuerpo vertebral) se emplea en casos muy seleccionados, tales como cuando se necesita el diagnóstico histológico, en el caso de compresión medular de causa incierta y en el supuesto de compresión medular en segmentos previamente irradiados.

Por último, debemos recordar que previamente a todo procedimiento quirúrgico ortopédico se deberá tener en cuenta el estado general del paciente, su operabilidad, los objetivos finales de la intervención y la expectativa estimada de vida. La cirugía de una fractura patológica conlleva un riesgo de infección y de hemorragia intraoperatoria no desdeñables, especialmente en tumores muy vascularizados como es el caso del mieloma y los cánceres renal y de tiroides.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La radioterapia de las metástasis óseas se emplea por su potencial efecto de control del dolor, permitiendo la reducción de consumo de analgésicos, por la posible inhibición del crecimiento del tumor, reduciendo su volumen y aliviando la presión ejercida sobre estructuras vecinas (ej.- compresión medular), y por posibilitar o mejorar la deambulación.

No está indicada en neoplasias calificadas de muy respondedoras a tratamiento sistémico o ante una enferme-

dad resecable con intención curativa. En el caso de afectación ósea múltiple, el tratamiento sistémico, ya sea quimioterapia u hormonoterapia, es el más adecuado; sólo en el caso de persistencia o progresión sintomática a tratamiento sistémico debe utilizarse el tratamiento radioterápico sobre las áreas más problemáticas. La radioterapia de un hemicerpo es una opción terapéutica que se ha planteado en neoplasias con afectación ósea difusa que carecen de tratamiento sistémico óptimo; habitualmente se utilizan dosis de 600 a 800 cGy, de las que se derivará una toxicidad aceptable (50), aunque de mayor severidad ante irradiación del hemicerpo superior.

En el supuesto de metástasis que afecten a la columna vertebral, la precocidad en el tratamiento radioterápico será básica para evitar una grave morbilidad. Debemos resaltar en este caso, la importancia de medidas ortopédicas y mecánicas que descarguen de peso las zonas irradiadas hasta que la integridad estructural haya sido reestablecida.

Ante pacientes con enfermedad diseminada en estadio avanzado, la dosis única será la opción preferida. Por el contrario en pacientes con expectativa de vida prolongada, se planificarán dosis más efectivas (> 4.000 cGy), con el fraccionamiento ideal.

Dentro del potencial beneficio analgésico, recordemos que la radioterapia alivia el dolor de, al menos, el 80% de los pacientes, siendo más rápidamente efectiva en el caso de dolor neurológico por compresión, que se aliviará tan pronto se produzca regresión tumoral; en el resto de los casos el beneficio se obtendrá no antes de los 10 a 14 días tras tratamiento. Conviene destacar que ante un incremento de dolor, o en el caso de dolor intercurrente en el transcurso de tratamiento radioterápico, se debe descartar siempre la aparición de una fractura patológica. Aunque algunas series destacan la mayor respuesta de metástasis óseas de cáncer de mama y próstata, no existe evidencia de que la respuesta a radioterapia sea diferente en función del tipo histológico de la neoplasia irradiada. A la luz de ciertos estudios (51), se ha postulado una posible relación dosis-respuesta, sin poderse concluir claramente a favor o en contra hasta la fecha. En cuanto a la dosis, en caso de intención antiálgica, diferentes estudios han concluido que la radioterapia en cortos períodos de tiempo (5 X 4 Gy X 1 sem) es tan eficaz como dosis aplicadas en mayor tiempo (10 X 3 Gy X 2 sem) (52); por otro lado, en cuanto a recalcificación se refiere, se creen mejores las dosis más fraccionadas (53). Recientemente, y en la búsqueda de la mejor analgesia, se han utilizado diferentes radiosótopos, tal es el caso del Yodo¹³¹ en el cáncer de tiroides, el Rhenio¹⁸⁶ en carcinoma prostático hormonoresistente (54), el Estroncio⁸⁵ (55), y el Samario¹⁵³ (56) en éstos y otros tumores, con mejoría franca del dolor, asociando una mínima toxicidad.

Por último, el éxito de la radioterapia dependerá de una meditada planificación que permita que un tratamiento a dosis óptimas se asocie con la mínima morbilidad, y de la correcta cooperación interdisciplinaria entre radioterapeutas, oncólogos médicos y cirujanos ortopédicos, que redundará, sin duda, en un mayor beneficio terapéutico para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrato Mena A. Metástasis óseas. *Rev Cáncer* 1992; 6(1): 35.
2. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, et al. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system: an indolent disease. *Am J Med* 1986; 81: 381.
3. Resnick D, Niwayama G. Skeletal Metastases. En: Resnick D, Niwayama G eds. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 2nd ed. WB Saunders Co. Philadelphia 1988; 3944.
4. Drury RAB, Palmer PH, Highman WJ. Carcinomatous metastases to the vertebral bodies. *J Clin Pathol* 1964; 17: 448.
5. Stanley P, Senac MO Jr, Segali HD. Intraspinal seeding from intracranial tumors in children. *Am J Roengenol* 1985; 144: 157.
6. Mundy GR. Pathology of skeletal metastases. ASCO 1998 Educational Book. American Society of Clinical Oncology eds. Alexandria, VA, 1998; pp 109.
7. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940; 112: 138.
8. Coleman RE. Management of bone metastases. ASCO 1998 Educational Book. American Society of Clinical Oncology eds. Alexandria, VA, 1998; pp 100.
9. Alonso MC, Taberero JM, Bellet M, et al. Prevención de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama. *Rev Cáncer* 1996; 10: 21.
10. Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1544.
11. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974; 291: 1041.
12. Firkin F, Seymour JF, Watson AM, et al. Parathyroid hormone-related protein in hypercalcemia associated with haematological malignancy. *Br J Haematol* 1996; 94: 486.
13. Charhon SA, Chapuy MC, Delving EE, et al. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma. Special reference to osteomalacia. *Cancer* 1983; 51: 918.
14. Nelson JB, Hedician SP, George DJ, et al. Identification of endotelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995; 1: 944.
15. Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, et al. Substance P and CGRP-immunoreactive nerves. *Peptides* 1988; 9: 165.
16. Healey JH. Metastatic cancer to the bone. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th edition, 1997, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, pp 2570.
17. Priolo F, Cerase A. The current of radiography in the assesment of skeletal tumors and tumor-like lesions. *Eur J Radiol* 1998; 27 (suppl 1): 77.
18. Tongaoker HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma, a review. *J Surg Oncol* 1992; 49: 45.
19. Wilner D. Cancer Metastasis to Bone. En: Wilner D ed. *Radiology of bone tumors and allied disorders*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1982; pp 3641.
20. Libson E, Bloom RA, Halperin I. Perosteal "sunburst" pattern due to a prostatic metastases. *Diagn Imaging* 1981; 50: 146.
21. Galasko CSB. Mechanism of uptake of bone imaging isotopes by skeletal metastases. *Clin Nucl Med* 1980; 12: 565.
22. Bitron JD, Bekerman C, Desser RK. The predictive value of bone scans in assessing response to chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer* 1980; 45: 1562.
23. Pollen JJ, Witztum KF, Ashburn WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *Am J Roengenol* 1984; 142: 773.
24. Rieker O, Grunwald F, Layer G, et al. Disseminated bone marrow metastases from primary breast cancer: detection and follow up by radioimmune bone marrow scintigraphy. *J Nucl Med* 1994; 35: 1485.
25. Helms CA, Cann CE, Brunelle FO, et al. Detection of bone marrow metastases using quantitative computed tomography. *Radiology* 1981; 140: 745.
26. Hermann G, Rose JS, Strauss L. Tumor infiltration of the bone marrow: comparative study using computed tomography. *Skel Radiol* 1984; 11: 17.
27. Colletti PM, Dang HT, Deservan Mw, et al. Spinal MR imaging in suspected metastases: correlation with skeletal scintigraphy. *Magn Reson Imaging* 1991; 9: 349.
28. Tan SB, Kozak JA, Mawad ME. The limitation of MRI in the diagnosis of pathological vertebral fractures. *Spine* 1991; 16: 919.
29. Vanel D, Bittoun J, Tardiron A. MRI of bone metastases. *Eur Radiol* 1998; 8 (8): 1345.
30. Ramsey RG, Zacharias CE. MR imaging of the spine after radiation therapy: easily recognizable effects. *Am J Roengenol* 1985; 144: 1131.
31. Warburg O. *The metabolism of tumors*. New York. Smith, 1931; 129.
32. Leskinen-Kallio S. Positron emission tomography in oncology. *Clin Physiol* 1994; 14 (3): 329.
33. Minn H, Soini I. 18 fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 61.
34. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al. Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. *J Nucl Med* 1993; 34 (1): 12.
35. Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole body positron emission tomography. *Blood* 1998; 91 (9): 3340.
36. Kubota K, Yamada S, Fukuda H, et al. Cost effectiveness analysis of FDG-PET in the differential diagnosis and staging of lung cancer in Japan. *Kaku Igaku* 1997; 34 (5): 329.
37. Simon MA, Karluk MB. Skeletal metastases of unknown origin. Diagnostic strategy for orthopedic surgeons. *Clin Orthop Rel Res* 1982; 166: 96.
38. Kurihara T, Higashi Y, Suemasu K, et al. Multidrug resistant recurrent breast cancer which responded to medroxyprogesterone acetate showing a remarkable improvement in the quality of life: report of a case and the role of team medical care. *Surg Today* 1998; 28 (9): 979.
39. Dowsett M. Aromatase inhibitors come of age. *Ann Oncol* 1997; 8: 631.
40. Mulvenna PM, Wright AI, Podd TJ. Life-threatening tamoxifen-induced hypercalcemia. *Clin Oncol* 1999; 11 (3): 193.
41. Harvey HA. Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal therapy of bone metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1646.
42. Savarase DMF, Hsieh CC, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose scalation in patients with haematologic malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2981.
43. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419.
44. Fitton A, Mc Tavish D. Pamidronate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1994; 47: 945.
45. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al. Randomized, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340: 1049.
46. Major PP, Lipton A, Berenson J, et al. Oral bisphosphonates: a review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88: 6.
47. Callaway GH, Healey JH. Surgical management of metastatic carcinoma. *Curr Opin Orthop* 1990; 1: 416.
48. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system. *Clin Orthop* 1989; 249: 256.
49. Dijkstra S, Wiggers T, van Geel BN, et al. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones: a retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Eur J Surg* 1994; 160: 535.
50. Hayashi S, Hoshi H, Iida T, et al. Multi - fractionated wide - field radiation therapy for palliation of multiple asymptomatic bone metastases from solid tumors. *Radiat Med Med Imaging Radiat Oncol* 1999; 17 (6): 411.
51. Ben Josef E, Shamsa F, Youssef E, et al. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (3): 715.

52. Koswig S, Buchali A, Bohmer D, et al. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(10): 509.
53. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3Gy vs 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (10): 500.
54. Graham MC, Scher HI, Liu GB, et al. Rhenium-186-labeled hydroxyethylidene diphosphonate dosimetry and dosing guidelines for the palliation of skeletal metastases from androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (6): 1307.
55. Giamarille F, Mognetti T, Blondet C, et al. Bone pain palliation with ⁸⁵Sr therapy. *J Nucl Med* 1999; 40 (4): 585.
56. Serafini An, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1574.