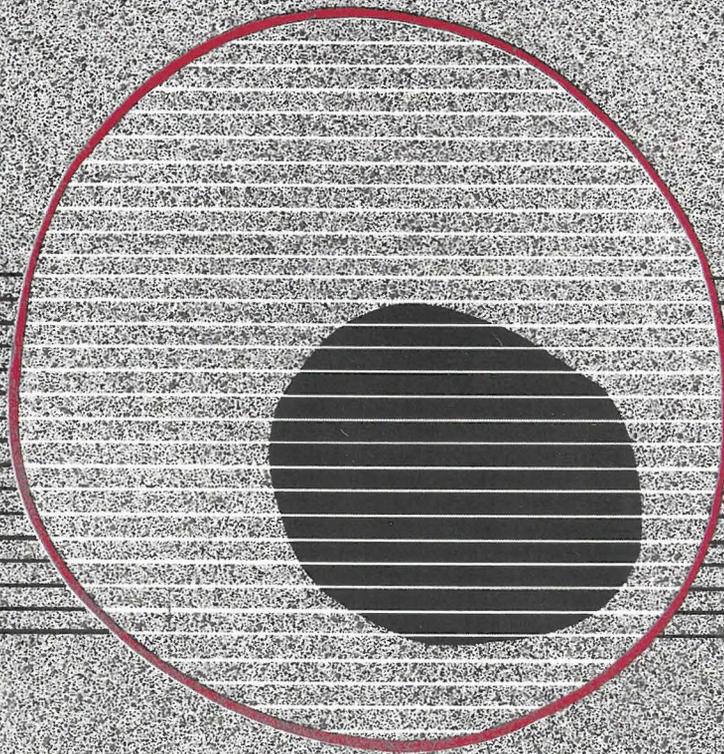


revisiones en

CANCER

TUMORES ÓSEOS MALIGNOS

VOL. 20, NUM. 4, 2006



ARÁN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 20

NÚM. 4

Aspectos anatomopatológicos relevantes de los tumores óseos malignos L. Ortega Medina	157
Historia natural y estadiaje de los osteosarcomas M. Martínez García, X. García del Muro Solans	167
Métodos de imagen actuales en el estudio de los tumores óseos malignos M. Jorquera Moya, A. Martín Peinador	174
Tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE): tratamiento multidisciplinar J. Fra Rodríguez, M. J. Antuña, M. Luque Cabal, P. Jiménez Fonseca, J. M. Buesa Pérez	180
Metástasis óseas: tratamiento multidisciplinar A. Juárez Marroquí, A. Blasco Cordellat, C. Camps Herrero	188

Aspectos anatomopatológicos relevantes de los tumores óseos malignos

L. ORTEGA MEDINA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Se revisan los aspectos morfológicos macroscópicos, microscópicos e inmunohistoquímicos de los tumores óseos malignos. Para ello se sigue la nueva clasificación de estos tumores de la Organización Mundial de la Salud de 2002. Se analizan especialmente las neoplasias más frecuentes, como el osteosarcoma y el condrosarcoma o el sarcoma de Ewing/PNET, aunque también se comentan algunas entidades que han sido descritas en la literatura pero que no figuran en dicha clasificación. También se hace especial énfasis en la necesidad de una estrecha colaboración entre los distintos profesionales implicados en la asistencia a los pacientes afectados de tumores óseos malignos, ya que la interpretación de la biopsia no es siempre fácil para el patólogo por lo que se requiere el conocimiento de la historia clínica y de la radiología en la valoración diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Tumores óseos malignos. Anatomía patológica. Osteosarcoma. Condrosarcoma. Sarcoma de Ewing/PNET. Clasificación de la OMS.

Desde la última puesta al día en esta revista de la patología de los tumores óseos malignos (1), los últimos avances han conducido a una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2). Sin embargo un hecho permanece y permanecerá inmutable: la necesidad de una estrecha colaboración entre los distintos profesionales implicados en la asistencia a los pacientes afectados de tumores óseos malignos. Como en otros campos de la oncología, la biopsia, cuya interpretación no es siempre fácil para el patólogo, es fundamental para el diagnóstico y clasificación de una lesión determinada, y dado que los tumores

ABSTRACT

The gross, microscopic and immunohistochemical features of the malignant bone tumours are reviewed. The new 2002 World Health Organisation classification is followed. The most frequent neoplasms like osteosarcoma, chondrosarcoma and Ewing/PNET sarcoma are specially studied, although certain entities that have been described in the literature but that are not listed in the aforementioned classification are also commented. Special emphasis is done on the need of a close collaboration between the different specialists involved in the diagnosis and management of patients with bone tumours. Biopsy interpretation is not always easy for the pathologist and so it is essential to know the clinical data and image studies to achieve a correct diagnosis.

KEY WORDS: Malignant bone tumours. Surgical pathology. Osteosarcoma. Chondrosarcoma. Ewing/PNET sarcoma. WHO classification.

óseos tienen formas de presentación clínica relativamente constantes 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.

En esta revisión haremos especial hincapié en aquellas entidades de comportamiento maligno reflejadas en la clasificación de la OMS (2).

TUMORES FORMADORES DE HUESO

OSTEOSARCOMA

A excepción del mieloma, el osteosarcoma es la neoplasia ósea maligna más frecuente. Se caracteriza porque las células neoplásicas forman, aunque sea en pequeñas cantidades, hueso inmaduro o sustancia osteoide. Tiene distintas formas clínicopatológicas dependiendo del estado del hueso, de la localización o de ciertas formas de presentación (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 periostal
Osteosarcoma paraostal o yuxtacortical
Formas clínico-patológicas especiales:
Telangiectásico
De células pequeñas
Central de bajo grado
Localizaciones especiales:
Osteosarcoma de mandíbula y huesos craneofaciales
Osteosarcomatosis (osteosarcoma múltiple)
Osteosarcoma de partes blandas (extraesquelético)

OSTEOSARCOMA CLÁSICO

También llamado convencional, medular o central. Es una lesión más frecuente en el joven, aunque puede aparecer en adultos y viejos en el caso de lesiones secundarias. Se localiza preferentemente en la zona medular de la metafisis de huesos largos, especialmente en torno a la rodilla. Macroscópicamente suele ser grande (mayor de 5 cm), blando o duro dependiendo de la cantidad de hueso que forme y con áreas cartilaginosas. Con frecuencia rompe la cortical, levanta el periostio y muestra masa de partes blandas (Fig. 1). Microscópicamente tiende a ser un sarcoma pleomorfo en el que las células pueden ser muy variables: fusiformes, epitelioides, ovoides, plasmocitoides, claras, pequeñas, mono- o multinucleadas y, con frecuencia, una mezcla de las anteriores. Por ello el diagnóstico se debe basar, como en el resto de los osteosarcomas, en la identificación de sustancia osteoide y/o hueso producido directamente por las células neoplásicas. Los rasgos más característicos del osteoide son el aspecto homogéneo, eosinófilo, con cierto aspecto refráctil, la calcificación inicial y la presencia de células de citoplasma amplio en torno a las bandas (Fig. 2). Hay que distinguirlo de otras sustancias eosinófilas extracelulares, como la fibrina, el amiloide y el colágeno. Las variantes morfológicas son

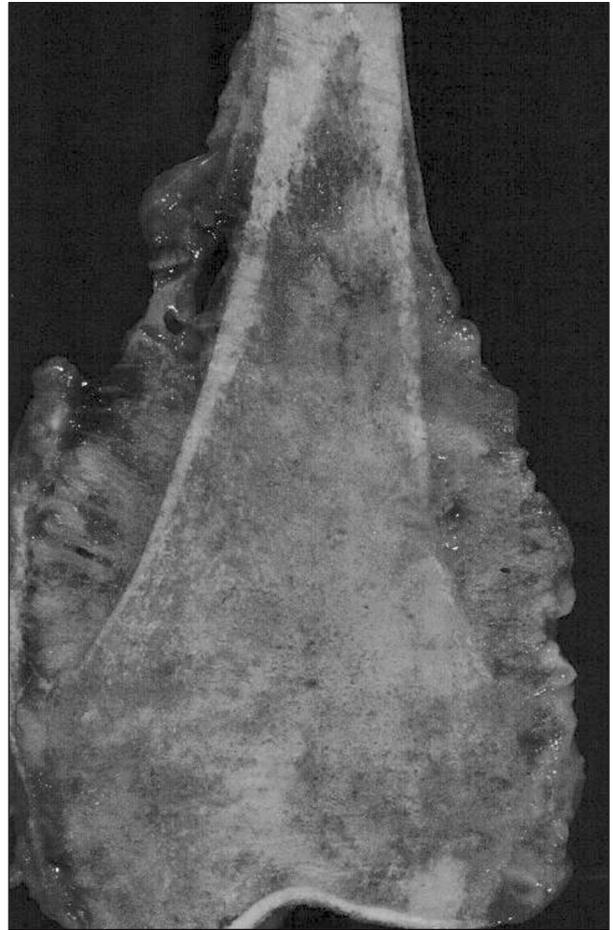


Fig. 1. Osteosarcoma. Tumor metafisario femoral distal que destruye la cortical e infiltra ampliamente las partes blandas.

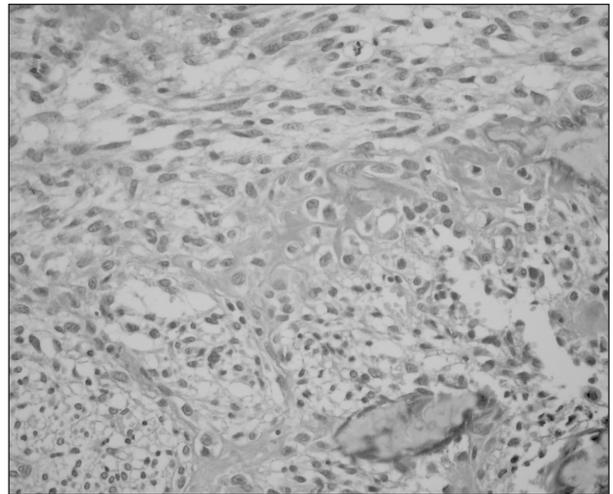


Fig. 2. Osteosarcoma: sustancia oseoide reticular, parcialmente calcificada entre las células tumorales con atipia (HE, 200x).

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 (3). El aspecto morfológico varía según el tipo histológico, de forma que podemos encontrar distintos cuadros anatomopatológicos, si bien los más importantes son los siguientes:

—*Osteosarcoma osteoblástico*: predomina el componente osteoblástico y la sustancia osteoide, con mineralización que frecuentemente se extiende a partes blandas. Se observa desde osteoide fino reticular hasta masas densas, compactas de osteoide y hueso.

—*Osteosarcoma condroblástico*: predomina la diferenciación condroide, en forma de masas lobuladas de cartílago cuyas células muestran atipias, entremezcladas con elementos no cartilaginosos. En su parte periférica los islotes de cartílago se continúan con un población celular formadora de osteoide (4).

—*Osteosarcoma fibroblástico*: proliferación fusocelular similar a un fibrosarcoma de alto grado, con producción mínima y focal de osteoide.

Hay otras formas más raras que tampoco muestran diferencias pronósticas y que sólo muestran importancia para el patólogo, ya que pueden ser difíciles de caracterizar como osteosarcomas:

—*Osteosarcoma osteoblástico-esclerosante*: que se caracteriza por mostrar gran cantidad de hueso y sustancia osteoide (5).

—*Osteosarcoma tipo osteoblastoma*: pueden ser tan similares a los osteoblastomas que conduzcan a dificultades diagnósticas, especialmente cuando están radiológicamente bien circunscritos. Su existencia puede explicar la descripción del llamado osteoblastoma agresivo o maligno. La diferenciación se debe hacer, histológicamente, por la presencia de bordes permeativos (6).

—*Osteosarcoma tipo fibroma condromixoide*: constituido por lóbulos de células estrelladas o poligonales, con moderada atipia y mitosis, inmersas en un estroma mixoide recordando al fibroma condromixoide, pero con formación de osteoide (7).

—*Osteosarcoma tipo condroblastoma*: similar a este tipo de tumor cartilaginoso (8).

—*Osteosarcoma de células claras*: es raro y puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con otras neoplasias que pueden tener variantes con células claras, como son el condrosarcoma, condroblastoma, cordoma, adamantinoma y sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (9).

—*Osteosarcoma tipo fibrohistiocitoma maligno*: aunque focalmente muestra formación de osteoide (10), es muy similar al fibrohistiocitoma maligno, especialmente en la extensión a partes blandas y en las metástasis.

—*Osteosarcoma rico en células gigantes*: gran cantidad de células gigantes de tipo osteoclastico, por lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial con el tumor de células gigantes (11).

—*Osteosarcoma epitelioides*: junto a áreas típicas de osteosarcoma hay zonas de aspecto epitelial, tanto desde el punto de vista arquitectural como citológico. En estas áreas hay positividad con técnicas de inmunohistoquímica para marcadores epiteliales como citoqueratina y antígeno

epitelial de membrana tanto en las células de aspecto epitelial, como ocasionalmente en las de aspecto mesenquimal (12), no obstante, las células neoplásicas coexpresan osteonectina demostrando su origen osteoblástico (13).

En independencia de su morfología la mayor parte de los osteosarcomas tienen aberraciones cromosómicas complejas, tanto desde el punto de vista numérico como estructural. (14). No se ha descrito ninguna translocación específica ni ninguna otra alteración estructural de importancia diagnóstica, si bien ciertas regiones cromosómicas muestran alteraciones más frecuentemente, como son 1p11-13, 1q11-12, 1q21-22, 11p14-15, 14p11-13, 15p11-13, 17p y 19q13 y los desequilibrios más frecuentes son +1, -6q, -9, -10, -13 y -17 (14). Con hibridación genómica comparativa se ha observado ganancia de ciertas regiones cromosómicas. La ganancia de 8q23 se encuentra en el 50% de los casos (15) y se asocia a un peor pronóstico (16). También se ha encontrado por hibridación *in situ* fluorescente (FISH) mayor número de copias del gen *myc* en la región 8q24 en el 44% de los casos (15). Las pérdidas más frecuentes se encuentran en 2q, 6q, 8p y 10p (17). Hay pérdida de heterocigosidad de los brazos cromosómicos 3q, 13q, 17p y 18q, siendo la incidencia alta en 3q26, 6,6-26,3, por lo que se ha sugerido que en esta zona puede existir un gen supresor (18). También se ha descrito la amplificación de determinados genes, como el MDM2 en el 14% de los casos (19) y el PRIM1 en el 41% (20). En los osteosarcomas agresivos se expresa CDK4 más frecuentemente, de forma aislada o conjuntamente con MDM2 (21). Además ciertos genes, como CCND2, ETV6 y KRAS2 en 12p y MDM2 en 12q, están amplificados de forma diferente en los osteosarcomas de bajo grado (yuxtacorticales) y en los de alto grado (22). Se ha descrito sobreexpresión génica hasta en el 50% de osteosarcomas de MET (23), FOS (24), de la proteína ósea morfogenética 6 y del receptor 2 de la proteína ósea morfogenética (25).

Desde un punto de vista pronóstico no hay mucha diferencia entre los distintos tipos de osteosarcoma clásico que hemos mencionado. 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 tienen implicaciones pronósticas en el osteosarcoma. Se han estudiado un gran número de factores que pudieran tener importancia pronóstica, como la producción de proteína morfogenética (26), la expresión de glicoproteína-p (27), las mutaciones de p53 (28) o la expresión de HER2/erb-2 (29). Sin embargo, el mejor indicador de la supervivencia es el grado de respuesta a la quimioterapia preoperatoria, por lo que el estudio morfológico de la pieza de resección es fundamental. Cuanto más extensa es la necrosis, mejor será el pronóstico. Así, se distinguen (30):

—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.

FORMAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS ESPECIALES

OSTEOSARCOMA TELANGIECTÁSICO

Es un tumor maligno formador de hueso que se caracteriza por: a) tratarse de una lesión predominantemente lítica, destructiva, con fractura patológica frecuente, sin apenas esclerosis en la radiología; b) existencia de al menos una cavidad quística blanda en la pieza; y c) presencia de uno o más 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 (30). Puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con lesiones benignas como el quiste óseo aneurismático (4). Actualmente su pronóstico es similar al del osteosarcoma convencional (31).

OSTEOSARCOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Constituido por un crecimiento difuso de células pequeñas, con formación variable de sustancia osteoide. Se distinguen tres patrones morfológicos (32): tipo sarcoma de Ewing, tipo linfoma y tipo fusocelular. Al tratarse de una neoplasia de células pequeñas 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 rabdomiosarcoma y el neuroblastoma (32).

OSTEOSARCOMA CENTRAL DE BAJO GRADO

También llamado osteosarcoma bien diferenciado intramedular. Está constituido por tejido óseo y fibroso hipo o moderadamente celular dispuesto en haces, con mínima atipia y sólo mitosis ocasionales recordando al fibroma desmoplásico (33). Muestra cantidad variable de osteoide y hueso, que puede ser plexiforme o maduro, por lo que semeja a la displasia fibrosa o al osteosarcoma yuxtacortical respectivamente. Su pronóstico es similar a este último (34).

OSTEOSARCOMA PERIOSTAL

Surge de la superficie ósea diafisaria o metafisodiafisaria de los huesos largos y puede afectar a parte o a toda su circunferencia. Es más frecuente en niñas, en la diáfisis tibial o femoral. Muestra aspecto cartilaginoso con formación de espículas óseas perpendiculares al hueso. Inicialmente no infiltra la medular, aunque esta puede afectarse hasta en el 46% de los casos. Microscópicamente es de tipo condroblástico con osificación endocondral (35). El componente cartilaginoso predomina, pero siempre se encuentran focos de osteosarcoma. Tiene mejor pronóstico que el osteosarcoma central (4).

OSTEOSARCOMA PARAOSTAL

También llamado yuxtacortical. Es un osteosarcoma de superficie que suele surgir en la región metafisaria de los huesos largos, especialmente en la porción distal del fémur, aunque también en la proximal de tibia y húmero, y que se relaciona con el periostio, con el tejido conectivo paraostal o con ambos. Está en continuidad directa con la cortical y separado de ella por una banda fibroesclerótica. Se presenta como una masa lobulada, a veces con focos cartilaginosos, adherida a la cortical. En el 50% de los casos hay infiltración cortical y medular, que es inferior al 25% del diámetro del hueso.

El cuadro microscópico es de vital importancia en la evaluación correcta de estas lesiones. Algunos autores distinguen tres grados de malignidad que tienen implicaciones pronósticas (36):

—Grado I (clásico, bajo grado): en el seno de un tejido fibroso de aspecto benigno, que recuerda a la fibromatosis, sin atipias, se observan trabéculas óseas irregulares. En ocasiones puede haber islotes de cartílago.

—Grado II (grado intermedio): el estroma fibroblástico es más celular, con células moderadamente atípicas y con mitosis (Fig. 3). Las trabéculas son más plexiformes y se pueden ver osteoblastos hinchados hiper cromáticos.

—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 este (37). Por este motivo en la última clasificación de la OMS (2) este último tipo se ha eliminado del grupo del osteosarcoma paraostal y ha sido trasladado a un grupo propio denominado osteosarcoma de alto grado de superficie, ya que tanto las variantes morfológicas como el inmunofenotipo y el pronóstico es similar al osteosarcoma convencional.

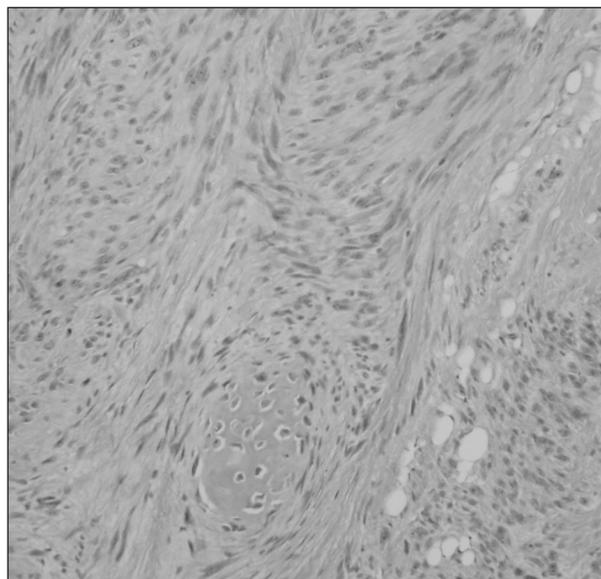


Fig. 3. Osteosarcoma yuxtacortical grado II. Células de aspecto fibroblástico, con cierta atipia, entre trabéculas de hueso maduro (HE, 200x).

El pronóstico del osteosarcoma paraostal es bueno, aunque exista afectación medular, con una supervivencia del 91% a los 5 años (36).

Por último hay que reconocer el denominado osteosarcoma paraostal desdiferenciado. Este término se refiere a aquel osteosarcoma paraostal en el que existen zonas de sarcoma de alto grado, o bien a aquel osteosarcoma paraostal que tras el tratamiento recidiva como un sarcoma sobre de alto grado. Como es lógico el pronóstico va a venir dado por las zonas de alto grado (38).

OSTEOSARCOMA INTRACORTICAL

La variante se distingue únicamente por su localización intracortical, si bien no consta como una categoría definida en la clasificación de la OMS, aunque se reconoce que merece una mención especial (2). Microscópicamente se han descrito múltiples subtipos morfológicos. Se cree que surge del tejido mesenquimal del interior de los conductos de Havers (39).

OSTEOSARCOMA DE MANDÍBULA Y HUESOS CRANEOFACIALES

Como el anterior no es una categoría específica, aunque se puede separar del osteosarcoma convencional porque ocurre en un grupo de pacientes de mayor edad, es fundamentalmente de tipo condroblástico y tiene mejor pronóstico (4).

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 sobre enfermedad de Paget, tras radiación o en el seno de otras enfermedades óseas como el infarto óseo, la displasia fibrosa, y sobre prótesis osteoarticulares (4). Otras asociaciones son raras. No hay diferencias morfológicas ni pronósticas con el osteosarcoma convencional.

OSTEOSARCOMA MÚLTIPLE

No consta como una categoría definida en la clasificación de la OMS, aunque se reconoce que merece una mención especial (2). 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 (40).

TUMORES FORMADORES DE CARTÍLAGO

CONDROBLASTOMA

El condroblastoma, aunque es un tumor benigno puede recurrir y en raras ocasiones metastatizar (41). Es raro, epifisario, y está 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 osteoclasto. Las lesiones metastatizantes no difieren morfológicamente de las que tienen un comportamiento benigno.

CONDROSARCOMA

El condrosarcoma muestra diferenciación hacia cartílago hialino. Es el segundo tumor óseo maligno más frecuente y también forma un grupo heterogéneo de neoplasias de presentación y rasgos morfológicos característicos (Tabla II).

TABLA II

CLASIFICACIÓN DEL CONDROSARCOMA

Afectación en hueso sano o enfermo
Condrosarcoma primario
Condrosarcoma secundario
Localización en el hueso
Condrosarcoma central
Condrosarcoma perióstico
Variantes microscópicas
Condrosarcoma clásico
Condrosarcoma de células claras
Condrosarcoma mesenquimal
Condrosarcoma desdiferenciado

CONDROSARCOMA CLÁSICO

También llamado convencional, aparece en la médula, más frecuentemente en los huesos de la pelvis, especialmente en el ilion, seguido del fémur proximal, húmero proximal, fémur distal y costillas. Raramente aparece en huesos cortos de manos y pies y es extraordinariamente raro en columna vertebral y huesos craneofaciales. Macroscópicamente es multilobular, con masas que erosionan la cortical y que se pueden extender a partes blandas. Es de consistencia firme, coloración blanquecino-azulada y aspecto translúcido. Microscópicamente está constituido por lóbulos de cartílago hialino, que pueden estar separados por bandas fibrosas o mostrar un crecimiento permeativo en el hueso adyacente y cambios mixoides. Los nódulos cartilaginosos muestran aumento de la celularidad, más de un condrocito por laguna isogénica, células binucleadas, hiperpro-

masia y discreta atipia. El aspecto más importante del condrosarcoma desde un punto de vista anatomopatológico, es la dificultad que entraña el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad del condrosarcoma clásico cuando es de bajo grado y, aunque existen una serie de criterios morfológicos, es de ayuda inestimable conocer los parámetros clínicos y radiológicos. En este sentido hay que recalcar que en los huesos cortos de manos y pies los encondromas pueden mostrar hiper celularidad, hiper cromasia y otros rasgos de agresividad morfológica sin que ello implique, sin embargo, malignidad. También hay que comentar que en ocasiones el estudio radiológico es más eficaz para valorar el crecimiento infiltrativo y destructivo de la lesión.

En el condrosarcoma es imprescindible realizar una valoración en grados (1, 2 y 3), que se basa fundamentalmente en el grado de celularidad, el tamaño nuclear y la hiper cromasia, aunque otros rasgos morfológicos acompañantes también son valorables (30) (Fig. 4). El rasgo predictivo de recurrencia y metástasis más importante es el grado. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con condrosarcoma grado 1 es del 89%, mientras que la de los grados 2 y 3, valorada conjuntamente, es del 53% (42).

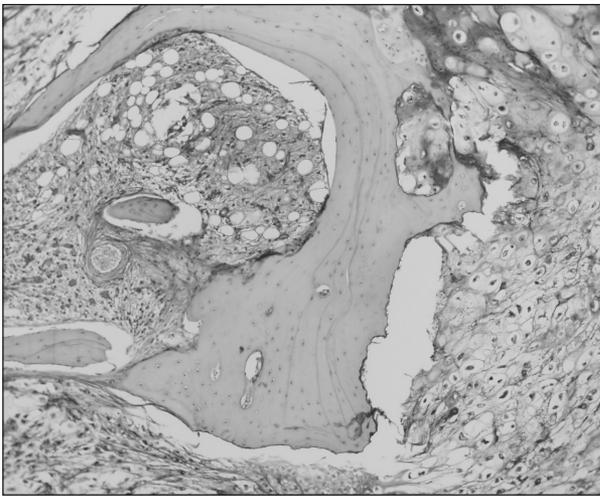


Fig. 4. Condrosarcoma de bajo grado con crecimiento permeativo. Infiltración del hueso medular por masas lobuladas de cartilago bien diferenciado (HE, 100x).

CONDROSARCOMA DE CÉLULAS CLARAS

Es un tumor de bajo grado, epifisario, que algunos consideran como la variante maligna del condroblastoma. Puede afectar cualquier hueso aunque es más frecuente en la epífisis proximal de húmero y fémur. Macroscópicamente no hay rasgos de lesión cartilaginosa. Está constituido por células claras dispuestas en sábana, positivas con proteína S-100, con islotes de cartilago hialino que puede estar calcificado y osificado (43), entremezcladas con osteoclastos y, en algunos casos, con hueso plexiforme con positividad para osteonectina. En muchas ocasiones se encuentran zonas de condrosarcoma clásico de grado I. El pronóstico, si la resección es adecuada, es bueno.

CONDROSARCOMA MESENQUIMAL

Es una neoplasia altamente agresiva que muestra un patrón bifásico. Está constituida por masas de células pequeñas indiferenciadas, que crecen difusamente o con patrón hemangiopericitoides e islotes de cartilago hialino más o menos inmaduro (44). Muestra una distribución amplia, aunque los huesos que más se afectan son los craneofaciales, especialmente la mandíbula, las costillas, el íleon y la columna vertebral. Macroscópicamente es de consistencia blanda, con frecuentes áreas de necrosis y hemorragia. Puede mostrar áreas de calcificación y de cartilago. Por el aspecto microscópico descrito se distinguen dos variantes que hay que diferenciar por su tratamiento y comportamiento diferentes (45) 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 primitivo (46). Para ello puede ser de utilidad la expresión de colágeno tipo II en el condrosarcoma mesenquimal, que sin embargo no es expresado en otros sarcomas como el de Ewing o el hemangiopericitoma (47).

CONDROSARCOMA DESDIFERENCIADO

Es una variante rara y sumamente agresiva. Se caracteriza por presentar dos componentes claramente diferenciados que se evidencian macro y microscópicamente. Por una parte muestra focos de condroma o condrosarcoma de bajo grado y por otra, áreas de sarcoma de alto grado, generalmente del tipo de fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno, aunque puede mostrar diferenciación hacia otros tumores como el rhabdomyosarcoma (48). Afecta preferentemente a los huesos pélvicos al húmero y al fémur. El pronóstico es muy malo.

CONDROSARCOMA MIXOIDE

La OMS no describe esta variante en la clasificación de los tumores óseos pero sí en la de partes blandas (2). Aunque está descrito en el hueso como una neoplasia, de malignidad intermedia, de disposición nodular, constituida por hileras y grupos de células en el seno de abundante estroma mixoide, algunos autores consideran que la lesión ósea es diferente de la extraesquelética, 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 (49).

CONDROSARCOMA PERIOSTAL

También llamado yuxtacortical. Surge por debajo o dentro del periostio (50). Es grande (mayor de 5 cm) y aspecto similar al condrosarcoma convencional afectando, desde la superficie ósea, las partes blandas. Puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el osteosarcoma periostal.

CONDROSARCOMA SECUNDARIO

Surgen sobre lesiones óseas preexistentes, especialmente condromas y osteocondromas. En este último caso se observa un ribete cartilaginoso mayor de 2 cm. Es más frecuente en casos de condromatosis (enfermedad de Ollier y síndrome de Maffucci) y osteocondromatosis múltiple. La morfología es idéntica a la del condrosarcoma convencional (2).

TUMORES FIBROBLÁSTICOS

FIBROSARCOMA

Tumor de células fusiformes, raro y altamente agresivo que se caracteriza por un crecimiento fascicular en "espina de pescado". Forma cantidad variable de colágeno y no muestra diferenciación osteoide ni cartilaginosa. Afecta fundamentalmente a la metafisis de los huesos largos y es morfológicamente similar al fibrosarcoma de partes blandas, de consistencia firme y aspecto arremolinado (51). Es importante establecer el grado para evaluar el pronóstico, ya que la supervivencia es del 83% a los 10 años en las lesiones de bajo grado, y sólo del 34% en los de alto grado (52).

TUMORES FIBROHISTIOCITARIOS

FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO

Es un sarcoma compuesto de fibroblastos y células pleomórficas dispuestas formando un patrón estoriforme. Es de histogénesis controvertida, aunque estudios ultraestructurales indican que está íntimamente relacionado con los fibroblastos y los miofibroblastos (53). Afecta con mayor frecuencia a los huesos largos de las extremidades inferiores, especialmente a las metafisis de la rodilla. Los rasgos macroscópicos no son específicos, si bien demuestran la agresividad de la neoplasia por la destrucción cortical y la infiltración de partes blandas. El aspecto microscópico es variable, ya que se han descrito variantes similares a la de su contrapartida de partes blandas, aunque el patrón más frecuente es el estoriforme-pleomórfico (53). Hay que diferenciarlo del osteosarcoma, ya que en su porción periférica puede observarse osteoide y hueso procedentes de la reacción perióstica, si bien las células neoplásicas no tienen capacidad osteogénica.

SARCOMA DE EWING / TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO (PNET)

El sarcoma de Ewing y el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) son neoplasias pertenecientes a la misma familia de tumores, que se distinguen exclusivamente por el grado de diferenciación. Están constituidos por células pequeñas con distintos grados de diferenciación neuroectodérmica demostrada por microscopía

óptica, electrónica o por inmunohistoquímica. El sarcoma de Ewing no muestra diferenciación, mientras que en el PNET, esta se puede demostrar por alguno de estos métodos. La localización más frecuente es la diáfisis o región metafiso-diafisaria de los huesos largos, aunque la pelvis y las costillas también se afectan con frecuencia. Macroscópicamente es blando con hemorragia y necrosis que se puede confundir con pus. Microscópicamente muestra un 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 nucleolo. El PNET puede tener disposición lobular, estroma fibrilar, zonas de células fusiformes y células pequeñas que forman rosetas y pseudorosetas. Además presenta reactividad frente a marcadores neurogliales como son los siguientes: enolasa neuronal específica, proteína S-100, cromogranina, sinaptofisina, CD57, proteína ácida gliofibrilar y neurofilamentos (54). También se puede comprobar la presencia en la superficie de las células, tanto del sarcoma de Ewing como del PNET, de la proteína producto del gen MIC2/CD99 (55). Además hasta el 20% de los tumores de este grupo puede expresar citoqueratina de forma focal o difusa (56). Genéticamente se definen por la translocación específica t(11;22) (q24;q12), que aparece en el 85% de los casos, y variantes, entre el gen EWS del cromosoma 22 con uno de tres genes ETS-like, especialmente con el FLI-1 del cromosoma 11, de forma que todos los tienen alguna forma de fusión del gen EWS/ETS (57). La supervivencia es del 41% y depende del estadio, de la localización y del tamaño (2).

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes (TCG) de hueso es una lesión epifisaria benigna, localmente agresiva, que en raras ocasiones puede metastatizar. En la última clasificación de la OMS (2) como entidad se define la malignidad en el TCG; como tal se entiende la aparición de

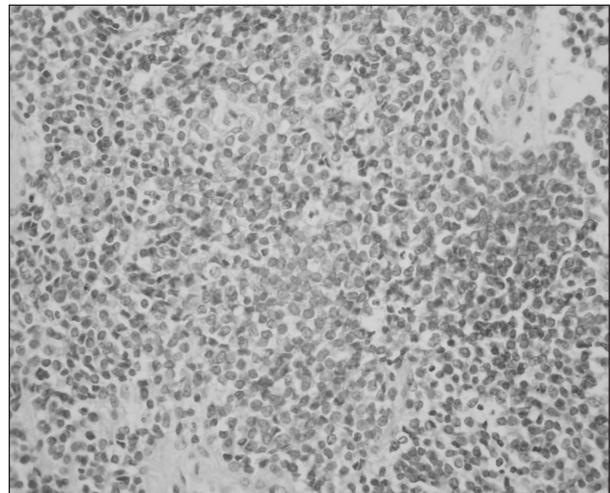


Fig. 5. Sarcoma de Ewing. Crecimiento difuso de células pequeñas (HE, 200x).

un sarcoma de alto grado, que puede hacerlo de forma primaria, cuando surge en un TCG, o secundaria, cuando surge en la misma localización que un TCG previo. Esto último es más frecuente, especialmente tras radioterapia. Microscópicamente el TCG se caracteriza por la presencia de células gigantes de tipo osteoclástico en un estroma mononuclear ricamente vascularizado. En el TCG maligno primario coexisten áreas típicas con áreas fusocelulares con marcada atipia. En las formas secundarias no suele observarse TCG residual.

TUMORES VASCULARES

HEMANGIOENDOTELIOMA MALIGNO (ANGIOSARCOMA)

Se trata de una neoplasia rara, que afecta más frecuentemente a huesos largos y columna vertebral. Puede ser único o multifocal hasta en un tercio de los casos. Corresponde a lesiones hemorrágicas que forman canales vasculares anastomosados, revestidos por células endoteliales atípicas (58) que expresan CD31 y CD34, si bien se puede ver todo un espectro de diferenciación, desde lesiones similares a hemangiomas hasta sarcomas poco diferenciados en que sólo la inmunohistoquímica es capaz de revelar su carácter vascular.

HEMANGIOPERICITOMA

Esta entidad no figura en la última clasificación de la OMS (2). No obstante constituye el 4,7% de los tumores óseos primarios de origen vascular y el 11% de los vasculares malignos, si bien su origen no está en las células endoteliales sino en los pericitos. Está constituido por células fusiformes de disposición peritelial (morfología en “astas de ciervo”). Su comportamiento depende del grado de la lesión. Son comunes las recurrencias y metástasis tardías (59).

ADAMANTINOMA

Es una neoplasia de aspecto bifásico, epitelial y fusocelular u osteofibroso, de baja agresividad e histología variable (60). Afecta fundamentalmente a la cortical de la región metafisodiafisaria tibial. Es una lesión bien definida que cuando es pequeña es totalmente intracortical, aunque al crecer muestra extensión medular y puede llegar a infiltrar partes blandas. Microscópicamente el patrón puede ser variable: basaloide, escamoide, fusocelular o tubular, recordando al ameloblastoma maxilofacial. Puede haber predominio de áreas osteofibrosas con hueso plexifor-

me y ribete osteoblástico. Las células neoplásicas coexpresan marcadores epiteliales, como citoqueratina y antígeno epitelial de membrana, y mesenquimales como vimentina (60).

CORDOMA

Tumor maligno, de grado bajo o intermedio, derivado de la notocorda y que por tanto aparece en la columna vertebral, especialmente en región sacra, seguido de la base del cráneo. Macroscópicamente es una lesión multilobulada, blanquecina azulada y aspecto mucoso que suele extenderse a partes blandas. Microscópicamente se mantiene el patrón lobular. Está constituido por células de citoplasma eosinófilo, multivacuoladas (células fisalíforas) que son positivas para citoqueratina, antígeno epitelial de membrana y proteína S100, inmersas en un estroma mixoide abundante. Puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el condrosarcoma mixoide, del que se diferencia por la expresión de marcadores epiteliales (61).

TUMORES DE ORIGEN HEMATOPOYÉTICO

La clasificación es la misma que la aplicable en los linfomas nodales. El mieloma es la neoplasia ósea más frecuente en adultos. Tras él, el linfoma óseo más frecuente es el linfoma B difuso de células grandes (62).

MISCELÁNEA

En el hueso se han descrito ocasionalmente otros sarcomas como tumores malignos de vaina nerviosa periférica, leiomiomas, rhabdomiomas, liposarcomas y mesenquimomas malignos

CORRESPONDENCIA:
Luis Ortega Medina
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: lortega.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Medina L. Clasificación y rasgos anatomopatológicos relevantes de los tumores óseos malignos. *Rev Cancer* 2000; 14: 119-27.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and Genetics. Of tumours of soft tissue and bone. World Health Organizations Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2002.
3. Serra M, Morini MC, Scotlandi K, Fisher LW, Zini N, Colombo MP, et al. Evaluation of osteonectin as a diagnostic marker of osteogenic bone tumors. *Hum Pathol* 1992; 12: 1326-31.
4. Unni KK, Dahlin DC. Osteosarcoma: Pathology and classification. *Semin Roentgenol* 1989; 24: 143-52.
5. Wolman L. Sclerosing osteogenic sarcomatosis. *J Clin Pathol* 1961; 14: 109-14.
6. Hermann G, Klein MJ, Springfield D, Abdelwahab IF. Osteoblastoma like osteosarcoma. *Clin Radiol* 2004; 59: 105-8.
7. Chow LT, Lin J, Yip KM, Kumta SM, Ahuja AT, King WW, et al. Chondromyxoid fibroma-like osteosarcoma: A distinct variant of low-grade osteosarcoma. *Histopathology* 1996; 29: 429-36.
8. Bacchini P, Inwards C, Biscaglia R, Picci P, Bertoni F. Chondroblastoma-like osteosarcoma. *Orthopedics* 1999; 22: 337-9.
9. Swanson PE. Clear cell tumors of bone. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 281-91.
10. Ballance WA Jr, Mendelsohn G, Carter JR, Abdul-Karim FW, Jacobs G, Makley JT. Osteogenic sarcoma. Malignant fibrous histiocytoma subtype. *Cancer* 1988; 62: 763-71.
11. Sciot 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: 51-5.
12. Kramer K, Hicks JR, 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: 2977-82.
13. Hasegawa T, Shibata T, Hirose T, Seki K, Hizawa K. Osteosarcoma with epithelioid features. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 295-8.
14. Boehm AK, Neff JR, Squire JA, Bayani J, Nelson M, Bridge JA. Cytogenetic findings in 36 osteosarcoma specimens and a review of the literature. *Ped Pathol Mol Med* 2000; 19: 359-76.
15. Stock C, Pager L, Fink FM, Gardner H, Ambros PF. Chromosomal regions involved in the pathogenesis of osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28: 329-36.
16. Tarkkannen M, Elomaa I, Blomqvist C, Kivioja AH, Kellokumpu-Lehtinen P, Bohling T, et al. DNA Sequence copy number increase at 8q: A potential new prognostic marker in high grade osteosarcoma. *Int J Cancer* 1999; 84: 114-21.
17. Tarkkannen M, Karhu R, Kallioniemi A, Elomaa I, Kivioja AH, Nevalainen J, et al. Gains and losses of DNA sequences in osteosarcomas by comparative genome hybridization. *Cancer Res* 1995; 55: 1334-8.
18. Kruzaloc RP, Murphy EC, Strong LC, Taylor SL, Hansen MF. Localization of a novel tumor supresor locus on human chromosome 3q important in osteosarcoma tumorigenesis. *Cancer Res* 1997; 57: 106-9.
19. Ladanyi M, Cha C, Lewis R, Jhanwar SC, Huvos AG, Healey JH. MDM2 gene amplification in metastatic osteosarcoma. *Cancer Res* 1993; 53: 16-8.
20. Yotov WV, Hamel H, Rivard GE, Champgne MA, Russo PA, Leclerc JM, et al. Amplifications of DNA primase I (PRIM1) in human osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 26: 62-9.
21. Berner JM, Forus A, Elkahlon A, Meltzer PS, Fodstad O, Myklebost O. Separate amplified regions encompassing CD4 and MDM2 in human sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 17: 254-9.
22. Gisselsson D, Palsen E, Hoglund M, Domanski H, Mertens F, Pandis N, et al. Differentially amplified chromosome 12 sequences in low and high grade osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 133-40.
23. Ferracini C, Di Renzo MF, Scotlandi K, Baldini N, Olivero M, Lollini P, et al. The Met/HGF receptor is over-expressed in human osteosarcomas and is activated by Esther a paracrine or an autocrine circuit. *Oncogene* 1995; 10: 739-49.
24. Wu JX, Carpenter PM, Gresens C, Keh R, Niman H, Morris JW, et al. The proto-oncogene c-fos is over-expressed in the majority of human osteosarcomas. *Oncogene* 1990; 5: 989-1000.
25. Guo W, Gorlick R, Ladanyi M, Meyers PA, Huvos AG, Bertino JR, et al. Expression of bone morphogenetic proteins and receptors in sarcomas. *Clin Orthop* 1999; 365: 175-83.
26. Yoshikawa H, Takaoka K, Masuhara K, Ono K, Sakamoto Y. Prognostic significance of bone morphogenetic activity in osteosarcoma tissue. *Cancer* 1988; 61: 569-73.
27. 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: 1706-15.
28. 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: 301-7.
29. 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: 2781-8.
30. Huvos AG. Surgical pathology of bone sarcomas. *World J Surg* 1988; 12: 284-98.
31. Bacci G, Ferrari S, Ruggieri P, Biagini R, Fabbri N, Campanacci L, et al. Telangiectatic osteosarcoma of the extremity: Neoadjuvant chemotherapy in 24 cases. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 167-72.
32. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer* 1997; 79: 2095-106.
33. Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Low grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 1990; 65: 1418-28.
34. Schajowicz F, Mcguire MH. Diagnostic difficulties in skeletal pathology. *Clin Orthop* 1989; 240: 281-310.
35. 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: 555-64.
36. Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 366-78.
37. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: A clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 1999; 85: 1044-54.
38. 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: 2136-45.
39. Griffith JF, Kumta SM, Chow LT, Leung PC, Metreweli C. Intracortical osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 228-32.
40. Edeiken-Monroe B, Edeiken J, Jacobson HG. Osteosarcoma. *Semin Roentgenol* 1989; 24: 153-73.
41. Schajowicz F, Gallardo H. Epiphyseal chondroblastoma of bone. A clinicopathological study of 69 cases. *J Bone Joint Surg (Br)* 1970; 52: 205-26.
42. Bjornsson J, McLeod RA, Unni KK, Ilstrup DM, Pritchard DJ. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. *Cancer* 1998; 83: 2105-19.
43. Masui F, Ushigome S, Fujii K. Clear cell chondrosarcoma: A pathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 1999 34: 447-52.
44. Swanson PE, Lillemo T, Manivel JC, Wick MR. Mesenchymal chondrosarcoma. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 943-8.
45. Huvos AG, Rosen G, Dabska M, Marcove RC. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer* 1983; 51: 1230-7.
46. Granter SR, Renshaw AA, Fletcher CD, Bhan AK, Rosenberg AE. CD99 reactivity in mesenchymal chondrosarcoma. *Hum Pathol* 1996; 27: 1273-6.
47. Muller S, Soder S, Oliveira AM, Inwards CY, Aigner T. Type II collagen as specific marker for mesenchymal chondrosarcomas compared to other small cell sarcomas of the skeleton. *Mod Pathol* 2005; 18: 1088-94.

48. Reith JD, Bauer TW, Fischler DF, Joyce MJ, Marks KE. Dedifferentiated chondrosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 293-8.
49. 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: 1504-21.
50. Welkerling H, Dreyer T, Delling G. Morphological typing of chondrosarcoma: A study of 94 cases. *Virchows Arch A* 1991; 418: 419-25.
51. Huvos AG, Higinbotham NL. Primary fibrosarcoma of bone. A clinicopathologic study of 130 patients. *Cancer* 1975; 35: 837-47.
52. Bertoni F, Capanna R, Calderoni P, Patrizia B, Campanacci M. Primary central (medullary) fibrosarcoma of bone. *Semin Diagn Pathol* 1984; 1: 185-98.
53. 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.
54. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 991-1004.
55. 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: 1058-64.
56. Gu M, Antonescu CR, Gutter 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: 410-6.
57. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors: A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994; 331: 294-9.
58. Wenger DE, Wold LE. Malignant vascular lesions of bone: Radiologic and pathologic features. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 619-31.
59. Tang JSH, Gold RH, Mirra JM, Eckardt J. Hemangiopericytoma of bone. *Cancer* 1988; 62: 848-59.
60. Jundt G, Remberger K, Roessner A, Schulz A, Bohndorf K. Adamantinoma of long bones. A histopathological and immunohistochemical study of 23 cases. *Pathol Res Pract* 1995; 191: 112-20.
61. Meis JM, Giraldo AA. Chordoma. An immunohistochemical study of 20 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 553-6.
62. Fernández Aceñero MJ, Martín Rodilla C, Ortega Medina L, Sanz Esponera J. Linfomas primarios de hueso. Revisión de cuatro casos. *Patología* 1996; 29: 315-8.

Historia natural y estadiaje de los osteosarcomas

M. MARTÍNEZ GARCÍA, X. GARCÍA DEL MURO SOLANS

Servicio de Oncología Médica. Unidad Funcional de Tumores Óseos y Sarcomas

RESUMEN

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Se trata de una neoplasia agresiva, que hasta en un 15-20% de los casos debuta con afectación metastásica radiológicamente detectable, y el 80% de los pacientes con osteosarcoma localizado sometidos únicamente a cirugía desarrollarán metástasis durante la evolución de la enfermedad. La localización metastásica más frecuente es el pulmón, seguido de los huesos y partes blandas.

El pronóstico de los pacientes afectados de osteosarcoma ha mejorado considerablemente desde la introducción de la quimioterapia en el manejo terapéutico de los mismos. Sin embargo un 30-40% de los pacientes presentará recidiva de la enfermedad, y el 70% fallecerá a pesar del tratamiento de segunda línea.

Es necesario identificar factores pronósticos de riesgo de recidiva, que permitan predecir qué pacientes se beneficiarían de tratamientos más agresivos, o por el contrario, en qué casos podríamos ahorrar a estos pacientes terapéuticas no exentas de efectos secundarios.

La presencia de metástasis al diagnóstico es el factor pronóstico más relevante, mientras que en el caso del osteosarcoma localizado lo son el tamaño del tumor primario, la localización del mismo, el grado de necrosis producido por la quimioterapia y parámetros bioquímicos como la fosfatasa alcalina o la LDH. Hoy en día existen muchos aspectos de la biología de esta enfermedad que aún se desconocen, y el papel pronóstico de algunos marcadores biológicos como el HER2/cerb B2, RB, p53, glicoproteína P etc, está todavía por determinar.

PALABRAS CLAVE: Osteosarcoma. Estadificación. Factores pronósticos.

INTRODUCCIÓN

Pese a que los tumores óseos primarios son poco frecuentes, representan el tercer grupo de neoplasias en incidencia en los adolescentes y adultos jóvenes, sólo por detrás de las leucemias y los linfomas (1).

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most common malignant bone tumor in adolescents and young adults. It is an aggressive neoplasm, and approximately 15-20% of cases present with radiographically detectable metastatic disease, and 80% of patients with localized osteosarcoma develop metastases after the surgery. The most frequent site for metastases is the lung, followed by other bones and soft tissues.

The most used staging system is based on surgical parameters.

The outcome for patients with osteosarcoma has improved significantly since the introduction of chemotherapy. Nevertheless 30-40% of patients still have recurrent disease, and more than 70% of them die despite second line treatment.

Identification of risk factors for recurrence that allow the development of risk adapted strategies of treatment is mandatory.

The presence of metastases at diagnosis, the site and size of primary tumor, degree of necrosis induced by chemotherapy and levels of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase are the most relevant prognostic factors. However, nowadays there are many unknown aspects of the biology of this disease, and the prognostic significance of some biological markers such as HER2/cerb B2, RB, p53, P glycoprotein is still under study.

KEY WORDS: *Osteosarcoma. Staging. Prognostic factors.*

El osteosarcoma es la neoplasia ósea maligna más frecuente en niños y adolescentes. Es un tumor con unas características especiales, con una gran agresividad y está compuesto principalmente por células fusiformes (*spindle cells*) productoras de osteoide.

Los sarcomas osteogénicos pueden desarrollarse en cualquier hueso del esqueleto, pero el lugar más frecuente de localización es la metáfisis de los huesos largos, principalmente el fémur distal, tibia proximal y el húmero proximal (2). Alrededor del 50% de los casos ocurren en el área de la rodilla.

El 15-20% de los pacientes presentan metástasis radiológicamente detectables al diagnóstico (3). Además aproximadamente el 80% de los pacientes con osteosarcoma localizado desarrollará metástasis después de la resección quirúrgica (4), de lo que se deduce que virtualmente todos los pacientes tienen metástasis microscópicas subclínicas al debut (4,5).

Antes de la introducción de la quimioterapia (QT) en el manejo terapéutico de estos tumores la supervivencia de los pacientes era baja (aproximadamente 15-20% a 2 años). Gracias al desarrollo de las técnicas de imagen, a la poliquimioterapia y las resecciones quirúrgicas más agresiva la supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años de los pacientes con osteosarcoma localizado ha alcanzado el 70% (6). Sin embargo el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma metastático sigue siendo malo, con una SLE a 5 años de aproximadamente 20%.

La supervivencia de los pacientes afectados de esta enfermedad depende de una serie de factores pronósticos relacionados con el tumor y con el tratamiento. El factor pronóstico más consistente al diagnóstico es la presencia de metástasis clínicamente detectables, que confiere un pronóstico desfavorable (7). Se han visto en estudios clínicos que existen otros factores importantes como el tamaño y la localización del tumor primario, la respuesta a la QT y la remisión quirúrgica de las lesiones (8). Así mismo se han correlacionado niveles de LDH sérica y de fosfatasa alcalina con el pronóstico (probablemente este hecho esté intrínsecamente relacionado con la carga tumoral).

Queda aún por determinar el posible papel pronóstico de factores biológicos como la expresión de glicoproteína P, HER2Neu, ploidia de DNA, etc. Actualmente no existe evidencia suficiente que permita recomendar dichos parámetros como factores pronósticos independientes para supervivencia.

La identificación de factores pronósticos así como de nuevas dianas terapéuticas ha de ser el objetivo principal de los estudios clínicos con el fin de identificar subgrupos de peor pronóstico, que podrían beneficiarse de estrategias más agresivas con la intención de mejorar la supervivencia.

HISTORIA NATURAL

Los tumores óseos tienen patrones de crecimiento y un comportamiento biológico característico, que los distinguen de otras lesiones malignas (9). La estadificación de los osteosarcomas clásicamente se ha basado en estos patrones de crecimiento, como mencionaremos más adelante.

Los sarcomas óseos forman una lesión sólida que crece centrífugamente. Estos tumores generalmente están englobados dentro de una pseudocápsula consistente en

células tumorales comprimidas, y una zona reactiva compuesta por tejido inflamatorio que se extiende a modo de digitaciones dentro del tejido óseo normal adyacente. Característicamente los osteosarcomas tienen el potencial de romper esta pseudocápsula, formando lesiones satélite de células malignas. Los sarcomas óseos de alto grado tienen una zona reactiva pobremente definida, que puede ser invadida y destruida por el tumor, pudiendo aparecer nódulos tumorales no continuos con el tumor, denominadas *skip* metástasis.

METÁSTASIS A DISTANCIA

Los osteosarcomas diseminan a distancia tempranamente en su evolución clínica. Hasta un 20% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica radiológicamente detectable, siendo el lugar más frecuente el pulmón (80-90%) (3). Sin embargo, se piensa que la mayoría de los pacientes presenta enfermedad micrometastásica subclínica, como se deriva de los pobres resultados en cuanto a supervivencia de los pacientes sin metástasis y tratados sólo con cirugía incluidos en ensayos clínicos.

La segunda localización en frecuencia es la ósea y las partes blandas. La aparición de múltiples metástasis óseas implica un peor pronóstico.

A diferencia de los carcinomas, los tumores óseos diseminan vía hematogena principalmente, ya que los huesos carecen de sistema linfático. En series de necropsias se reportó aproximadamente un 10% de afectación ganglionar, y en series antiguas era aproximadamente un 3%, condicionando un mal pronóstico.

Posteriormente en la evolución de la enfermedad pueden aparecer metástasis en otras localizaciones, como por ejemplo el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal.

SKIP METÁSTASIS

Se denomina *skip* metástasis a nódulos tumorales localizados en el mismo hueso que el tumor principal pero no contiguos. Implican un peor pronóstico.

RECIDIVA

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes afectados de osteosarcoma va a presentar una recidiva, principalmente a distancia, a pesar del tratamiento quimioterápico y quirúrgico correcto inicial, y el 70% de ellos fallecerá a pesar de la estrategia terapéutica de segunda línea (5). El 95% ocurre en los dos primeros años tras la cirugía.

ESTADIFICACIÓN Y VALORACIÓN DEL RIESGO

VARIABLES PRONÓSTICAS RELEVANTES PARA LA ESTADIFICACIÓN DE LOS OSTEOSARCOMAS

Desde la introducción en los años 70 de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante al tratamiento de los osteo-

sarcomas, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado de manera significativa. Sin embargo un 30-40% de estos presentará una recaída, y más del 70% de ellos fallecerá a causa de la enfermedad. Es necesario identificar variables pronósticas con el fin de predecir la recidiva así como la respuesta a los tratamientos permitiendo diseñar estrategias terapéuticas adecuadas a cada caso.

La supervivencia de los pacientes afectados de osteosarcoma dependerá de múltiples factores, algunos relacionados con el propio tumor (p. ej. la localización) y otros con el tratamiento (p. ej. la resección quirúrgica completa).

De todos los estudios se desprende que el factor pronóstico más importante es la presencia de metástasis clínicamente detectables al diagnóstico.

En los casos de sarcomas óseos localizados se han realizado múltiples estudios clínicos con la intención de identificar variables pronósticas de recidiva y de supervivencia. Sin embargo la mayoría de ellos presentan limitaciones: los estudios realizados en una sola institución generalmente son pequeños, con pocos casos para alcanzar una adecuada significación (10). Mientras que en los estudios multi-institucionales no existen métodos estándar para evaluar los factores pronósticos y cada centro presenta una experiencia y manejo de estos pacientes muy diferente con resultados muy variados (11).

En los últimos años se han publicado series más uniformes y con mayor número de pacientes como describiremos a continuación identificando variables pronósticas tanto para la enfermedad localizada como para la metastásica (Tabla I).

TABLA I
FACTORES PRONÓSTICOS

<i>Factores pronósticos de enfermedad localizada</i>	
Edad	
Volumen del tumor	
Localización del tumor	
LDH	
Fosfatasa alcalina	
Respuesta a la QT primaria	
<i>Factores pronósticos de la enfermedad metastásica</i>	
Localización de las metástasis	
Número de metástasis	
Posibilidad de resección quirúrgica de las metástasis	
Grado de necrosis postQT	
Osteosarcoma multifocal	
<i>Factores moleculares</i>	
HER2/c-erbB2	
Ploidía DNA	
Gen RB	
P53	
Glicoproteína P	

A) *Factores pronósticos de enfermedad localizada.*

La localización del tumor primario es un factor pronóstico significativo para la enfermedad localizada. Los tumores del esqueleto axial tienen un peor pronóstico (12,13). Los osteosarcomas pélvicos representan aproxi-

madamente el 7-9% de todos estos tumores, con una supervivencia global de entre el 20 al 47% (12).

Bielack y cols. dentro del Grupo Cooperativo Austriaco-Suizo-Alemania de Osteosarcoma publicaron en el 2002 un estudio que analizaba 1.702 pacientes afectados de sarcoma osteogénico de alto grado tanto de extremidad como de tronco, tratados dentro de los protocolos de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante de este grupo (8). Recogieron de manera prospectiva una serie de variables: la edad, sexo, localización del tumor primario, tamaño, metástasis al debut, osteosarcomas primario o secundarios, duración de los síntomas, subtipo histológico, retraso en el tratamiento, tipo de tratamiento local, tiempo hasta la cirugía, respuesta a la quimioterapia primaria, y remisión quirúrgica, entendiéndose por esta última cuando todos los focos tumorales eran resecaados durante el tratamiento de primera línea y su resección era macroscópicamente completa. En el análisis univariado la edad mayor de 40 años, la localización axial y la presencia de metástasis al diagnóstico se asociaban con una menor supervivencia global y supervivencia libre de eventos. Así mismo la respuesta al tratamiento con quimioterapia preoperatoria y la resección quirúrgica completa tanto del primario como de las metástasis si las hubiera, se asociaban también con la supervivencia. En el análisis multivariado todos los factores previos mantenían la significación excepto la edad y el subtipo histológico. Los autores concluyen que se pueden identificar factores pronósticos independientes para estos pacientes, algunos de ellos, como el tamaño y la localización del tumor primario, o las metástasis primarias pueden valorarse inicialmente, en el momento del diagnóstico, sin embargo otros, como la respuesta a la quimioterapia y la calidad de la resección quirúrgica sólo pueden hacerse en el curso de la enfermedad.

La crítica a este estudio es que recoge datos de varios estudios, es una población no homogénea, tratada con esquemas de quimioterapia diferentes, y de centros distintos, con experiencia y resultados quirúrgicos muy variados.

En enero de 2006 Bacci publicó un estudio que analizaba 789 pacientes afectados de osteosarcoma de extremidad tratados con quimioterapia neoadyuvante en una única institución (14). El objetivo del estudio era identificar en esta serie homogénea de pacientes, factores pronósticos tanto relacionados con el propio paciente como con el tratamiento. Utilizando el modelo de Cox realizaron el análisis multivariado para determinar qué variables eran predictivas, de manera independiente, para la supervivencia libre de evento (SLE). Sólo cinco variables mantenían la significación estadística y predecían mayor riesgo de recidiva: la edad ≤ 14 años, fosfatasa alcalina elevada, el volumen tumoral ≥ 200 ml, márgenes quirúrgicos inadecuados y pobre respuesta histológica a la QT. 313 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, de los que el 77% fue en el pulmón, 8,3% óseas y el 1,6% pulmón y óseas. El 5,7% presentaron recidiva local, siendo significativamente mayor la tasa de recidiva local para los pacientes con márgenes quirúrgicos inadecuados.

En este estudio se incluían pacientes tratados en un mismo centro pero con regímenes de QT distintos (5 protocolos diferentes de QT, con 2, 3 y 4 fármacos, no randomizados). En todos ellos, los pacientes que no presentaban respuesta histológica a la QT tenían peor SLE y peor supervivencia global (SG).

La respuesta histológica a la QT, concretamente el grado de necrosis producido por la QT, es un factor pronóstico consistente, pero únicamente puede ser evaluado a lo largo de la evolución de la enfermedad. En los últimos años se están intentando validar métodos no invasivos que permitan evaluar la necrosis producida por la QT, como por ejemplo la resonancia magnética dinámica, pero aún no existe evidencia suficiente para su implantación como práctica habitual (15).

Los autores postulan que los futuros ensayos deben identificar estrategias terapéuticas apropiadas para los diferentes grupos de riesgo basados en estos factores pronósticos, con el fin de proporcionar el mejor cuidado a los pacientes y reducir la morbilidad asociada a los tratamientos.

Respecto a la significación pronóstica de los valores de fosfatasa alcalina (FA) y láctico deshidrogenasa (LDH) muchos autores afirman que estos parámetros reflejan la carga tumoral. Hay datos contradictorios, pero en varios estudios, incluido el de Bacci, resultan ser factor pronóstico independiente, es por esto que estas determinaciones de laboratorio deben incluirse siempre en la evaluación inicial de un paciente con osteosarcoma (16).

La mayoría de los datos de que disponemos proceden de estudios realizados en países desarrollados de Europa y el norte de América. Recientemente se han publicado los resultados sobre factores pronósticos y el impacto en supervivencia del grupo de estudio del Osteosarcoma de Brasil (17). En este estudio hallaron tasas de supervivencia menores que en los ensayos europeos o norteamericanos, con un mayor porcentaje de enfermedad avanzada al debut, con mayor proporción de metástasis al diagnóstico y tumores voluminosos. Se confirmaron las mismas variables pronósticas que en otros ensayos: la presencia de metástasis al diagnóstico, el tamaño tumoral, localización del primario, el grado de necrosis histológica post quimioterapia, y la resecabilidad quirúrgica. El análisis multivariado mostró como factores pronósticos independientes para una menor supervivencia la presencia de metástasis, el tamaño tumoral mayor de 12 cm, y la pobre respuesta histológica a la QT.

Los pacientes que presentan osteosarcoma secundario comparten el mismo pronóstico que los pacientes con tumores primarios (18).

B) Factores pronósticos de enfermedad metastásica.

En los pacientes con enfermedad metastásica al debut la localización de las metástasis (pulmonar mejor que ósea), y el número de localizaciones metastásicas (19,20) son factores pronósticos independientes para la SLE. Así mismo la posibilidad de resección quirúrgica completa de todas las localizaciones

metastásicas implica un mejor pronóstico. Los pacientes afectados de osteosarcoma con metástasis pulmonares sometidos a QT y que pueden ser rescatados quirúrgicamente pueden alcanzar larga supervivencia. Las metástasis pulmonares unilaterales tienen mejor pronóstico que las bilaterales.

El grado de necrosis post QT y los niveles de fosfatasa alcalina siguen siendo variables pronósticas igual que en la enfermedad localizada (20).

Cuando hay afectación ósea discontinua (skip metástasis) el pronóstico es malo (más de dos lesiones no continuas en el mismo hueso peor pronóstico) (21).

Existe una presentación poco frecuente de osteosarcoma, el osteosarcoma multifocal, consistente en múltiples tumores óseos sincrónicos, todos ellos con aspecto radiológico de tumor primario, lo que sugiere un posible origen multicéntrico. Esta rara presentación se asocia a un pronóstico ominoso. (22)

C) Factores moleculares.

Los factores pronósticos de que disponemos en el momento del diagnóstico de la enfermedad son limitados. Cabe destacar a su vez que los pacientes que no presentan respuesta histológica a la QT tienen un mal pronóstico a pesar de intensificar los tratamientos posteriores. Por todo ello en los últimos años se está realizando un importante esfuerzo con la intención de ampliar el conocimiento sobre la biología del osteosarcoma y tratar de identificar factores biológicos predictivos.

Actualmente se están estudiando varios marcadores moleculares, por ejemplo la expresión de glicoproteína P (23,24), la ploidía del DNA (25), la pérdida de heterocigosidad del gen RB (26), pérdida de heterocigosidad del locus de la p53 (27), y la expresión del HER2/erbB-2 (28). Pero aún no existen evidencias suficientes para poder recomendarlos como factores pronósticos

EVALUACIÓN INICIAL Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

La evaluación inicial debe consistir en una completa historia clínica, el examen físico y radiografías simples. La analítica debe incluir niveles de fosfatasa alcalina (FA) y láctico deshidrogenasa (LDH). La confirmación histológica por biopsia es obligatoria en todos los casos.

Para determinar la extensión local y a distancia de la enfermedad son necesarios una serie de estudios radiológicos. La tomografía computerizada (TC), y en los últimos años la resonancia magnética (RNM), permiten valorar la extensión del tumor primario en el hueso así como la afectación de partes blandas. La RNM es capaz de precisar la extensión intraósea y su relación con los grupos musculares, la grasa subcutánea, articulaciones y las estructuras neurovasculares. (29). Esta última técnica se ha convertido en estándar y en muchos centros ha desplazado a la TC para definir la extensión local del sarcoma.

Son necesarios además, otros estudios radiológicos que permitan determinar la extensión de la enferme-

dad en su presentación. Incluyendo un rastreo óseo con Tecnecio 99 m, que posibilita no sólo estudiar la extensión local del tumor primario, sino la detección de lesiones malignas discontinuas (*skip*) en el mismo hueso o metástasis en otros huesos.

La radiografía simple de tórax posteroanterior permite en la mayoría de los casos detectar metástasis pulmonares, sin embargo la TC torácica es mucho más sensible y se ha convertido en la técnica de imagen de elección. (30) Hay que tener en cuenta que hasta el 30% de los pacientes con metástasis pueden curarse con quimioterapia y múltiples resecciones quirúrgicas.

SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación tradicionalmente más utilizado es el de Enneking (31). Este sistema se basa en una revisión retrospectiva de tumores óseos primarios tratados con resección quirúrgica. Divide los estadios en función de una serie de variables pronósticas: el grado histológico, la extensión anatómica y la presencia de metástasis al debut (Tabla II).

El estado compartimental se determina en función de si existe extensión a través del córtex (32) (Tabla III).

Los pacientes incluidos en el estadio I tienen menos del 25% de probabilidad de tener metástasis a distancia.

Se trata de un sistema de clasificación simple, pero presenta el inconveniente de que la mayoría de los

TABLA II
ESTADIFICACIÓN

Sistema de estadificación de los osteosarcomas de Enneking:

Estadio	Grado	Localización	Metástasis
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
IIIA	G1-2	T1-2	M1
IIIB	G1-2	T1-2	M1

Características

Grado (G)

- G1 Bajo
- G2 Alto

Localización (T)

- T1 Intracompartimental
- T2 Extracompartimental

Metástasis (M)

- M0 Ausencia de metástasis regional o a distancia
- M1 Presencia de metástasis regional o a distancia

Adaptado de Enneking WF (31)

TABLA III

LOCALIZACIONES QUIRÚRGICAS

<i>Intracompartimental:</i> (T1)	<i>Extracompartimental:</i> (T2)
– Intraóseo	– Extensión a partes blandas
– Intraarticular	
– Superficial a la fascia profunda	– Extensión a partes blandas
– Paróseo	– Extensión fascial profunda
– Compartimento intrafascial	– Intraóseo o extrafascial
	– Planos o espacios extrafasciales

Adaptado de Simon MA (32)

osteosarcomas (aproximadamente el 70%) son estadios IIB. Hay muy pocos casos de tumores de alto grado intramedulares (IIA), ya que los osteosarcomas de alto grado tienden a invadir a través del córtex medular muy temprano en su evolución. La gran mayoría de los pacientes son estadios IIB o III, diferenciándose únicamente en la presencia o no de metástasis a distancia.

La última versión de la clasificación de los tumores óseos de la UICC (33) divide los estadios basándose en el tamaño, el grado histológico, la discontinuidad con el tumor primario, la presencia de metástasis ganglionares, y la presencia de metástasis a distancia. Esta clasificación se aplica a todos los tumores óseos malignos primarios excepto a los linfomas, mieloma múltiple, osteosarcoma yuxtacortical de superficie y el condrosarcoma yuxtacortical. Los ganglios linfáticos raramente están afectados (Tabla IV).

Se han identificado otros factores pronósticos adversos, previamente mencionados en esta revisión, como la edad mayor de 40 años, tumores axiales, de gran tamaño, LDH y FA elevadas o con pobre respuesta a la QT preoperatoria, sin embargo diferenciar el tratamiento en función de los mismos aún no es una estrategia aceptable. Debemos esperar datos concluyentes de los estudios clínicos en marcha y estudios con factores moleculares que nos ayuden a distinguir qué pacientes se beneficiarían de una actitud terapéutica adaptada al riesgo.

CORRESPONDENCIA:

Xavier García del Muro Solans
Servicio de Oncología Médica
Unidad Funcional de Tumores Óseos y Sarcomas
Instituto Catalán de Oncología
c/ Gran Vía, s/n, km. 2,7
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
e-mail: garciadelmuro@ico.scs.es

TABLA IV
CLASIFICACIÓN UICC/AJCC, 2002: (33)

<i>T- Tumor primario</i>				
Tx	El tumor primario no se puede evaluar			
T0	No hay evidencia de tumor primario			
T1	Tumor de 8 cm o menos			
T2	Tumor de más de 8 cm			
T3	Tumores discontinuos en la zona ósea primaria			
<i>N- Ganglios linfáticos regionales</i>				
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar			
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales			
N1	Metástasis ganglionar regional			
<i>M- Metástasis a distancia</i>				
Mx	Las metástasis a distancia no se pueden evaluar			
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia			
M1	Metástasis a distancia			
	M1a	Pulmón		
	M1b	Otras metástasis a distancia		
<i>G- Gradación histopatológica</i>				
	<i>Sistema TNM</i>	<i>Sistema de 3 grados</i>	<i>Sistema de 4 grados</i>	
	Bajo grado	Grado 1	Grado 1	
			Grado 2	
	Alto grado	Grado 2	Grado 3	
		Grado 3	Grado 4	
<i>Agrupación por estadios</i>				
Estadio IA	T1	No, Nx	Mo	Bajo grado
Estadio IB	T2	No, Nx	Mo	Bajo grado
Estadio IIA	T1	No, Nx	Mo	Alto grado
Estadio IIB	T2	No, Nx	Mo	Alto grado
Estadio III	T3	No, Nx	Mo	Cualquier grado
Estadio IVA	Cualquier T	N0, Nx	M1a	Cualquier grado
Estadio IVB	Cualquier T	N1	Cualq. M	Cualquier grado
	Cualquier T	Cualq. N	M1b	

BIBLIOGRAFÍA

- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. National Cancer Institute; 1999.
- Link MP, Eilber F. Pediatric Oncology: Osteosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott, 1989: 689-711.
- Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, et al. Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: imaging features. Cancer 1999; 86 (8): 1602-8.
- Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. J Bone Joint Surg Am 1967; 49: 101-10.
- Jeffrey GM, Price CH, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. Br J Cancer 1975; 32: 87-107.
- Meyers PA, Heller G, Healy J, et al. Chemotherapy for non metastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience. J Clin Oncol 1992; 10: 5-15.
- Meyers PA, Heller G, Healy JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. J Clin Oncol 1993; 11: 449-53.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities and trunk: An analysis of 1.702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J Clin Oncol 2002; 20: 776-90.
- Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG. Soft tissue sarcoma. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott

- Williams and Wilkins; 2001. p. 1841-90.
10. 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.
 11. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, 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; 21: 890-9.
 12. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (2): 334-41.
 13. Donati D, Giacomini S, Gozzi E, et al. Osteosarcoma of the pelvis. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (3): 332-40.
 14. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2006; 106: 1154-61.
 15. Reddick WE, Wang S, Xiong X, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma. *Cancer* 2001; 91 (12): 2230-7.
 16. Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *The Oncologist* 2004; 9: 422-41.
 17. Petrilli AS, Camargo B, Odone V, et al. Results of the Brazilian osteosarcoma treatment group studies III and IV: Prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1161-8.
 18. Bielack S, Kempf-Bielack B, Heise U, et al. Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (4): 1164.
 19. Kager L, Zoubek A, Potechger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011-8.
 20. Mialou V, Philip T, Kalifa Ch, et al. Metastatic Osteosarcoma at diagnosis. Prognostic factors and long-term outcome. The French Pediatric Experience. *Cancer* 2005; 104: 1100-9.
 21. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 92-6.
 22. Longhi A, Fabbri N, Donati D, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with synchronous multifocal osteosarcoma: Results in eleven cases. *J Chemother* 2001; 13 (3): 324-30.
 23. Serra M, Scotlandi K, Reverter-Branchat G, et al. Value of P-Glycoprotein and clinicopathologic factors as the basis for new treatment strategies in high-grade osteosarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 2003; 21: 536-42.
 24. Pakos EE, Ioannidis JP. The association of P-glycoprotein with response to chemotherapy and clinical outcome in patients with osteosarcoma. A meta-analysis. *Cancer* 2003; 98 (3): 581-9.
 25. Kusuzaki K, Takeshita H, Murata H, et al. Prognostic value of DNA ploidy response to chemotherapy in human osteosarcomas. *Cancer Lett* 1999; 141: 131-8.
 26. Feugeas O, Guriec N, Babin-Boilletot A, et al. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14 (2): 467-72.
 27. Goto A, Kanda H, Ishikawa Y, et al. Association of loss of heterozygosity at the p53 locus with chemoresistance in osteosarcomas. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89 (5): 539-47.
 28. Gorlick R, Huvos AG, Heller G, et al. Expression of HER2/erbB=2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9): 2781-8.
 29. Murphy WA Jr. Imaging bone tumors in the 1990s. *Cancer* 1991; 67 (4 sup): 1169-76.
 30. ESMO. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. *Ann Oncol* 2005; 16 (Supl. 1): i71-i72.
 31. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106.
 32. Simon MA. Staging systems. In: *Surgery for bone and soft-tissue tumors*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 47-53.
 33. Union International Against Cancer (UICC). *TNM Classification of malignant tumors*. Sobin LH, Wittekind CH, eds. 6th edition. New York: Wiley-Liss; 2002.

Métodos de imagen actuales en el estudio de los tumores óseos malignos

M. JORQUERA MOYA Y A. MARTÍN PEINADOR

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La radiología convencional (RxC) sigue siendo la técnica primordial en el diagnóstico inicial de los tumores óseos. Sin embargo, la Resonancia Magnética (RM) se ha convertido en la técnica diagnóstica más importante para la estadificación local, la monitorización del tratamiento y la detección de recurrencias. La TC puede ser de ayuda para caracterizar y detectar la matriz tumoral calcificada y evaluar la afectación cortical. La TC de múltiples detectores permite la obtención de secuencias angiográficas y reconstrucción de las imágenes en cualquier plano del espacio, incluyendo imágenes 3D que pueden ser de gran ayuda para el tratamiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Tumores óseos malignos. RM. Métodos de imagen.

ABSTRACT

Plain radiograph remains the essential technique for the initial diagnosis of bone tumours. However, Magnetic Resonance has become the most valuable diagnostic technique for local staging, monitoring therapy and detecting recurrent disease. Computed Tomography (CT) can be helpful to detect the calcified tumoral matrix and assess the invasion of cortical bone by tumour. Multi-detector computed tomography (MDCT) can provide angiographic sequences, images in every spatial plane and three-dimensional images, that can be very useful for the surgical treatment.

KEY WORDS: Malignant bone tumors. MR. Imaging methods.

INTRODUCCIÓN

De las técnicas de imagen empleadas en el diagnóstico y 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 en las radiografías proporcionan información muy precisa respecto al comportamiento agresivo o no de ellas. Cuando las características radiológicas se combinan con la información de la localización, edad y distribución en el esqueleto permiten realizar un diagnóstico probable y en algunas ocasiones se puede emitir un diagnóstico etiológico preciso.

La Resonancia Magnética (RM) es en la actualidad una herramienta fundamental para el manejo de los

tumores musculoesqueléticos malignos. Debido a su gran resolución de contraste, ha pasado a ser la prueba de imagen de elección para la estadificación local 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. Permite el seguimiento en la respuesta a la quimioterapia preoperatoria y en la detección de recidiva tumoral. Aunque las metástasis óseas se detectan eficazmente con estudios isotópicos, la RM está indicada cuando los resultados no son concluyentes y es de especial indicación cuando las metástasis vertebrales producen compromiso medular. La TC puede ser complementaria al ser superior en la detección de la afectación cortical y de las calcificaciones.

RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

La radiología convencional (RxC) continúa siendo la modalidad básica para la evaluación inicial de los pacientes con enfermedad maligna ósea. Permite localizar la lesión, determinar las características del borde de la lesión (zona de transición) y valorar el tipo de destrucción ósea. Además permite detectar la presencia de reacción perióstica y la existencia y características de las calcificaciones o la matriz calcificada, permitiendo en ocasiones sugerir el tipo histológico del tumor (Fig. 1 A).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA



Fig. 1. Encondroma. A. La radiografía simple muestra un grupo de calcificaciones redondeadas (flechas) en la región diafisaria del fémur sugerentes de matriz condroide. B. La imagen sagital de RM potenciada en T2 muestra una lesión de morfología ovalada de bordes bien definidos hiperintensa en T2 con pequeñas imágenes hipointensas que corresponden a calcificaciones. Las características son diagnósticas de una tumoración de estirpe condroide, bien un encondroma o bien un condrosarcoma de bajo grado. La diferenciación radiológica entre ambos tumores no es posible.

La Tomografía Computarizada (TC) constituyó un gran avance en el diagnóstico y estudio de las lesiones óseas. Su gran resolución espacial permite delimitar el borde de las lesiones y la zona de transición entre el hueso sano y el patológico, observar la cortical ósea y determinar con mayor precisión que con RX o RM si está o no interrumpida o si existe una fractura patológica asociada, además permite detectar la extensión del tumor a los tejidos blandos. Es más sensible que la RM en la detección y caracterización de calcificaciones a veces no visibles en los estudios radiológicos convencionales y en áreas anatómicas complejas como la pelvis, la columna y el macizo facial supera a la radiología convencional en la detección y caracterización de las lesiones (1-5). Recientemente con la aparición de los nuevos equipos de múltiples detectores es posible obtener imágenes de reconstrucción de alta calidad en cualquier plano del espacio, realizar reconstrucciones en 3D y de superficie y obtener estudios angiográficos lo que

puede ser de gran ayuda complementaria en casos seleccionados. Si bien en la actualidad en la mayoría de los centros se emplea la combinación la RM+Radiología convencional en la estadificación de los tumores óseos, se han publicado resultado similares utilizando TC (6).

La TC se sigue empleando como guía para la biopsia o la punción percutánea y es especialmente necesaria en el tratamiento radioterápico siendo fundamental en el análisis planigráfico de una lesión permitiendo determinar los portas de radiación más adecuados, así como un mapa de toda la lesión, para calcular el volumen de la misma.

Las imágenes de reconstrucción 3D obtenidas con los nuevos equipos de TC helicoidal y de múltiples detectores pueden ser muy útiles para la cirugía reparadora y en el diseño de prótesis (7,8).

RESONANCIA MAGNÉTICA

La Resonancia Magnética (RM) se ha convertido en una herramienta fundamental en el diagnóstico y evaluación de los tumores musculoesqueléticos tanto óseos como de tejidos blandos. Las principales ventajas de la RM son su capacidad multiplanar, la ausencia de radiación ionizante y sobre todo la gran resolución de contraste, mayor que la del resto de las técnicas de imagen. Estas características hacen que en combinación con la radiología convencional se haya convertido en la técnica de elección para: a) la estadificación local de las neoplasias primarias óseas; b) la monitorización de la respuesta a la quimioterapia; c) el seguimiento posterior y detección de las recidivas; y d) la evaluación de las lesiones vertebrales porque permite ver la relación de estas con las estructuras nerviosas (9,10).

Además recientemente se han publicado buenos resultados en la detección de lesiones a distancia con la adquisición de imágenes de RM de cuerpo entero (11,12).

Sin embargo la técnica no está exenta de limitaciones que es preciso conocer. Está contraindicada en pacientes con marcapasos cardíacos, neuroestimuladores, implantes cocleares, cuerpos extraños ferromagnéticos oculares y en ocasiones los cercanos a estructuras vasculares, y algunos tipos de clips vasculares. Las exploraciones en ocasiones pueden resultar muy largas lo que puede resultar en estudios de mala calidad por artefacto de movimiento o pueden no ser tolerados en caso de pacientes claustrofóbicos. En los niños pequeños suele ser necesaria la anestesia. Es menos sensible que los estudios radiológicos convencionales y la TC en la detección y caracterización de calcificaciones.

NOTAS TÉCNICAS

Las imágenes de RM se generan al recoger la señal que se produce durante la relajación de los protones una vez que ha sido excitados por pulsos de radiofrecuencia. Estos pulsos constituyen las secuencias de pulso o adquisición de la imagen y mediante ellas se obtienen

imágenes en cualquier plano del espacio, con distintas características, potenciadas en T1, T2 o imágenes con supresión grasa, estas últimas especialmente útiles en musculoesquelético. También pueden obtenerse imágenes tras la administración de contraste incluyendo secuencias dinámicas.

En RM se conoce como intensidad de señal al equivalente de la densidad en las radiografías o la atenuación en la TC. Cuando la intensidad de señal es baja aparece oscura o negra en la RM y cuando es alta aparece brillante.

El hueso cortical no contiene apenas protones móviles y por ello no genera señal por lo que aparece negro en todas las secuencias. La médula ósea puede tener una señal variable que dependiendo tanto de su composición y el contenido en células, lípidos, hueso trabecular, hierro, etc., como del tipo de secuencia empleada. La médula ósea roja presenta una señal diferente a la médula ósea amarilla debido a su diferente contenido en agua y grasa. Las lesiones óseas son visibles en RM debido a que en la mayoría de ellas el agua libre es más abundante que en el tejido óseo.

En la evaluación de los tumores óseos deben obtenerse secuencias en el plano axial potenciadas tanto en T1 como en T2 y al menos un plano longitudinal, sagital o coronal para la evaluación de la extensión longitudinal de las lesiones siendo especialmente útiles las secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa o bien STIR. Las secuencias potenciadas en T1 permiten discriminar entre tejido tumoral y médula ósea normal, valorar la infiltración de los planos grasos y delimitar anatómicamente los planos musculares. Las imágenes potenciadas en T2, muestran mejor la masa de partes blandas, la afectación cortical y la existencia de reacción perióstica. Las imágenes postcontraste permiten diferenciar lesiones sólidas y quísticas, y realizar estudios dinámicos.

Es de especial importancia la elección correcta de la antena o antenas de RM de forma que puedan obtenerse imágenes con suficiente resolución espacial y relación señal/ruido para la estadificación local y a la vez suficiente campo de visión que nos permita establecer la extensión longitudinal de la lesión. En ocasiones será necesario utilizar más de una antena o realizar al menos un plano longitudinal con mayor campo de visión (FOV).

CARACTERIZACIÓN DE LESIONES

Con algunas excepciones la biopsia suele ser necesaria para un diagnóstico histológico de la mayoría de las lesiones óseas. La RM en la medida de lo posible debe realizarse antes de dicho procedimiento para evitar que el edema o la hemorragia que puedan producirse no falseen las imágenes e influyan en la estadificación local. Además las imágenes de RM servirán de guía para la selección de la región de biopsia (9).

Como ya se ha mencionado, la gran resolución de contraste de la RM superior a la del resto de las técnicas radiológicas permite en algunos casos la caracterización de algunos tejidos o componentes de las lesiones como

puede ser la hemorragia, necrosis, grasa, etc., lo que permite en algunos casos la caracterización o aproximación al diagnóstico histológico. Debe tenerse en cuenta que aunque el aspecto heterogéneo y los bordes mal definidos al igual que en otras técnicas de imagen son criterios de agresividad, algunos sarcomas pueden presentar un aspecto bastante homogéneo y bordes bien definidos (Fig. 2) y por el contrario algunas lesiones benignas pueden mostrar un intenso edema perilesional y mala delimitación de sus bordes como ocurre con el osteoma osteoide (4) (Figs. 3A y 3B).

En algunos casos puede realizarse un diagnóstico histológico como ocurre con los tumores de estirpe cartilaginosa en los que se observa un patrón morfológico y de señal muy característico. Sin embargo mediante las secuencias convencionales no puede diferenciarse entre

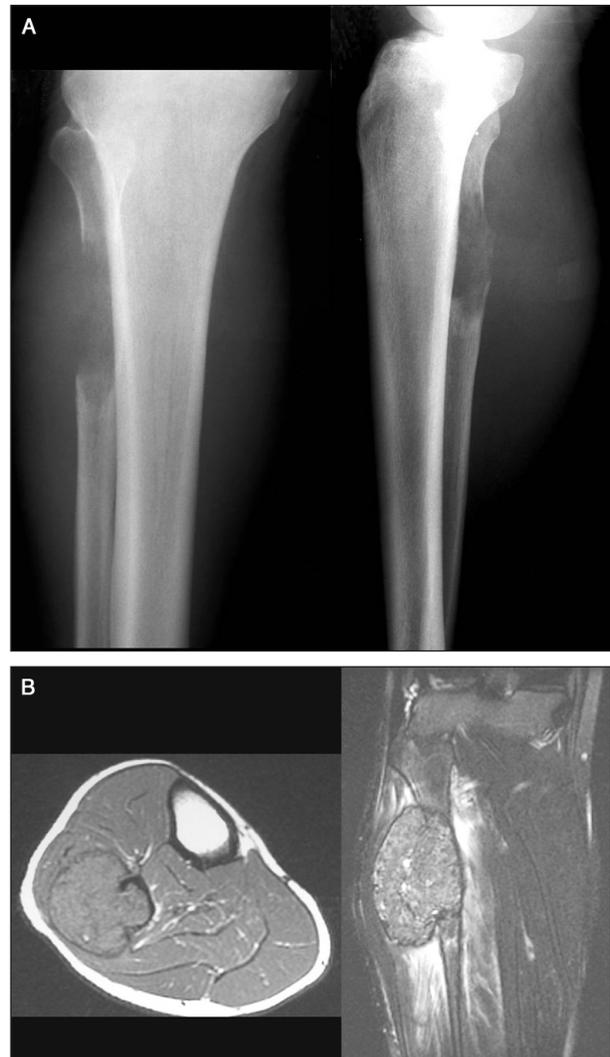


Fig. 2. Histiocitoma fibroso maligno. A. Las radiografías simples muestran una lesión en la región diafisaria proximal del peroné, lítica, destructiva con ruptura de la cortical y bordes mal definidos con características radiológicas de agresividad. B. Las imágenes de RM muestran una lesión de intensidad de señal heterogénea, de predominio hipointenso de bordes bien definidos, al igual que muchos otros sarcomas. Sin embargo, también puede apreciarse una clara interrupción de la cortical y una masa de partes blandas.



Fig. 3. Osteoma osteoide. A. Las imágenes de RM muestran una imagen de bordes mal definidos en la mitad derecha del cuerpo de S1 hiperintensa en T2 (Fig 3a), Hipointensa en T1 (Fig 3c) y que muestra realce tras la administración de contraste (Fig 3b) (arriba). B. La imagen de TC muestra una lesión lítica de pequeño tamaño con una pequeña calcificación central correspondiente a un nidus y un área extensa de esclerosis ósea, alrededor de la lesión lítica, que se corresponde con la lesión descrita en la RM. Los hallazgos son característicos de un osteoma osteoide (abajo).

el condrosarcoma de bajo grado de malignidad y el encondroma (Fig. 1).

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/tiempo en áreas seleccionadas de la imagen, se ha tratado de predecir la naturaleza benigna o maligna de un tumor. De los estudios realizados se desprende que existe importante solapamiento en los resultados (13,14). Si bien en los tumores malignos se observa un patrón de realce precoz e intenso respecto al tiempo, también pue-

den presentar un comportamiento similar los tumores benignos muy vascularizados. Se ha descrito la utilidad de estas secuencias en la diferenciación entre condrosarcoma de bajo grado y encondroma y sobre todo para distinguir el tumor viable de la necrosis tumoral y del edema perilesional sobre todo en el caso del osteosarcoma y el sarcoma de Ewing (14,15).

ESTADIFICACIÓN LOCAL

Actualmente los tratamientos van encaminados a evitar la amputación y consisten en una combinación de cirugía, quimioterapia y agentes inmunoactivos o radioterapia. La elección de la terapia depende de varios factores como son el grado de malignidad, la respuesta a la terapia neoadyuvante, la extensión local del tumor y la presencia o ausencia de metástasis regionales o a distancia (9).

El comportamiento biológico, indicado por el grado, es el factor más importante para la selección del margen quirúrgico. La localización anatómica exacta o estadificación local es por tanto fundamental para determinar cómo conseguir los márgenes libres de tumor. En este sentido la RM ha tenido un gran impacto en la elección del tratamiento de los tumores musculoesqueléticos malignos permitiendo realizar cirugías cada vez menos mutilantes tras una estadificación meticulosa (9).

La RM permite determinar la extensión intramedular con mayor exactitud que la TC (10). En algunos casos puede aparecer un doble margen tumoral debido a edema perilesional reactivo que constituye el margen periférico más alejado del centro del tumor. La realización de secuencias dinámicas con contraste puede facilitar la diferenciación de ambos márgenes al mostrar patrones diferenciados de realce. El margen tumoral presentará un realce más rápido que el edema reactivo (16).

Mediante la RM también pueden detectarse las metástasis saltadas a lo largo del eje longitudinal, frecuentes en el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, cuando son mayores de 5 mm (9).

La RM también permite demostrar la afectación cortical sobre todo en las secuencias potenciadas en T2, si bien la TC ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad. Por otro lado demuestra la reacción perióstica antes de que aparezca la calcificación u osificación necesaria para detectarla por RxC o TC (9,10).

La RM permite demostrar claramente la afectación extraósea de los compartimentos musculares, la relación o invasión de estructuras vasculares y la afectación articular. 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) (Fig. 4).

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

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



Fig. 4. Osteosarcoma convencional. A. La radiografía muestra una lesión blástica en la región epifisometafisaria proximal de la tibia con destrucción de la cortical medial. B. La imagen coronal potenciada en T1 pone de manifiesto una lesión intramedular con destrucción de la cortical e invasión de los tejidos blandos adyacentes. C. La imagen coronal potenciada en T1 con saturación grasa obtenida tras la administración de contraste demuestra la ausencia de invasión de las estructuras articulares de la rodilla. D. En la imagen axial puede verse claramente la masa de partes blandas y la relación del tumor con el paquete vascular poplíteo (flecha).

mejor definidos; c) disminución del edema peritumoral; y d) necrosis intratumoral (17,18). En los osteosarcomas puede existir un aumento de la calcificación en la periferia o en el centro del tumor (19,20). Los tumores óseos malignos suelen presentar un anillo de baja intensidad de señal de tejido conjuntivo, cuando la respuesta al tratamiento es buena este anillo hipointenso se hace de mayor grosor (20). 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 (17).

DETECCIÓN DE RECIDIVA

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 mostrar en RM hiperintensi-

dad de señal en las secuencias potenciadas en T2, similares a la recidiva tumoral o al tumor residual (21-23). Los seromas post-quirúrgicos, los hematomas, la necrosis grasa y el material de hemostasia quirúrgico también pueden ser hiperintensos en T2. El realce tras la administración de contraste y el efecto de masa que se suele observar en las recidivas permiten en muchos casos realizar el diagnóstico. Sin embargo es fundamental conocer el comportamiento previo al tratamiento del tumor primario. En ocasiones, puede ser muy difícil distinguir los cambios postratamiento de una recidiva tumoral y será necesario evaluar el comportamiento de la imagen a lo largo del tiempo en varios estudios.

DETECCIÓN DE METÁSTASIS

Aunque la detección de metástasis óseas se realiza habitualmente 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 o signos de compresión medular (24) (Fig. 5). Recientemente se han publicado buenos resultados iniciales en la detección de metástasis de otros tumores no óseos mediante RM corporal total con secuencias rápidas T2 con supresión grasa y 3D T1 con saturación grasa tras la administración de contraste (11,12).



Fig. 5. Metástasis vertebrales de carcinoma de mama. Las imágenes sagitales de RM potenciadas en T1 (A) y T2 (B) muestran múltiples lesiones vertebrales correspondientes a metástasis que en D9 y D10 se acompañan de masa de partes blandas epidural que comprime el cordón medular.

MEDICINA NUCLEAR

Los estudios isotópicos tienen la ventaja de ser muy sensibles en la detección de lesiones tumorales óseas y de permitir estudios de todo el cuerpo mediante exploraciones rápidas y relativamente poco costosas. Sin embargo, en muchos casos distinguir entre tumor benigno y maligno. Por ello su mayor indicación en la patología tumoral ósea es la detección de metástasis óseas a distancia fundamentalmente mediante la gammagrafía con ^{99m}Tc (4).

Los resultados publicados relativos a la eficacia de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la detección y caracterización de tumores óseos son variables (25). Algunos estudios demuestran la superioridad de esta técnica en la detección de recurrencias en ciertos tumores óseos malignos respecto a otros estudios de

imagen, sin embargo, no está demostrado que la relación coste/beneficio justifique su uso de forma generalizada en el protocolo de seguimiento de los mismos. En cuanto a su utilización para diferenciar tumores malignos y benignos los resultados no son homogéneos (26,27). Recientemente se han publicado resultados excelentes a este respecto con la TC-PET (28).

CORRESPONDENCIA:
Manuela Jorquera Moya
Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Bloem JL, Taminian AH, Eulderink F, et al. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography and Ct correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988; 169: 805-10.
- Gillespy TD, Manfrini M, Ruggieri P, et al. Staging of intraosseous extent of osteosarcoma: Correlation of preoperative CT and MR imaging with pathologic macroslices. *Radiology* 1988; 167: 765-7.
- Zimmer WD, Berquist TH, Me Leodra, et al. Bone tumors: Magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology* 1985; 155: 709-18.
- Jiménez JR, Fernández JM. Semiología general de las lesiones óseas. En: Diagnóstico por imagen. Pedrosa CS. Mc Graw Hill Interamericana. Madrid 2004; 25-57.
- Mori T, Fujii M, Akisue T, et al. Three-dimensional images of contrast-enhanced MDCT for preoperative assessment of musculoskeletal masses: Comparison with MRI and plain radiographs. *Radiation Medicine* 2005; 23 (6): 398-406.
- Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, et al. Ct and Mr imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology group. *Radiology* 1997; 202: 237-46.
- Robertson DD, et al. Design of custom hip stem prostheses using three dimensional CT modelling. *JCAT* 1987: 804-9.
- Rosenthal DI. Computed Tomography of orthopedic neoplasms. *Orthop Clin North Am* 1985; 16: 461-70.
- Bloem JL, Woude HJ, Geirnaerd M, et al. Does Magnetic Resonance Imaging make a difference for patients with musculoskeletal sarcoma? *Br J Radiol* 1997; 70: 327-37.
- Bloem JL, Taminian AH, Eulderink F, et al. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988; 169: 805-10.
- Lauenstein TC, Goehde SC, Herbon CU, et al. Whole-Body MR imaging: Evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004; 233: 139-48.
- Metzel HJ, Kentouche K, Sauner D, et al. Comparison of whole-body STIR-MRI and ^{99m}Tc -methylene-diphosphonate scintigraphy in children with suspected multifocal bone lesions. *Eur Radiol* 2004; 14 (2): 2297-302.
- Verstraete KL, Vanzielegem B, De Deene Y, et al. Static, dynamic and first-pass MR imaging of musculoskeletal lesions using gadodiamide injection. *Acta Radiol* 1995; 36 (1): 27-36.
- Van der Woude HJ, Egmont-Petersen M. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of bone marrow. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001; 5 (1): 21-33.
- Geirnaerd MJA, Hogendoorn PCW, Bloem JL, et al. Cartilaginous tumors: Fast contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2000; 214: 539-46.
- Kroon HM, Bloem JL, Holscher HC, et al. MR imaging of edema accompanying benign and malignant bone tumors. *Skeletal Radiol* 1994; 23 (4): 261-9.
- Arenal F, Jonson JO, Lang P. RM de los tumours musculoesqueléticos, estado actual y últimos avances. *Radiología* 2000; 42: 1-11.
- 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: 763-9.
- 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.
- Pau G, Raymond AK, Carrasco CH, et al. Osteosarcoma: MR Imaging after preoperative chemotherapy. *Radiology* 1990; 174: 517-26.
- Richardson ML, Zink-Brody GC, Patten RM, et al. MR characterization of post-irradiation soft tissue edema. *Skeletal Radiol* 1996; 25: 537-43.
- Vanel D, Shappero 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: 263-70.
- Rentner G, Mutschler W. Detection of local recurrent disease in musculoskeletal tumors. *Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography. Skeletal Radiol* 1990; 19: 85-90.
- Husband DJ, Grant KA, Romaniuk CS. MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. *Br J Radiol* 2001; 74: 15-23.
- Franzius C, Daldrop-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: Comparison with conventional imaging. *An Oncol* 2002; 13: 157-60.
- Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: Standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001; 219: 774-7.
- Feldman F, Van Heertum R, Manos C. ^{18}F FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol* 2003; 32: 201-8.
- Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: Initial experience with ^{18}F -fluoride PET/CT and comparison between ^{18}F -fluoride PET and ^{18}F -fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 272-8.

Tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE): tratamiento multidisciplinar

J. FRA RODRÍGUEZ, M. J. ANTUÑA¹, M. LUQUE CABAL, P. JIMÉNEZ FONSECA, J. M. BUESA PÉREZ

Servicio de Oncología Médica. ¹Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA)

RESUMEN

Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE) son un grupo de enfermedades que tienen una evolución clínica y unas características histológicas similares, y que presentan las mismas alteraciones genéticas. El manejo multidisciplinar de esta enfermedad ha conseguido una mejoría clara en la supervivencia de los pacientes. Estos enfermos, incluso los metastásicos, deben ser tratados con intención curativa. Para obtener un resultado óptimo es preciso que los profesionales implicados tengan experiencia en esta patología y que estén adecuadamente coordinados.

PALABRAS CLAVE: Tumores de la familia del sarcoma de Ewing. Tratamiento multidisciplinar.

ABSTRACT

The Ewing's sarcoma family of tumors (EFT) is a group of malignancies with similar clinical and histological characteristics, defined by the presence of the same chromosomal translocation. Recent advances in the multidisciplinary management of this disease have clearly improved overall survival. Treatment, even in patients with metastases, should be planned with curative intent. Coordination among the different modalities of treatment and the experience of treating physicians is essential to obtain the best outcome.

KEY WORDS: Ewing's sarcoma family of tumors. Multidisciplinary treatment.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing típico (SE) es un tumor óseo, con un pico de incidencia de los 10 a los 20 años, es raro encontrarlo en pacientes con más de 30 años o en niños muy pequeños, y en el 70% de los casos afecta a pacientes menores de 20 años. En la mayor parte de los casos se origina en los huesos largos de las extremidades (50%) y en la pelvis (27%) (1). Tiende a extenderse rápidamente y comúnmente metastatiza en pulmón, hueso y médula ósea (2). Menos frecuentemente se origina a nivel de tejidos blandos y en estos casos se le conoce como sarcoma de Ewing extraóseo (SEE).

Ambas enfermedades se engloban en lo que actualmente se prefiere denominar como "tumores de la familia del sarcoma de Ewing" (TFSE), donde se incluyen

tumores que hasta hace pocos años se consideraban entidades diferentes, como el tumor neuroectodérmico periférico (TNEP) y el tumor de Askin de la pared torácica (3). Estos tumores tienen características histológicas e inmuno-histoquímicas similares, y presentan alteraciones genéticas comunes. Generalmente sufren una translocación del gen EWS que se encuentra en el cromosoma 22q12.

Además de las similitudes morfológicas y genéticas, estas enfermedades también tienen similar evolución clínica y responden a los mismos citotóxicos, por lo que hoy en día se les aplican los mismos protocolos de diagnóstico, estadificación y tratamiento. El manejo multidisciplinario de estos pacientes desde el descubrimiento del tumor, viene siendo requerido en las guías de tratamiento de la enfermedad (4), pues en los estudios de las

dos últimas décadas se ha confirmado la eficacia del tratamiento quimioterápico neoadyuvante y complementario. Las mejoras en las medidas de control local de la enfermedad, y la adición de un tratamiento sistémico en casi todos los casos, han conseguido aumentar las posibilidades de curación de estos enfermos. Se ha pasado de tasas de supervivencia a los 5 años del 35% en las décadas de los 70/80, a una supervivencia del 55% en los 90 (5). A pesar de ello, hoy en día, siguen falleciendo por el tumor el 80% de los pacientes con metástasis de inicio, y del 30 al 40% de los que debutan como enfermedad localizada.

DIAGNÓSTICO

Los TFSE se describen habitualmente por parte de los patólogos como tumores de células redondas pequeñas, y en algunos casos (TNEP y Askin) se tiñen con marcadores neurales como la enolasa, la proteína S-100 o la sinaptofisina, lo que ayuda a diferenciar a unos de otros dentro de la familia. La mayoría de los TFSE se tiñen con el anticuerpo CD99, que reconoce una glicoproteína de la membrana codificada por el gen MIC2, lo que ayudó a sospechar un origen común de estos tumores (6). La tinción con CD99 no es específica de este grupo tumoral (7), por lo que se hace imprescindible el estudio genético para una confirmación diagnóstica.

La mayor parte de los TFSE presentan una translocación entre el gen EWS (22q12) y diversos genes de la familia ETS (FLI1, ETV-1, E1AF, FEV, ERG), que codifican factores de transcripción del ADN. La translocación da lugar a una proteína inexistente en células normales (proteína quimérica), que se une al ADN en zonas promotoras de distintos genes, aún no bien conocidos, alterando su expresión (8,9). En el 90% de los casos la translocación que se encuentra es t(11;22)(q24;q12) (3), entre EWS y FLI1, siendo mucho menos frecuentes las fusiones con los otros genes mencionados.

El tipo de proteína quimérica generada depende de los exones de cada gen que se hayan fusionado. En la translocación EWS-FLI1 se definen dos tipos, la tipo 1 se encuentra en el 65% de los casos y es la que une el exón 7 de EWS con el exón 6 de FLI1, la tipo 2 ocurre en el 21% de los casos y se unen el exón 7 de EWS con el exón 5 de FLI1. Los distintos tipos de fusión no sólo tienen relevancia diagnóstica, también tienen implicación pronóstica pues la tipo 1 se asocia a una evolución más favorable que la 2 en los casos con tumor localizado (10,11).

Para el diagnóstico de los TFSE es preciso obtener suficiente material en la biopsia como para hacer no sólo un estudio histológico e inmuno-histoquímico adecuado, sino también para tener donde demostrar mediante técnicas de PCR o de hibridación *in situ* (FISH) la presencia de las proteínas quiméricas que se originan por las translocaciones más comunes. Esta determinación es la única confirmación fiable del diagnóstico y por tanto, más que aconsejable, es imprescindible hoy en día su realización.

La obtención de tejido tumoral se puede realizar mediante varias punciones con un trocar grueso, o en su defecto una biopsia abierta. En este último caso se debe planificar cuidadosamente, teniendo en cuenta una hipotética resección quirúrgica posterior, debe tratar de limitarse al componente extraóseo para evitar riesgo de fracturas patológicas, y debe realizarse una cuidadosa hemostasia para evitar riesgo de contaminación de tejidos adyacentes. Por lo general, al igual que en el resto de sarcomas, sería recomendable que la intervención diagnóstica fuera realizada por un equipo experto en el manejo quirúrgico de este tipo de tumores, y que sea el mismo que vaya a realizar la extirpación del tumor.

ESTADIFICACIÓN

Un correcto estudio del tumor primario requiere la realización como técnica de elección de una resonancia magnética (RM), que preferiblemente debería hacerse antes de la biopsia para evitar artefactos en la señal que dificultarían su interpretación. Con esta técnica se puede determinar la localización y el tamaño del tumor, el grado de afectación ósea o de partes blandas, y la posible extensión medular. Además, permite localizar focos tumorales satélites, ver la relación del tumor con las estructuras vasculonerviosas vecinas y con las articulaciones. Todos estos datos son necesarios para planificar correctamente el tratamiento local, ya sea quirúrgico o radioterápico.

Se debe practicar siempre una analítica completa, que incluya LDH, y una tomografía computerizada (TC) de pulmón para descartar enfermedad a este nivel. Los estudios de extensión no son completos si no se realiza un aspirado y biopsia de médula ósea, y una gammagrafía ósea con Tecnecio⁹⁹. La realización de una gammagrafía con Talio²⁰¹ es opcional, aunque recomendable, ya que permite evaluar no sólo la localización y extensión del tumor, sino también la respuesta al tratamiento con quimioterapia.

La utilidad de otras técnicas de diagnóstico modernas, como la tomografía por emisión de positrones (PET), está aún por determinar. La detección de células tumorales por técnicas de PCR o FISH en la médula ósea o en la sangre circulante ha sido estudiada por varios grupos. Los resultados indican un mayor índice de metástasis tempranas en los pacientes que dieron positivos en las pruebas (12-15), aunque estos datos aún son insuficientes como para considerar su aplicación en la clínica diaria, es posible que en un futuro se deban realizar estos estudios en la estadificación de los enfermos con TFSE.

PRONÓSTICO

Una vez realizado un correcto diagnóstico y estadificación de la enfermedad se realizará la elección del tratamiento más adecuado en cada caso, teniendo en cuenta los distintos factores pronósticos:

—Clásicamente se ha considerado la enfermedad en extremidades como favorable con respecto al resto de

localizaciones (16,17), aunque este dato solía tener más relación con la mayor facilidad para hacer un tratamiento radical quirúrgico en los miembros. Gracias a las mejoras en los tratamientos locales y sistémicos, los tumores pélvicos y axiales tienen ahora una evolución más parecida a los originados en brazos y piernas (1,18).

—Otro factor que habitualmente se considera como desfavorable es la elevación de la LDH en sangre (19,20). Esta alteración analítica está relacionada con un volumen tumoral local grande o la presencia de metástasis.

—Inicialmente se consideró como desfavorable un volumen tumoral mayor de 100 mL (21-23), pero la importancia de la cantidad de tumor está perdiendo fuerza en los trabajos más recientes (24,25) y actualmente el valor para considerar el volumen del tumor como factor desfavorable se ha duplicado (> 200 mL).

—El tipo de alteración genética también tiene implicaciones pronósticas. Así en el caso de enfermedad localizada, la translocación tipo 1 de EWS-FLI1 confiere unas mejores perspectivas de curación que la tipo 2 (10,11). Otras anomalías que en ocasiones se aprecian en estos tumores, como las trisomías 8 y 12, deleciones o ganancias cromosómicas, también han sido consideradas como marcadores pronósticos desfavorables (26).

—En múltiples estudios de tumores localizados el principal factor pronóstico encontrado es el grado de respuesta histológica a la quimioterapia (1,17,19,21,27-29). Aunque no son claramente comparables las formas de medir la respuesta en los diferentes trabajos, podemos decir que cuando tras el tratamiento citostático neoadyuvante en la pieza quirúrgica queda <10% de tumor viable las posibilidades de curación son del 60%, y si hay más del 10% de células viables las posibilidades de supervivencia son únicamente del 30% (1,17,28).

—A pesar de todos los avances de los últimos años en los terrenos del diagnóstico y tratamiento de los TFSE, el principal factor pronóstico sigue siendo la presencia o no de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Cuando inicialmente existen metástasis óseas o medulares, las posibilidades de supervivencia a los 5 años apenas llegan al 20% (16,30). En el caso de metástasis pulmonares el pronóstico es algo mejor, alcanzándose un 40% de supervivencia a los 5 años (2,18,31).

Dado que la existencia de metástasis es el factor pronóstico más relevante, vamos a dividir el tratamiento de la enfermedad en dos apartados, que desarrollaremos más adelante: tratamiento de la enfermedad localizada de inicio y tratamiento de la enfermedad que debuta de forma metastásica.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Para que los resultados del tratamiento sean los adecuados es imprescindible una buena coordinación entre los cirujanos, los radioterapeutas y los oncólogos médicos. Es también importante que los enfermos sean tratados sólo por personas con experiencia en este tipo de

enfermedades, y en caso de carecer de ella se deberían remitir a centros de referencia. Los protocolos de investigación han estudiado sobre todo el tratamiento del SE óseo, pero hay varios trabajos que apoyan el empleo de los mismos esquemas terapéuticos en el resto de enfermedades de esta familia (32-35).

Los TFSE deben considerarse como una enfermedad sistémica de inicio, incluso cuando en su debut no detectemos metástasis a distancia. Cuando en estas situaciones únicamente se aplica un tratamiento local, el porcentaje de recaídas es cercano al 90%, por lo que se sospecha que la mayoría de los enfermos tienen metástasis subclínicas de inicio. La quimioterapia ha demostrado claramente su eficacia en estos casos, y ha mejorado las posibilidades de curación de los pacientes con tumores localizados.

Aunque el objetivo fundamental de la quimioterapia es evitar la recaída a distancia de la enfermedad, en la mayoría de los pacientes se consigue, además, una reducción del tamaño del tumor primario, facilitándose así la posibilidad de un tratamiento local más conservador. Esto ha sido especialmente importante en los tumores de las extremidades, consiguiendo erradicar el tumor con un tratamiento conservador del miembro, sin que ello repercuta desfavorablemente en la supervivencia global. A la hora de plantear el tratamiento de la enfermedad se debe tener en cuenta que el objetivo es la curación, por lo que nunca se debe comprometer un buen tratamiento sistémico por una visión centrada sólo en las secuelas del tratamiento local.

Los esquemas actuales de tratamiento incluyen varios meses de tratamiento con pautas de poliquimioterapia antes y después del tratamiento radical local. Las pautas más ampliamente utilizadas son las adaptadas de los estudios aleatorizados más recientes, generalmente con esquemas que alternan cada tres semanas una combinación de vincristina, adriamicina y ciclofosfamida (VAC) con una combinación de ifosfamida y etopósido (IE) (Tabla I). Tras tres o cuatro ciclos de tratamiento citostático, se valora la respuesta obtenida, y se realiza el tratamiento local, entre las semanas 9 y 12 del inicio de la quimioterapia.

La respuesta debe evaluarse clínicamente, sobre todo si el tratamiento local va a ser radioterapia exclusiva, considerándose favorable si hay alivio de los síntomas, disminución de los niveles de LDH, o mejoría de las lesiones en la exploración y en los estudios radiológicos. Cuando el tratamiento local consiste en cirugía, una vez extirpado el tumor, se analiza el grado de necrosis tumoral y si es mayor del 90% se considera que la respuesta ha sido buena (1,17,28). Una vez realizado el tratamiento local, si hubiese buena respuesta tumoral, debe reanudarse el mismo régimen de quimioterapia. Se deben administrar de 12 a 13 cursos de tratamiento, para un total de 16 tandas entre la inducción y la adyuvancia (48 semanas de tratamiento), siempre que el enfermo tolere un tratamiento tan tóxico y prolongado. En los casos de mala respuesta, se debe introducir al paciente en protocolos de investigación si es posible, o bien valorar irradiación complementaria tras la cirugía (36) y cambiar la pauta de quimioterapia.

TABLA I
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA DE LOS TFSE

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis diaria</i>	<i>Nº días x ciclo</i>	<i>Ciclos-VAC*</i>	<i>Ciclos-IE*</i>
Vincristina	2 mg/m ²	1	1º, 3º, 5º, 7º, 9º, 11º, 13º, 15º	
Adriamicina	75 mg/m ²	1	1º, 3º, 5º, 7º, 9º, (11º, 13º, 15º)**	
Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	1	1º, 3º, 5º, 7º, 9º, 11º, 13º, 15º	
Ifosfamida	1800 mg/m ²	5		2º, 4º, 6º, 8º, 10º, 12º, 14º, 16º
Etopósido	100 mg/m ²	5		2º, 4º, 6º, 8º, 10º, 12º, 14º, 16º

Adaptado de: Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to estándar chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectoderm tumor of bone. *N Eng J Med* 2003; 348: 694-701.

*Los ciclos se realizan cada 3 semanas, alternando el esquema VAC (ciclos impares) con el esquema IE (ciclos pares).

**En el protocolo original, cuando se llega a una dosis acumulativa de 375 mg/m² de adriamicina, se sustituye por actinomicina-D (1,25 mg/m² x 1 día) en los ciclos siguientes.

El tratamiento local de la enfermedad puede consistir en cirugía, en radioterapia, o en una combinación de ambas. Su elección depende de factores como: localización, tamaño, reseabilidad, secuelas del tratamiento local y riesgo de aparición de segundos tumores. Los dos últimos puntos son muy importantes teniendo en cuenta que estas enfermedades suelen afectar a niños y personas jóvenes, con una esperanza de vida prolongada si se curan del tumor. Mantener una buena funcionalidad motora y evitar nuevos tumores deben ser puntos a considerar al elegir el tratamiento local, siempre que no se comprometan las posibilidades de curación.

No existen estudios aleatorizados para saber si la cirugía es más eficaz que la radioterapia como tratamiento local. En la mayor parte de los trabajos la cirugía parece ser superior a la radioterapia (27,37,38), aunque en ellos se suele decidir irradiar los tumores de peor pronóstico (mayor tamaño, localización axial y los que no responden a quimioterapia), lo que origina un sesgo negativo para los resultados de la radioterapia con respecto a la cirugía. En 1.058 pacientes incluidos en tres estudios consecutivos del grupo *Cooperative Ewing's Sarcoma Studies* (CESS) la cirugía asociada o no a radioterapia postoperatoria tuvo un índice de recaídas locales sólo del 7,5%. Por el contrario la radioterapia como único arma contra el tumor falló en el 26,3% ($p = 001$) (36). Estos resultados, junto al hecho de que la radioterapia puede inducir segundos tumores, con un riesgo acumulativo entre el 5 y el 30% a los 20 años (39-42), han determinado que la cirugía sea el tratamiento de elección en la mayor parte de los casos.

Para ser considerada como resección radical, la cirugía debe conseguir una extirpación completa del tumor, con márgenes negativos al microscopio, y debe producir una morbilidad limitada. Si los bordes quirúrgicos están microscópicamente afectados se considera que la resección es marginal, y si la cirugía deja enfermedad macroscópica residual se considera como resección intralesional. En los casos de cirugía insuficiente se suele indicar irradiación complementaria, para disminuir el riesgo de recurrencia local, aunque en los trabajos del CESS (36) no se demostró beneficio de la radioterapia

cuando los márgenes quirúrgicos no eran adecuados. Varios trabajos sugieren un cierto papel de la quimioterapia para evitar la recaída local (16,43-45), lo cual puede dificultar la evaluación del valor real de la irradiación postoperatoria en los estudios.

También se ha estudiado la utilidad de la radioterapia en los casos de mala respuesta tumoral a la quimioterapia de inducción, y en los estudios del CESS (36) la tasa de recaída local bajó del 12 al 6%, en los casos con > 10% de células viables en la pieza de resección cuando se aplicó irradiación postquirúrgica. La dosis y el esquema de irradiación complementaria dependen de la localización y del tamaño de la enfermedad residual. Algunos trabajos obtienen adecuados porcentajes de control local con dosis relativamente bajas de irradiación (30 Gy), con lo que minimizan el riesgo de efectos adversos tardíos (46). Se suelen recomendar 45 Gy cuando la cirugía es adecuada pero hay mala respuesta histológica, o cuando hay buena respuesta pero la resección es marginal (47,48). Si la resección es marginal pero con mala respuesta tumoral, o si es intralesional, se aconseja aplicar los mismos criterios que en la irradiación radical.

La radioterapia se emplea como tratamiento único radical en los casos en los que no se considera la enfermedad reseable por su localización (como suele ocurrir cuando se origina en el esqueleto axial), o por ser muy mutilante la cirugía, o cuando se prevea que no va a lograr un margen adecuado. En estos casos, es necesaria una adecuada planificación de la irradiación, según los volúmenes tumorales medidos en la RM inicial, para obtener un adecuado control local del tumor. Los estudios realizados por el Pediatric Oncology Group (POG) muestran un control local del 80% cuando el tratamiento radiológico radical es adecuado en dosis y volumen (38), descendiendo al 48% cuando hay desviaciones del plan terapéutico, aunque estas sean menores.

Para la irradiación radical se suelen emplear dosis de 55 Gy, realizando primero un campo que abarque el volumen inicial del tumor con un margen de al menos 2 cm, alcanzándose aquí los 45 Gy, y luego sobre el lecho tumoral se administra un *boost* de 10,8 Gy (17,38,47,49).

La aplicación de las nuevas técnicas de conformación de campos, para adecuar el tratamiento cuidadosamente a la lesión que se valoró en la RM de inicio, es esencial para un óptimo control tumoral y para evitar dañar innecesariamente tejidos y estructuras sanas.

También se ha estudiado el papel neoadyuvante de la radioterapia en los casos en que la reducción del tamaño tumoral puede facilitar una cirugía conservadora, o cuando se prevea que la resección no va a ser adecuada. Varios grupos europeos se unieron en el estudio EICESS-92, donde, entre otras, se analizó esta opción de tratamiento en el 41% de los pacientes del ensayo. Con esta combinación terapéutica se obtuvo un control tumoral en prácticamente el 95% de los casos a los 5 años (36).

En base a lo explicado previamente, se considera que una resección amplia con márgenes negativos asegura un adecuado control local del tumor en los casos con buena respuesta histológica y por tanto, cuando se crea que se va a alcanzar dicho objetivo, la cirugía es el tratamiento de elección (48). Si se considera que la cirugía va a dejar tumor macroscópico es preferible administrar sólo radioterapia con intención radical. La radioterapia preoperatoria puede ser útil en los casos en que, si se reduce el tumor, se podría hacer una cirugía adecuada.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los pacientes que de inicio sufren enfermedad con metástasis a distancia tienen un pronóstico peor que los que debutan con enfermedad localizada. A pesar de ello, los tratamientos agresivos pueden paliar los síntomas, mejorar la supervivencia e, incluso, conseguir la curación en algunos casos. A priori es difícil predecir qué casos van a responder bien y cuáles no (50). Por este motivo consideramos que en los pacientes con un TFSE metastásico el tratamiento siempre se debe plantear con una intención curativa.

La localización de las metástasis es un factor importante para la curación. Así los enfermos que tienen metástasis óseas o en médula ósea tienen una supervivencia libre de enfermedad del 20% a los 5 años (50,51), en cambio en los que tienen enfermedad metastásica exclusivamente pulmonar las nuevas estrategias han mejorado las posibilidades de supervivencia al 40% (31). Para tratar las metástasis pulmonares, además de dar quimioterapia, en diversos ensayos se sometió a los pacientes a radioterapia, a cirugía o a ambas (18,30,52-55). La mayor parte de los estudios no son aleatorizados, y no permiten asegurar si los resultados se deben a una mayor sensibilidad a la quimioterapia de los tumores que metastatizan en el pulmón, o a la aplicación de cirugía y radioterapia.

Las pautas de tratamiento citostático que habitualmente se emplean en los tumores metastásicos, fuera de protocolos de investigación, son las mismas que en la enfermedad localizada, con esquemas tipo VAC alternando o no con el esquema IE. Se han intentado intensificaciones de estos tratamientos, empleando esquemas que incrementan las dosis de los alquilantes y de las

antraciclinas (25,56), generalmente con soporte de factores estimulantes de colonias, o bien utilizando pautas más densas (57). Los resultados no han sido favorables, sobre todo en el grupo de enfermos con lesiones óseas o en médula ósea.

Las pautas previas utilizan dosis relativamente convencionales de quimioterapia, pero también se han intentado esquemas con dosis altas seguidos de un rescate con trasplante de células progenitoras periféricas. Los estudios no han sido aleatorizados y suelen tener un reclutamiento bajo, introduciendo pacientes con grupos de riesgo diferentes, lo que dificulta interpretar los resultados. No existe acuerdo en el esquema de quimioterapia a emplear en estos casos, y tampoco está claro el papel de la irradiación corporal total. Por lo general, esta estrategia de tratamiento ha fallado en los casos de TFSE con pronóstico desfavorable, y su utilización debe restringirse al contexto de los ensayos clínicos, preferiblemente aleatorizados. En la actualidad está en marcha el protocolo Euroewing-99, que compara quimioterapia a dosis estándar con la intensificación y posterior trasplante, en pacientes con metástasis pulmonares o un tumor localizado de alto riesgo (mala respuesta a la quimioterapia o un volumen > 200 mL), que probablemente aporte luz al tratamiento de estas situaciones concretas.

En los enfermos con metástasis, especialmente si son pulmonares, que respondan bien a la quimioterapia, se aconseja tratar el tumor primario con los mismos criterios que en los pacientes con enfermedad localizada. Es difícil justificar en enfermos con un tumor metastásico una cirugía agresiva, debiendo seleccionarse muy bien los casos. Serían candidatos aquellos con buena reducción del volumen tumoral primario y de las metástasis, con posibilidad de resección de todas las lesiones residuales, y con escaso riesgo de secuelas quirúrgicas. Si se creyese conveniente, se complementaría con radioterapia siguiendo una pauta similar a la descrita en los casos de enfermedad localizada.

Si no se cumplen los requisitos previos, la radioterapia como tratamiento único ofrece una adecuada posibilidad de control local de la enfermedad con escasa morbilidad. La irradiación también puede emplearse para obtener una respuesta mayor del tumor y así conseguir hacerlo reseccable, tanto en el primario como en el caso de metástasis limitadas. Varios estudios conceden también un papel importante a la radioterapia en el control de las metástasis pulmonares tras su respuesta a la quimioterapia (2,31,53-55,58), empleando generalmente esquemas de irradiación pulmonar bilateral a dosis bajas (15-20 Gy), con los que se obtiene un adecuado control con escasa toxicidad. Si para aplicar la radioterapia en el primario y las metástasis se debe irradiar una gran parte de médula ósea, se comprometería la continuación de la quimioterapia, siendo por ello preferible realizarla tras la finalización del tratamiento sistémico. Por último, la radioterapia tiene un papel fundamental en la paliación de los síntomas cuando las lesiones no responden a otros tratamientos.

En resumen, el tratamiento de los pacientes con un TFSE metastásico debe ser planeado según el tamaño y

la localización del primario y de las metástasis, y según su respuesta al tratamiento con quimioterapia. Se justifica, en casos seleccionados, la realización de técnicas quirúrgicas agresivas y la administración de radioterapia, dado que existe una pequeña posibilidad de curación (50). En los casos con mala respuesta tumoral al tratamiento sistémico, debemos centrarnos en el control sintomático con la menor morbilidad posible para el enfermo.

La mayor parte de los tumores que recaen lo hacen en los 5 primeros años de seguimiento, siendo más raras las recidivas posteriores (59). Para evaluar los pacientes con recurrencia, se deben repetir todos los estudios descritos en la estadificación primaria, aunque en muchos casos los resultados de las pruebas sean difíciles de interpretar por los tratamientos realizados previamente (cirugía, radioterapia y quimioterapia). De nuevo, a pesar del mal pronóstico de estos casos, el tratamiento debe planificarse con una intención curativa (60,61).

Los tratamientos de segunda línea tienen pocas posibilidades de conseguir largos supervivientes, siendo la probabilidad mayor en los casos de recaídas tardías (15-20%). El tipo de tratamiento citotóxico a emplear dependerá de los fármacos utilizados inicialmente y del tiempo transcurrido desde la conclusión del tratamiento primario. Los pacientes que recaen tras un periodo prolongado libre de tumor pueden responder al mismo régimen de quimioterapia, y tienen mayores posibilidades de curación (62). En cambio los que progresan durante

el tratamiento inicial de la enfermedad (enfermedad primariamente refractaria) apenas tienen posibilidades de mejoría. La cirugía y la radioterapia en estos casos deben utilizarse siguiendo los mismos criterios reflejados en la descripción del tratamiento de los tumores primariamente metastásicos. El papel de la quimioterapia a altas dosis para estos enfermos no está definido, aunque en ocasiones se ha conseguido la curación de un pequeño porcentaje de individuos (63).

Las perspectivas de futuro en el tratamiento de estos tumores se centran en obtener una mejor definición de los grupos de riesgo, mediante la determinación de las alteraciones genéticas que llevan al desarrollo del tumor, y en la detección precoz de enfermedad metastásica microscópica en médula o en sangre periférica (64). Las mejoras terapéuticas probablemente irán orientadas a optimizar el efecto citotóxico de los tratamientos clásicos de quimioterapia sobre las células tumorales (65,66), y al desarrollo de nuevas drogas que actúen en las dianas moleculares implicadas en la oncogénesis de los TFSE (67,68).

CORRESPONDENCIA:

Joaquín Fra Rodríguez
Servicio de Oncología Médica. HUCA
C/ Julián Clavería, s/n
33006 Oviedo
e-mail: jfrar@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

- Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: Final results of the Cooperative Ewing's sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1818-29.
- Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: Survival analysis of 171 patients from the EICES Studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol* 1998; 9: 275-81.
- Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors: A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Eng J Med* 1994; 331: 294-9.
- Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. *American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. Pediatrics* 1990; 99 (1): 139-41.
- Smith MA, Gurney JG, Ries LA. Cancer in adolescents 15 to 19 years old. En: *Cancer incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al, eds. Bethesda MD: SEER program. National Cancer Institute; 1999.
- Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, et al. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991; 67: 1886.
- Perlman EJ, Dickman PS, Askin FB, et al. Ewing's sarcoma-Routine diagnostic utilization of MIC2 Analysis: A Pediatric Oncology Group/Childrens Cancer Group Intergroup study. *Hum Pathol* 1994; 25: 304-7.
- Bailly RA, Bosselut R, Zucman J, et al. DNA-binding and transcriptional activation properties of the EWS-FLI1 fusion protein resulting from the t(11;22) translocation in Ewing sarcoma. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 3230-41.
- de Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204-13.
- de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1248-55.
- Zoubek A, Dockhorn-Dworniczak B, Delattre O, et al. Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? *J Clin Oncol* 1996; 14: 1245-51.
- de Alava E, Lozano MD, Patino A, et al. Ewing family tumor: Potential prognostic value of reverse-transcriptase polymerase chain reaction detection of minimal residual disease in peripheral blood samples. *Diagn Mol Pathol* 1998; 7: 152-7.
- West DC, Grier HC, Swallow MM, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 1997; 15: 583-8.
- Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 85-91.
- Avigad S, Cohen IJ, Zilberstein J, et al. The predictive potential of molecular detection in the nonmetastatic Ewing family of tumors. *Cancer* 2004; 100: 1053-8.
- Kinsella TJ, Misser 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: 389-96.
17. Bacci G, Ferrari F, 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.
 18. Craft AW, 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 Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3628-33.
 19. Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40: 73-83.
 20. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. *Oncol Rep* 1999; 6: 807-11.
 21. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108-14.
 22. Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH, et al. Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1989; 7: 208-13.
 23. Jurgens H, Exner U, Gadner H, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-years experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988; 61: 23-32.
 24. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3423-30.
 25. Marina NM, Pappo AS, Parham DM, et al. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with ewing's family of tumors and desmoplastic small round-cell tumors: A feasibility study at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999; 17: 180-90.
 26. Hattinger CM, Potscherg U, Tarkkanen M, et al. Prognostic impact of chromosomal aberrations in Ewing's tumors. *Br J Cancer* 2002; 86: 1763-9.
 27. 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 report of 6 years of experience. *Cancer* 1999; 86: 421-8.
 28. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1020-33.
 29. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumors and peripheral neuroectodermal tumours. The third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001; 85: 1646-54.
 30. 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: 887-93.
 31. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044-52.
 32. Jurgens H, Bier V, Harms D, et al. Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients. *Cancer* 1988; 61: 349.
 33. Bader JL, Horowitz ME, Dewan R, et al. Intensive combined modality therapy of small round cell and undifferentiated sarcomas in children and young adults: Local control and patterns of failure. *Radiother Oncol* 1989; 16: 189.
 34. Gururangan S, Marina NM, Luo X, et al. Treatment of children with peripheral primitive neuroectodermal tumor or extraosseous Ewing's tumor with Ewing's-directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 55.
 35. Ahmad R, Mayol BR, Davis M, Rougraff BT. Extraskelatal Ewing's sarcoma. *Cancer* 1999; 85: 725.
 36. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: Results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168-77.
 37. Krasin MJ, Rodríguez-Galindo C, Davidoff AM, et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewing's sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 229-36.
 38. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: End results of POG#8346. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 125-35.
 39. Kuttesch JF, Wesler LH, Marcus RB, et al. Second malignances after Ewing's sarcoma: Radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2818-25.
 40. Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M, et al. Second malignances after Ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1619.
 41. 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.
 42. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317: 588.
 43. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO, 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: 1664-74.
 44. Sneppen O, Hansen LM. Presenting symptoms and treatment delay in osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 159.
 45. Pérez CA, Tefft M, Nesbit M, et al. The role of radiation therapy in the management of non metastatic Ewing's sarcoma of bone. Report of the Intergroup Ewing's sarcoma Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 141.
 46. Merchant TE, Kushner BH, Sheldon JM, et al. Effect of low-dose radiation therapy when combined with surgical resection for Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 65.
 47. Donaldson S. Ewing sarcoma. Radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 471-6.
 48. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 465-70.
 49. 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: 919-30.
 50. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S, et al. Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1338-44.
 51. 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: 275-81.
 52. Bacci G, Briccoli A, Picci P, Ferrari S. Metachronous pulmonary metastases resection in patients with Ewing's sarcoma initially treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 31: 999.
 53. Dunst J, Paulussen M, Jurgens H. Lung irradiation for Ewing's sarcoma with pulmonary metastase at diagnosis: Results of the CESS-studies. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 621.
 54. Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 93.
 55. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 23.
 56. Miser JS, Krailo M, Meyers P, et al. Metastatic Ewings sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: Failure of new regimens to improve outcome. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 467 (abstr).
 57. Felgenhauer J, Hawkins D, Pendergrass T, et al. Very intensive short = term chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 29-38.
 58. 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.
 59. Weston CL, Douglas C, Craft AW, et al. Establishing long-term survival and cure in young patients with Ewing's sarcoma. *Br J Cancer* 2004; 91: 919.

60. Rodríguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors: The St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. *Cancer* 2002; 94: 561.
61. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival after recurrence of Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4354.
62. 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.
63. 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: 1482-8.
64. Rodríguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing's sarcoma family of tumors: Current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 276-87.
65. Benini S, Manara MC, Baldini N, et al. Inhibition of Insulin-Like growth factor I receptor increases the antitumor activity of doxorubicin and vincristine against Ewing's sarcoma cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1790-7.
66. González I, Andreu EJ, Panizo A, et al. Imatinib inhibits proliferation of Ewing tumor cells mediated by stem cell factor/KIT receptor pathway, and sensitizes cells to vincristine and doxorubicin-induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 751-61.
67. Chansky HA, Barahmand-pour F, Mei Q, et al. Targeting of EWS/FLI-1 by RNA interference attenuates the tumor phenotype of Ewing's sarcoma cells in vitro. *J Orthop Res* 2004; 22: 910-7.
68. Ricotti E, Fagioli F, Garelli E, et al. C-kit expressed in soft tissue sarcoma of neuroectodermic origin and ligand prevents apoptosis of neoplastic cells. *Blood* 1998; 91: 2397-405.

Metástasis óseas: tratamiento multidisciplinar

A. JUÁREZ MARROQUÍ, A. BLASCO CORDELLAT, C. CAMPS HERRERO

Servicio de Oncología Médica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

RESUMEN

La localización ósea es uno de los lugares donde más frecuentemente asientan las metástasis en los tumores sólidos. Las complicaciones asociadas a las metástasis óseas producen una elevada morbilidad (dolor, fractura, compresión medular e hipercalcemia tumoral) lo que conlleva a un deterioro importante de la calidad de vida de nuestros pacientes.

Por este motivo, el diagnóstico precoz y el tratamiento multidisciplinar de las metástasis óseas, con traumatólogos, oncólogos, radioterapeutas y rehabilitadores, puede facilitar un buen control del dolor y una conservación adecuada de la funcionalidad del paciente.

PALABRAS CLAVE: Metástasis óseas. Bifosfonatos. Dolor. Tratamiento multidisciplinar.

ABSTRACT

Bone location is one of the places where most frequently solid tumour metastases are found. Complications of bone metastases produce a high morbidity (pain, fracture, medullar compression and hypercalcemia of malignancy), leading to an important worsening of our patients' quality of life.

For this reason, early diagnostic and multidisciplinary treatment of bone metastases, with traumatologists, oncologists, radiotherapists and rehabilitation professionals, can facilitate good control on pain and conservation of patient's functionality.

KEY WORDS: Bone metastases. Biphosphonate. Pain. Multidisciplinary treatment.

INTRODUCCIÓN

El incremento de la supervivencia en los pacientes con cáncer, ha aumentado la incidencia observada de las complicaciones a largo plazo del cáncer y de sus tratamientos, así como el número de pacientes que desarrollan metástasis óseas. La misma se ha convertido en un factor de creciente importancia por su impacto sobre la calidad de vida del paciente con cáncer.

Cualquier neoplasia tiene potencial de metastatizar, siendo el hueso el cuarto lugar en frecuencia tras los ganglios, el pulmón y el hígado. En estudios de autopsias, aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer presentan metástasis óseas (1). La mayoría de estas lesiones son asintomáticas, y demasiado pequeñas para su diagnóstico por imagen.

Las neoplasias que más frecuentemente desarrollan metástasis óseas son el cáncer de mama (con una incidencia entre 65 y 78%) y el cáncer de próstata (en un 68%) (2). Otras neoplasias, como el cáncer de pulmón, el carcinoma renal o el de tiroides, presentan hasta un 40% de casos (Tabla I).

El desarrollo de metástasis óseas es un factor de mal pronóstico en los pacientes con cáncer, variando la supervivencia media en función del tumor primario (inferior a 3 meses en el cáncer de pulmón o superior a 19 meses en el carcinoma de tiroides o mama) (3). Otro factor relevante en la supervivencia es la ausencia de localizaciones extraóseas (Tabla II).

El lugar más frecuente donde asientan las metástasis óseas es la columna vertebral, especialmente dorso-lumbar, siendo menos frecuentes en partes distales de

TABLA I
FRECUENCIA DE METÁSTASIS ÓSEAS POR TUMORES

<i>Neoplasia</i>	<i>Frecuencia</i>
Mama	60-85%
Próstata	60-85%
Tiroides	42%
Pulmón	32-64%
Riñón	33-60%
Cérvix	50%
Vejiga	42%
Recto	8-60%
Hígado	16%
Ovario	9%
Melanoma	7%
Gastrointestinal	3-10%

TABLA II
PRONÓSTICO DE LA APARICIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS

<i>Neoplasia</i>	<i>Mediana de supervivencia</i>	<i>Supervivencia a 5 años (%)</i>
Mama	24	20
Próstata	40	25
Mieloma	20	10
Tiroides	48	45
Renal	6	5
Melanoma	5	< 5
Pulmón	3	< 5

extremidades (4). Las metástasis sobre fémur proximal aparecen hasta en el 11% de los pacientes, presentando también la mayor incidencia de fractura patológica (aproximadamente el 40% del total de fracturas patológicas ocurren en el fémur proximal).

Las metástasis óseas con pérdida neta de masa ósea se denominan *osteolíticas*, y son frecuentes en el mieloma y el carcinoma renal. Cuando existe un incremento de masa ósea se denominan *osteoblásticas*, y son típicas en el carcinoma de próstata. Frecuentemente las lesiones son mixtas, con áreas blásticas y líticas, como por ejemplo en el cáncer de mama.

Estas lesiones requieren un rápido diagnóstico y un adecuado tratamiento de sus complicaciones (dolor, compresión medular, hipercalcemia y fractura), tanto sistémico (con quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia o bifosfonatos), como local (con radioterapia, cirugía o ambas). Para su adecuado se requiere la colaboración de un equipo multidisciplinar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente en el diagnóstico es el dolor. El dolor puede consistir en una molestia generali-

zada, aunque en la mayoría de los casos se encuentra bien localizado. Generalmente empeora por la noche y no mejora con el reposo. La clínica puede variar según su localización, produciendo las lesiones del esqueleto axial un dolor más vago y peor localizado, mientras que las lesiones en extremidades suelen producir síntomas bien definidos y más fácilmente identificables.

Biológicamente, la presencia de la lesión en el hueso provoca la secreción de mediadores inflamatorios, neuropéptidos y citoquinas, produciendo la elevación de la presión intraósea debida a la masa tumoral, e irritando el tejido intraóseo y los nervios periósteos. Posteriormente aparecerá el dolor funcional causado por la debilidad ósea e incapacidad para tolerar el estrés diario. El desarrollo de dolor funcional es un marcador del riesgo de fractura.

Otra forma común de presentación es la hipercalcemia. Aparece con mayor frecuencia en tumores primarios originados en pulmón, riñón, mama o mieloma múltiple. La causa más frecuente de esta complicación es la enfermedad metastásica ósea avanzada, con múltiples lesiones y severa destrucción ósea. Además, algunos tumores, como el carcinoma microcítico de pulmón, pueden secretar una proteína PTH-like, que genera una situación equivalente al hiperparatiroidismo secundario.

En otras ocasiones, una fractura patológica es el primer síntoma de la metástasis ósea. El cáncer de mama, pulmón, renal y tiroideo, son las causas más frecuentes de fractura patológica (5), estimándose que en el cáncer de mama ocurre hasta en el 35% de la pacientes con metástasis óseas (6).

FISIOPATOLOGÍA

El tejido óseo sano se rige por un delicado sistema de homeostasis entre la destrucción y la remodelación ósea. En el adulto sano cerca del 20% del hueso trabecular sufre este proceso de remodelado. Los osteoclastos (laguna de Howship) son los responsables de la reabsorción, siendo los osteoblastos los mediadores de la reconstrucción ósea. Los osteoclastos son activados por citocinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, factor de necrosis tumoral y el factor estimulador de colonias de macrófagos) segregadas por las células del estroma y los osteoblastos (7). De forma similar la reconstrucción ósea depende de la activación de los osteoblastos mediada por la liberación de factores de crecimiento por parte de los osteoclastos (factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF α y β o *transforming growth factor*) (8).

Los mecanismos por los que las células tumorales asientan en el tejido óseo son múltiples:

1. Invasión ósea desde tejido tumoral adyacente al hueso
2. Penetración en vasos sanguíneos y liberación celular
3. Asentamiento de células tumorales en médula ósea
4. Extravasación de células tumorales:
 - a. Adherencia y retracción del endotelio
 - b. Adhesión y disolución de la membrana basal
 - c. Invasión del espacio intersticial
5. Destrucción ósea y neoformación

La aparición de metástasis óseas produce un desequilibrio del proceso de remodelación, llevando al desarrollo de lesiones óseas. Este proceso incluye varias etapas y en cada una de ellas intervienen factores dependientes tanto de la actividad de las células tumorales como del tejido receptor.

Las células adyacentes de la lesión primitiva han de desprenderse de sus afines adyacentes para irrumpir en los tejidos vecinos. Factores angiogénicos provocan una intensa proliferación vascular local. Las células tumorales se fijan a la membrana basal del capilar neoformado gracias a moléculas específicas, denominadas MAC (moléculas de adhesión celular), para que sus enzimas proteolíticas les abran paso. Así circulan y embolizan hasta los plexos endomedulares óseos, en donde tienen que producirse de nuevo fenómenos de adherencia a las células endoteliales, extravasación y proliferación hasta formar el foco óseo. Los efectos son habitualmente osteolíticos, a través de la activación de las células osteoclasticas. También se ha demostrado la posibilidad de reabsorción ósea por acción directa de enzimas procedentes de las células tumorales. En las metástasis osteolíticas se libera un número considerable de factores de crecimiento, que se encuentran almacenados en la matriz ósea y que pueden a su vez, modular la actividad de las células tumorales.

Los MAC juegan un papel fundamental en la capacidad de proliferación e invasión. Bajo esta denominación se incluyen una serie de polipéptidos que de manera genérica median las comunicaciones célula-célula, célula-sustrato y aseguran la adhesión entre ellas. El desprendimiento inicial en el tumor primario de las células tumorales depende de la disolución de los puntos de conexión celular a través de la pérdida de las correspondientes MAC. En el otro extremo de la secuencia la implantación en el lecho óseo requiere la presencia de MAC específicas para la adherencia a la matriz extracelular. Los MAC más abundantes, las integrinas, intervienen en la fijación de las células tumorales a proteínas como la Laminina y la Fibronectina, que se encuentran en el endotelio vascular. Otra MAC que interviene es la Cadherina-E, glicoproteína que parece tener importancia en la regulación de la capacidad de invasión y metastatización; su presencia reduce la agresividad del proceso histológico.

Las células tumorales y las huéspedes producen diferentes enzimas proteolíticos cuyo objetivo son las membranas basales de los vasos sanguíneos y el estroma tisular, donde crean espacios por los que escapan las células, siguiendo mecanismos de emigración guiados por quimiotactismo o quimiogénesis aleatoria. Esta mortilidad celular responde a diversos factores como: Colagena tipo I, Osteocalcina, TGF-beta. Las células malignas estimulan directa o indirectamente la actividad osteoclastica, mediante la Prostaglandina E (PGE) y una gran variedad de citocinas y factores de crecimiento como: TGF alfa y beta (factor transformante crecimiento), EGF (*epidermal growth factor*), TNF (tumor necrosis factor) e IL-1 (el más potente estimulador de la reabsorción ósea *in vitro*, producida por células escamosas).

A estos mecanismos de estimulación paracrina se añaden factores sistémicos, en especial la hormona paratiroides like (PTH-rP). La producción ectópica especialmente en el carcinoma de pulmón es causa de reabsorción osteoclastica e hipercalcemia incluso en ausencia de metástasis óseas.

Parece que todos los factores mencionados actúan indirectamente sobre el osteoclasto, ya que se precisan de ciertos receptores de membrana que ellas carecen y que sin embargo sí poseen los osteoblastos, los cuales funcionarían como elementos reguladores. Cuando se exponen los osteoclastos a estos factores en presencia de los osteoblastos, la actividad de reabsorción aumenta, ello no depende de un contacto directo célula-célula sino de algún factor de difusión. Esta función de los osteoblastos esta en relación con la colagenasa, que degrada la matriz ósea.

El conocimiento de este proceso es todavía incompleto, pero su estudio está permitiendo el desarrollo de distintos tratamientos, como los bifosfonatos, dirigidos a inhibir la actividad osteoclastica.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante clínica de dolor músculo-esquelético, el primer paso en la evaluación debe ser una correcta anamnesis y exploración física. Si existe sospecha de enfermedad metastásica ósea debe realizarse una serie ósea completa radiológica que aunque es la técnica más específica, presenta menor sensibilidad. Para una evaluación más sensible de todo el sistema esquelético, la gammagrafía ósea con tecnecio será de gran utilidad, pero dada su menor especificidad las lesiones encontradas deberían ser valoradas con radiología. Nuevas técnicas, como el PET o el PET/TAC obtienen resultados muy sensibles y específicos, a costa de un aumento del coste.

El estudio debe completarse con una analítica, donde el hemograma nos permitirá descartar signos de infiltración de la médula ósea, y una bioquímica completa valorando otras posibles complicaciones como hipercalcemia.

Si la metástasis ósea es la primera manifestación neoplásica y sospechamos que existe otro tumor primario, es de gran utilidad la realización de técnicas de imagen como TAC o Rx de tórax, así como la realización de un proteinograma en sangre y orina, y la determinación de marcadores tumorales. La combinación de las técnicas de laboratorio y la evaluación radiográfica, permite diagnosticar el 85% de las lesiones primarias (9).

Existen lesiones que pueden simular una enfermedad metastásica ósea y que debemos tener en cuenta, como el hiperparatiroidismo, donde pueden aparecer múltiples lesiones líticas, o la enfermedad de Paget, en la que puede existir tanto una lesión lítica, como una lesión esclerótica. De la misma forma, la gammagrafía ósea e incluso la RNM nos pueden llevar a errores en caso de fracturas múltiples en pacientes con osteomalacia u osteoporosis.

Si fuera necesaria la realización de una biopsia ósea para llegar al diagnóstico, es preferible realizarla sobre hueso no de carga, dado el riesgo de fractura consecuenta.

RADIOLOGÍA SIMPLE

La radiología simple es una técnica sencilla y barata, con una relativa baja sensibilidad (es necesaria una destrucción ósea mayor al 40% para su visualización con esta técnica) (10), pero de gran utilidad para la evaluación inicial, la planificación quirúrgica y el seguimiento de la enfermedad.

Con esta técnica podremos valorar la integridad estructural del hueso y su riesgo de fractura patológica, lo que nos ayudará en decisiones tan importantes como una cirugía profiláctica, como veremos más adelante.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON TECNECIO-99

Nos permite una visión integral de todo el sistema esquelético, permitiendo mostrar frecuentemente lesiones ocultas (sensibilidad del 72 al 84% en detectar lesiones ocultas) (11). No obstante, es una técnica poco específica, y no nos permite valorar estructuralmente al hueso afecto. La radiología simple o el TAC deben utilizarse para evaluar la naturaleza de las lesiones captantes en la gammagrafía.

Esta técnica permite detectar la formación acelerada de hueso, por lo que lesiones altamente osteolíticas, como las que pueden presentar el cáncer de pulmón, melanoma o mieloma, pueden no captar en la gammagrafía.

TAC (TOMOGRFÍA AXIAL COMPUTERIZADA)

La TAC es una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial, que permite un reconocimiento anatómico casi exacto.

No es la primera técnica a realizar, pero puede ser muy útil para examinar áreas sospechosas en la gammagrafía o estudiar un dolor localizado.

Muindi y cols. (12) compara estas tres técnicas en pacientes con cáncer de mama. Estudia 20 pacientes con cáncer de mama, gammagrafía positiva y radiografía normal. En el 50% de los casos el TAC objetiva enfermedad metastásica ósea, demostrando superioridad sobre la radiología convencional. Otros estudios posteriores confirman estos resultados.

SPECT (TOMOGRFÍA POR EMISION DE FOTÓN ÚNICO)

Mediante la utilización de radiofármacos y gammacámara rotatoria suspendida, que puede girar alrededor del paciente, permite obtener imágenes coronales, sagitales, transversales y oblicuas, consiguiendo una mayor sensibilidad frente a la gammagrafía planar con tecnecio en columna, rodilla, codo y articulación temporomandibular.

RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Es una técnica excelente en la diferenciación del tejido óseo normal (de alto contenido en grasa) del tejido

tumoral (de alto contenido en agua). Esta diferente composición permite ver la lesión metastásica brillante en T2 y oscura en T1, diferenciándola así del tejido óseo normal. Esta técnica es probablemente la de mayor sensibilidad, aunque no obstante puede presentar dificultad en la diferenciación de un proceso infeccioso o inflamatorio, de un proceso tumoral. Por otra parte, no es suficiente para valorar la integridad estructural ósea, y debe correlacionarse con la radiología simple.

La resonancia corporal total está actualmente en investigación, con varios estudios que muestran que es al menos tan sensible como la gammagrafía ósea o el PET (13).

TOMOGRFÍA DE EMISIÓN POR POSITRONES (PET)

La PET proporciona imágenes funcionales y permite analizar de forma cualitativa e incluso medir y cuantificar diversos procesos bioquímicos, se caracteriza por su gran resolución de contraste pero su resolución espacial es baja. Es claramente más sensible a la gammagrafía para las lesiones osteolíticas, presentando limitaciones para las lesiones osteoblásticas. Todavía su aplicación en distintos tumores está siendo actualmente analizada.

Además, la combinación de dos técnicas de imagen, PET y TAC (PET/TAC) permite aportar información anatómica y funcional simultáneamente. La PET-TAC tiene las indicaciones clínicas del PET, con las ventajas añadidas de la valoración anatómica que permite el TAC.

Recientes estudios comparan estas técnicas con la gammagrafía ósea planar con tecnecio, demostrando SPECT, PET, y PET/TAC, una mayor sensibilidad y especificidad (14) (Tabla III).

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Cualquier actitud debe estar dirigida a controlar los síntomas mejorando la calidad de vida del paciente. Para ello, los principales objetivos consistirán en conseguir un adecuado control del dolor y en mantener o restablecer la capacidad funcional.

En general podremos utilizar tres modalidades terapéuticas: tratamiento médico, radioterápico o quirúrgico. La utilización de cada una o su combinación dependerá del pronóstico y la expectativa de vida del paciente, así como de la severidad de la destrucción ósea (Tabla IV).

TRATAMIENTO MÉDICO

1. Tratamiento analgésico

Debe realizarse una correcta evaluación del dolor, con una anamnesis completa, que incluya una buena descripción y cuantificación del dolor, así como una

TABLA III
DETECCIÓN DE METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA: COMPARACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS

<i>Even-Sapir y cols. (14)</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
<i>Gammagrafía con tecnecio</i>	70%	57%	64%	55%
<i>SPECT</i>	93%	82%	86%	90%
<i>PET</i>	92%	62%	74%	100%
<i>PET/TAC</i>	100%	100%	100%	100%

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

TABLA IV

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

<i>Tratamiento médico</i>	Tratamiento analgésico Bifosfonatos Quimio/hormono/inmunoterapia
<i>Tratamiento radioterápico</i>	Radioterapia externa Radionúclidos
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	Cirugía ortopédica Vertebroplastia

exploración física y psicológica, y la valoración de realización de pruebas radiológicas complementarias.

Para la cuantificación del dolor, es de gran utilidad la utilización de la *Escala Analógica Visual* (EVA) (15), de forma que nos permite el uso racional de los distintos analgésicos disponibles (aplicando la *Escalera Analgésica* de la Organización Mundial de la Salud) (16), así como un correcto seguimiento del paciente.

La utilización de fármacos adyuvantes, destacando corticosteroides, anticomiciales y antidepresivos, pueden potenciar la acción de los analgésicos, y debemos tenerlos en cuenta para un mayor control sintomático.

2. Bifosfonatos

Son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno con una potente capacidad de inhibición de la reabsorción ósea, y de reducción del factor de estimulación de la actividad de los osteoclastos. Inicialmente comenzaron a utilizarse en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, descubriéndose posteriormente su capacidad para reducir la morbilidad por enfermedad metastásica ósea.

Hasta la fecha se han desarrollado tres generaciones de bifosfonatos, siendo los de tercera generación, ácido zolendrónico y risedronato, los de mayor potencia.

Los bifosfonatos de primera generación, etidronato (Didronel®) y clodronato (Bonefos®), requieren altas concentraciones para conseguir actividad clínica, pero presentan sin embargo un bajo umbral terapéutico, con potencial efecto adverso sobre la mineralización ósea, pudiendo causar osteomalacia. Su uso intravenoso puede conducir a un fallo renal agudo, por lo que precisa infusiones muy lentas, de varias horas, y monitorización de la función renal.

La segunda generación de bifosfonatos, con un átomo de nitrógeno, son pamidronato (Aredia®) y alendronato (Fosamax®), y son de 10 a 100 veces más potentes que etidronato o clodronato, precisando por tanto, dosis más bajas para obtener beneficio clínico. Ibandronato (Bondronat®), de desarrollo posterior, es a su vez diez veces más potente que el pamidronato, y permite su administración tanto oral como intravenosa, estando ensayándose actualmente su infusión rápida i.v. en 15 ó 30 minutos sin aparente perjuicio sobre la función renal (17,18).

Los bifosfonatos de tercera generación, con cadenas heterocíclicas, son el ácido zolendrónico (Zometa®) y el risedronato (Actonel®). El ácido zolendrónico es el único que contiene dos átomos de nitrógeno, y es de 40 a 850 veces más potente que el pamidronato. Su alta potencia permite una infusión intravenosa corta, en 15 minutos.

Tolerabilidad: Todos los bifosfonatos de administración intravenosa están asociados con alteración de la función renal, que será mayor en función de la dosis y la duración de la infusión. Los nuevos bifosfonatos, activos a concentraciones micromolares, requieren dosis más bajas e infusiones más cortas, lo que conlleva una mayor seguridad de su administración. La administración oral está limitada por una baja biodisponibilidad (< 5%) y toxicidad gastrointestinal (esofagitis y diarrea). Recientemente ha sido descrita la asociación con osteonecrosis mandibular. El factor de riesgo más importante parece ser la duración del tratamiento con bifosfonatos, y los procedimientos dentales podrían ser un factor precipitante (19-21).

Efectividad: Distintos bifosfonatos han demostrado una reducción significativa de eventos óseos (hipercalcemia, fractura patológica, compresión medular y necesidad de radioterapia o cirugía sobre el hueso). En el cáncer de mama, el ibandronato (Fig. 1), pamidronato, clodronato e ácido zolendrónico (Fig. 2), han demostrado una eficacia superior a placebo. El ácido zolendrónico es el único que se ha comparado directamente con otro bifosfonato, el pamidronato, demostrando una mayor eficacia en la reducción de eventos óseos (Tabla V). En pacientes con cáncer de próstata, el clodronato, etidronato y pamidronato, han demostrado beneficio clínico transitorio antiálgico. Sin embargo, sólo el ácido zolendrónico ha demostrado tanto una reducción del dolor como una disminución de la incidencia de eventos óseos, com-

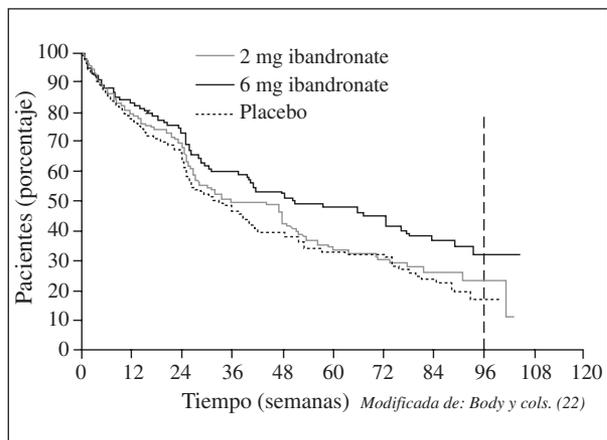


Fig. 1. Tiempo hasta primer evento óseo: ibandronato vs. placebo.

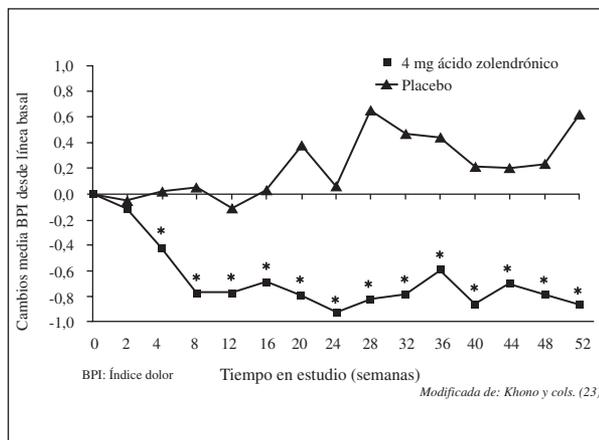


Fig. 2. Control de dolor: ácido zolendrónico vs. placebo.

TABLA V
ENSAYOS RANDOMIZADOS CON BIFOSFONATOS VS. PLACEBO EN CÁNCER DE MAMA

Estudio	Dosis (mg)	Número de eventos (%)	p	Tiempo hasta primer evento	p
<i>Pamidronato i.v.</i>					
Hortobagyi y cols. (24)	90	50 vs. 70	< 0,001	14 vs. 7	< 0,001
Theriault y cols. (23)	90	56 vs. 67	0,049	10 vs. 7	0,049
Conte y cols. (25)	45	22 vs. 16	ND	18 vs. 16	ND
<i>Ácido Zolendrónico</i>					
Kohn y cols. (26)	4	31 vs. 52	0,001	ND vs. 12	0,004
<i>Ibandronato i.v.</i>					
Body y cols. (22)	6	62 vs. 51	0,052	13 vs. 8	0,018
<i>Ibandronato oral</i>					
Body y cols. (27)	50	52 vs. 45	0,122	23 vs. 16	0,089
<i>Clodronato oral</i>					
Tubiana-Hulin y cols. (28)	1600	61 vs. 72	ND	8 vs. 6	0,05

parado con placebo (29). Por último, el ácido zolendrónico es el único bifosfonato que ha demostrado eficacia en pacientes con metástasis óseas de otros tumores sólidos, como carcinoma de pulmón o renal (Tabla VI).

Existen dos grandes estudios randomizados, doble ciego, que evalúan la efectividad del pamidronato en la enfermedad metastásica ósea por cáncer de mama. En uno de ellos, 372 mujeres con cáncer de mama fueron randomizadas a pamidronato vs. placebo, cada 4 semanas, con un total de 24 ciclos. En la rama de pamidronato se observó un descenso significativo en la morbilidad esquelética y un retraso en el desarrollo del primer evento, beneficio que se objetivó tras 6 meses de tratamiento con bifosfonatos (23) (Fig. 3). Estos resultados se corroboraron en otro estudio fase III con 382 mujeres en tratamiento quimioterápico, a las que se randomizó igualmente a pamidronato vs. placebo, encontrando un descenso en la morbilidad esquelética en la rama de bifosfonato, así como el retraso del primer evento esquelético en 7 meses (24).

El primer estudio que comparó pamidronato con ácido zolendrónico fue llevado a cabo por Lipton y cols. (32), e incluyó 1648 pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple. Los dos fármacos se mostraron igualmente eficaces en la reducción de las complicaciones óseas. En el análisis de eventos múltiples el ácido zolendrónico conseguía una reducción del 20% del riesgo de eventos óseos respecto al pamidronato.

El ácido zolendrónico ha demostrado también su efectividad en otros tumores sólidos, como en carcinoma renal (33) o carcinoma de pulmón (34), sugiriendo que este tratamiento podría ser eficaz en el tratamiento de las metástasis óseas líticas de cualquier origen tumoral.

En base a estos resultados, ASCO ha desarrollado unas guías para el uso de los bifosfonatos en Oncología (35), que se resumen en:

—Las indicaciones aceptadas en pacientes con cáncer son la hipercalcemia tumoral y las lesiones óseas líticas secundarias a cáncer de mama y mieloma múltiple.

TABLA VI

ENSAYOS RANDOMIZADOS CON BIFOSFONATOS VS. PLACEBO EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Estudio	Bifosfonato	Resultados
Saad y cols. (29)	Ácido Zolendrónico	Beneficio significativo en reducción de eventos óseos
Small y cols. (30)	Pamidronato	No beneficio significativo en control del dolor o reducción de eventos óseos
Dearnaley y cols. (31)	Clodronato	No diferencias significativas

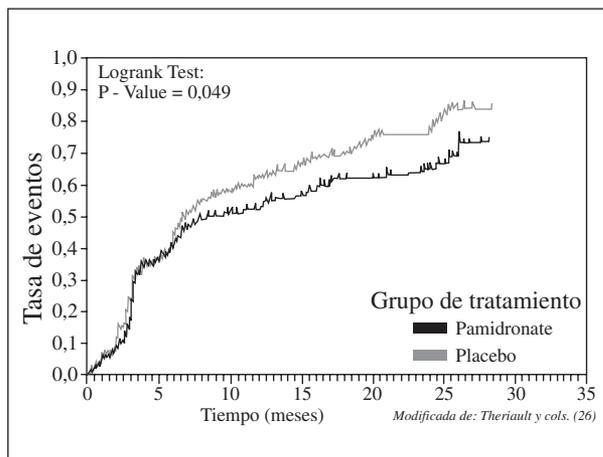


Fig. 3. Tiempo hasta primer evento óseo: pamidronato vs. placebo.

—Aunque existen trabajos con resultados satisfactorios en cáncer de próstata y otros tumores sólidos, hasta la fecha no está indicado su uso en el tratamiento de las metástasis óseas por otros tumores.

—La duración más adecuada del tratamiento parece establecerse en los 2 años, aunque no existen ensayos randomizados al respecto. Se puede continuar el tratamiento aun en aparición de eventos adversos como fracturas patológicas durante el mismo.

—Los bifosfonatos de elección en el momento actual son el pamidronato y el zoledronato.

Varios estudios clínicos han valorado la utilización de bifosfonatos en la prevención del desarrollo de metástasis óseas.

El estudio de mayor tamaño, diseñado por Powles y cols. (36) con 1.079 pacientes intervenidas de cáncer de mama y sin enfermedad metastásica conocida, fueron randomizadas a clodronato durante 2 años frente a placebo. Aunque durante los dos años de tratamiento se objetivó una reducción en la incidencia de metástasis óseas a favor del grupo con clodronato, los resultados a largo plazo, con un seguimiento de 5 años, no han mostrado diferencias significativas.

Died y cols. (37) randomiza 302 pacientes con cáncer de mama resecado y con presencia de células tumorales en médula ósea por detección inmunocitoquímica, sin evidencia de metástasis, a clodronato frente placebo, encontrando una reducción significativa en el desarrollo de metástasis óseas en el grupo de tratamiento (7%) frente al de placebo (17%).

Saarto y cols. (38), randomiza 299 pacientes con cáncer de mama con similar esquema a los anteriores, no encontrando en este caso diferencias significativas en el desarrollo de metástasis óseas tras un seguimiento de 5 años. Posteriormente se ha publicado el seguimiento tras 10 años, mostrando similares resultados (39).

Varios ensayos randomizados, actualmente en marcha, y con elevado número de pacientes, probablemente nos ayuden a determinar el verdadero papel de los bifosfonatos en la prevención de metástasis óseas en el cáncer de mama.

Respecto a la prevención del desarrollo de metástasis óseas en cáncer de próstata, existen dos ensayos randomizados, uno con clodronato (40) y otro con ácido zolendrónico (41), que no han mostrado diferencias significativas frente a placebo. Otros ensayos Fase III de similares características se encuentran actualmente en marcha.

3. Quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia

El tratamiento dependerá del tipo histológico del tumor primario y su indicación dependerá de su sensibilidad a los distintos tratamientos, del pronóstico y del estado general del paciente. Siempre debe considerarse que, para iniciar cualquiera de estos tratamientos sistémicos, la lesión ósea debe ser estable, sin riesgo predecible de fractura patológica.

RADIOTERAPIA

Es actualmente uno de los tratamientos principales en la paliación de los síntomas producidos por las metástasis óseas, tanto en el control del dolor, como en el tratamiento y prevención de sus principales complicaciones: fractura y compresión medular.

El fraccionamiento simple parece aportar el mismo beneficio clínico a corto plazo que el tratamiento multifraccionado, aunque se ha asociado a un mayor número de retratamientos y de fracturas patológicas (42). Actualmente los tratamientos cortos quedan reservados para el paciente con un deterioro clínico o pronóstico muy desfavorable, utilizando en el resto de los casos un multifraccionamiento.

Los efectos beneficiosos del tratamiento con radioterapia suelen objetivarse a partir de las 3-4 semanas tras el mismo. Respecto al control del dolor, se ha objetivado mejoría hasta en el 90% de los pacientes, consiguiéndose un control completo entre el 50 y el 85% de los

casos con dolor óseo localizado (43), sin encontrar diferencias en relación con el tipo histológico del tumor primario. Tras el tratamiento radioterápico, habrá que tener presente un ajuste de la medicación analgésica.

La radioterapia postoperatoria es utilizada tras la fijación quirúrgica de fracturas patológicas o tras fijación quirúrgica profiláctica por alto riesgo de fractura, así como tras la descompresión y estabilización de lesiones en columna espinal. La radioterapia se administrará en toda el área quirúrgica. En un estudio retrospectivo se observa como el 15% de los pacientes tratados con cirugía sola, desarrollan complicaciones en la prótesis e incluso requieren una nueva cirugía, frente al 3% de los pacientes en los que la cirugía se siguió de tratamiento radioterápico. Asimismo, una mayor funcionalidad se ha observado en los pacientes con tratamiento combinado (44).

La Radioterapia constituye el tratamiento de elección de las lesiones en columna espinal, excepto en aquellas que producen inestabilidad de columna y afectan al canal medular, especialmente en tumores radioresistentes, o tumores de origen desconocido, con afectación de una única localización vertebral, que serán consideradas como lesiones quirúrgicas.

En las lesiones metastásicas de la columna vertebral, el principal objetivo es la conservación de la marcha. Se considera que el 94% de los pacientes en los que el tratamiento se inicia sin existir pérdida de fuerza, podrán deambular tras el mismo. Sin embargo, ante paresia de miembros inferiores al inicio del tratamiento, la cifra se reduce al 60%; y si la paraplejia está establecida, sólo el 11% de los pacientes caminará tras el tratamiento (45).

Otra modalidad de tratamiento, útil en el caso de metástasis óseas generalizadas, es la irradiación hemicorporal. Consigue una mejoría del dolor en el 90% de los pacientes, que comienza 3 días tras el tratamiento, con un control completo del mismo en el 45% de los casos (46). Aproximadamente 3 semanas tras la irradiación de una hemicuerpo, puede realizarse la irradiación del otro hemicuerpo. Sin embargo, es muy poco utilizada debido a dificultades técnicas y su toxicidad.

Radionúclidos

En el tratamiento de metástasis óseas diseminadas, la utilización de radionúclidos (Estroncio 85 y 89, Samario 153 o Renio 188), es un tratamiento alternativo a técnicas de radioterapia amplias y por tanto tóxicas, como la irradiación hemicorporal. El radionúclido se focalizará en aquellos huesos con rápido remodelamiento óseo, consiguiendo de esta forma una irradiación selectiva en los huesos metastásicos. El beneficio se produce principalmente sobre las lesiones osteoblásticas, siendo mucho menor sobre las lesiones osteolíticas, donde la acumulación del radioisótopo es pobre.

Uno de los más utilizados es el estroncio, que ha demostrado su eficacia en el cáncer de próstata y mama (47). Estudios con samario con distintos tumores primarios, han demostrado mejoría del dolor en el 62-75% de los pacientes, en las primeras 4 semanas, con un control completo del mismo en el 31% de los pacientes (48).

El tratamiento con radioisótopos puede realizarse solo o con adyuvante tras tratamiento radioterápico externo. Generalmente se administran en dosis única, pudiendo beneficiarse de una segunda dosis en caso de reaparición del dolor, a la que se estima responderán el 50% de los pacientes.

Es un tratamiento prometedor ante metástasis diseminadas osteoblásticas, debiendo monitorizarse la función renal y hematológica, como principales complicaciones (49).

Cirugía

Se considera la cirugía como tratamiento de elección cuando: sea necesario practicar una biopsia, ante fracturas patológicas o lesiones con alto riesgo de fractura, inestabilidad de la columna espinal, déficit neurológico y fracaso de la radioterapia. Como ya se ha comentado, el tratamiento quirúrgico se debe consolidar con Radioterapia externa.

No están claros los criterios de fijación quirúrgica profiláctica en lesiones metastásicas óseas de alto riesgo de fractura, aunque se recomiendan en lesiones óseas osteolíticas, con destrucción de más del 50% de la cortical, o mayores de 2,5 cm. Debe tenerse en cuenta la localización de la metástasis, considerándose de mayor riesgo los huesos de carga, especialmente peritrocánteros. También deben evaluarse otros aspectos como las posibilidades terapéuticas del tumor primario, y el pronóstico del paciente. Las lesiones óseas con dolor no controlado pese a tratamiento analgésico adecuado y radioterapia, son igualmente subsidiarias de fijación quirúrgica.

Vertebroplastia

Consiste en la cementación del cuerpo vertebral mediante la introducción de polimetacrilato de baja viscosidad. Está indicado en lesiones osteolíticas de cuerpos vertebrales, así como en plasmocitomas y fracturas vertebrales osteoporóticas, siendo necesaria la preservación de al menos 1/3 del cuerpo vertebral y un número inferior a 3 vértebras afectadas. Es una técnica bien tolerada y poco agresiva, que está dando excelentes resultados en el control del dolor.

CONCLUSIÓN

Disponemos de un amplio abanico de técnicas diagnósticas, que solas o combinadas, nos permitirán una diagnóstico sensible y específico de la enfermedad metastásica ósea. El diagnóstico precoz nos facilitará el controlar los síntomas dolorosos desde su presentación y nos ayudará a mantener la funcionalidad del paciente mejorando su calidad de vida. Los bifosfonatos ocupan un lugar importante, ya que no sólo mejoran el control del dolor, si no que previenen la aparición de otros eventos óseos. Avances en Medicina Nuclear, como el

empleo de radioinmunoisótopos, o la Radiología Intervencionista, con técnicas como la verteroplastia, ofrecen una alternativa atractiva y en clara expansión frente a los tratamientos quirúrgicos clásicos.

El sufrimiento es un sentimiento que ineludiblemente acompaña la vida de toda persona. Existe diferentes tipos de sufrimiento, muchos de ellos evitables, que no podemos olvidar en el tratamiento total del paciente. Globalmente, en la sensación de sufrimiento influyen aspectos culturales, sociales, espirituales y psicológicos, pero también síntomas físicos y por supuesto el dolor. Cada paciente, de forma individual, presenta unos mecanismos personales para afrontar el sufrimiento. El descubrirlos y potenciarlos debe considerarse tan importante como la intención de curar la enfermedad. (50). El tratamiento del dolor, sobre todo el óseo, es una meta alcanzable y es obligado conseguir su control. La

atención conjunta con los distintos especialistas implicados en el tratamiento de las metástasis óseas, se debe traducir en la mejora de la calidad de vida y del sufrimiento de nuestros pacientes, gracias al control incipiente del dolor y a la prevención y tratamiento de sus complicaciones.

CORRESPONDENCIA:

Carlos Camps
Servicio de Oncología Médica
Consorcio Hospital General Universitario
Av. Tres Cruces, s/n
46014 Valencia
Fax: 961 972 151
e-mail: camps_car@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Neff JR. Metastatic disease to bone. In: Lewis MM, ed. Musculoskeletal oncology: A multi-disciplinary approach. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 377-99.
- Plunkett T, Rubens R. The biology and management of bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 31: 89-96.
- Finkelstein J, Zaveri G, Wai E, et al. A population-based study of surgery for spinal metastases: Survival rates and complications. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 1045-50.
- Arguella F, Baggs RB, Duerst RE, et al. Pathogenesis of vertebral metastases and epidural spinal cord compression. *Cancer* 1990; 65: 98-106.
- Higinbotham N, Marcove R. Management of pathologic fractures. *J Trauma* 1965; 5: 792-8.
- Plunkett T, Smith P, Rubens R. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: Implications for management. *Eur J Cancer* 2000; 36: 476-82.
- Clohisey D, Perkins S, Ramnaraine M. Review of cellular mechanisms of tumor osteolysis. *Clin Orthop* 2000; 373: 104-14.
- Roodman G. Role of stromal-derived cytokines and growth factors in bone metastases. *Cancer* 2002; 97: 733.
- Rougraff B, Kneisl J, Simon M. Skeletal metastases of unknown origin. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1276-81.
- Haberman ET, López RA. Metastatic disease of bone and treatment of pathological fractures. *Orthop Clin North Am* 1989; 20: 469-86.
- Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, et al. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1655-61.
- Muindi J, Coombes RC, Golding S, et al. The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. *Br J Radiol* 1983; 56: 233-6.
- Ghanem N, Uhl M, Brink I, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol* 2005; 55: 41-55.
- Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: 99mTc-MDP Planar Bone Scintigraphy, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 287-97.
- González Barón M, Rodríguez López M. El dolor I: Fisiopatología. Tipos. Clínica. Sistemas de medición. En: González Barón, et al, eds. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996: 439-56.
- Syrigos KN, Michalaki V, Mitromaras A, et al. Safety and efficacy of the new bisphosphonate ibandronate in the management of bone metastasis following rapid infusion. *In vivo* 2002; 16: 361-3.
- Body JJ, Lichinitser M, Andreeva N, et al. Safety of an intravenous dose of ibandronate followed by daily oral dosing in metastatic bone disease: Results of an open-label study. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2004; 23: 60 (Abst. 735).
- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines of cancer pain relief: A 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116: 115-20.
- Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-93.
- Bamias A, Kastritis E, Barnia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidente and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399-405.
- Theriault R, Lipton A, Hortobagyi G, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.
- Hortobagyi G, Theriault R, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038-44.
- Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2552-1405.
- Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-21.

27. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Oral ibandronate reduce the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: Results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133-7.
28. Tubiana-Hullin M, Beuzebec P, Mauriac L, et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 2001; 88: 701-7.
29. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-82.
30. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277-84.
31. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1300-11.
32. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20: 45-54.
33. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962-9.
34. Rosen L, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-21.
35. Hillner BE, Ingle JN, Ravan T, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
36. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 15: 3219-24.
37. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-63.
38. Saarto T, Blomkvist C, Virkkunen P, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10-7.
39. Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004; 43: 650-65.
40. Mason MD. Development of bone metastases from prostate cancer: First results of the MRC PR04 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Late Breaking Booklet* 2004; 16.
41. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918-25.
42. Sze WM, Sheley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 3*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
43. Tong D, Gillick L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893-9.
44. Townsend P, Rosenthal H, Smalley S, et al. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2345-50.
45. Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 959-67.
46. Salazar O, Sandhu T, Da Motta N, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: A randomised phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 765-75.
47. Porter A, McEwan A, Powe J, et al. Results of a randomised phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805-13.
48. Serafin AAN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1574-81.
49. Damerla V, Packianathan S, Boerner PS, et al. Recent developments in nuclear medicine in the management of bone metastases: a review and perspective. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 513-20.
50. Sanz-Ortiz J, García A, Veag ME. Concepto y tratamiento del sufrimiento. Reflexiones sobre la muerte y el proceso de vivir. En: Camps C, Carulla J, Casas AM, González M, Sanz-Ortiz J, Valentín V, eds. *Manual SEOM de Cuidados Continuos*. Disputa; 2004. p. 87-98.