

**TUMORES ÓSEOS  
MALIGNOS  
EN LA INFANCIA  
Y LA ADOLESCENCIA**

*Autor-Coordinator:*  
**Ferran Torner Rubies**

# TUMORES ÓSEOS MALIGNOS EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

*Autor-Coordinador:*  
**Ferran Torner Rubies**



2019

Madrid

**ISBN:** 978-84-941943-2-0

**Depósito legal:** M-17161-2019

**Coordinador:** Dr. Ferran Torner Rubies

**Diseño y composición:** Carmen Gistau Zapater

**Impresión:** Artbox comunicación SL

C/ Industrias, 4

Alcorcón, Madrid

**Primera edición:** junio 2019

Reservados todos los derechos.

Impreso en España / *Printed in Spain*

*A nuestros pacientes*

*A sus familias*



**Albert Isidro Llorens**

Jefe de la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.

Antropólogo y Paleopatólogo. Presidente de la Asociación Catalano-Balear de Paleopatología. Academia de Ciencias Médicas y de la Salud.

Investigador de la Unidad de antropología biológica. Universitat Autònoma de Barcelona.

**Hector Salvador Henández**

Médico adjunto. Unidad de Predisposición al Cáncer y Enfermedades Neurocutaneas.

Departamento de hematología y oncología. Hospital Universitario Materno-infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Moira Garraus Oneca**

Médico adjunto. Unidad de tumores musculoesqueléticos. Departamento de hematología y oncología. Hospital Universitario Materno-infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Mariona Suñol Capella**

Médico adjunto. Servicio de anatomía patológica. Hospital Universitario Materno-infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Carmen De Torres Gómez-Pallete**

Departamento de hematología y oncología. Grupo de investigación de biología molecular de los tumores del desarrollo. Fundació Sant Joan de Déu - Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Ignasi Barber Martínez de la Torre**

Jefe de Sección de Diagnóstico por Imagen. Hospital Universitario Materno-Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Emilio Inarejos Clemente**

Médico radiólogo adjunto de Diagnóstico por Imagen. Hospital Universitario Materno-Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Salvador Mañé Herrero**

Facultativo especialista en Medicina Nuclear. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.

**Mónica Ramos Albiac**

Facultativa Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

**Jordi Giralte López de Sagredo**

Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

**Luis Rafael Ramos Pascua**

Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Tumores Músculo-Esqueléticos. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Javier López Goenaga**

Facultativo Especialista Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Tumores Músculo-Esqueléticos. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**María Ángela Mellado Romero**

Facultativo Especialista Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Tumores Músculo-Esqueléticos. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Marta Arroyo Hernández**

Facultativo Especialista Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Tumores Músculo-Esqueléticos. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Rafael Marti Ciruelos**

Facultativo Especialista de Área de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Ortopedia Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Rafael Viña Fernández**

Jefe de Sección de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Ortopedia Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Marta Salom Taverner**

Médico adjunto. Unidad de Ortopedia Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

**Alberto Pérez García**

Adjunto Servicio de Cirugía Plástica y Quemados. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

**Francisco Baixauli García**

Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Tumores. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

**Mikel San-Julián**

Médico Consultor. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Clínica Universidad de Navarra. Profesor Asociado Universidad de Navarra. Pamplona.

**Blanca Vázquez-García**

Médico Adjunto. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

**Esteve Trias Adroher**

Médico. Director Barcelona Tissue Bank –BST.

**Oscar Fariñas Barbera**

Médico Responsable Banco MSK. Barcelona Tissue Bank –BST.

**Patricia Lopez Chicon**

Médico Coordinadora I+D+i. Barcelona Tissue Bank –BST.

**Cristina Castells Sala**

Doctor investigador. Barcelona Tissue Bank -BST.

**Laura Trullols Tarragó**

Médico adjunto Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**Ana Peiró Ibañez**

Médico adjunto Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**Isidre Gracia Alegria**

Jefe Clínico de la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica. Jefe de la Unidad Funcional de Sarcomas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**J.Pablo Puertas García-Sandoval**

Responsable Unidad de Tumores Musculoesqueléticos. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia. Profesor Asociado Traumatología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

**César Salcedo Cánovas**

Responsable Unidad de Ortopedia y Traumatología Infantil. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia. Profesor Asociado Traumatología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

**Antonio Valcárcel Díaz**

Facultativo especialista. Unidad de Tumores Musculoesqueléticos. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia.

**Ferran Torner Rubies**

Director Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Materno-Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

Profesor Asociado de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Universidad de Barcelona.

**Francisco Soldado Carrera**

Unidad de microcirugía. Médico especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Barcelona.

**Juan Carlos Abril Martín**

Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

**Carlos Miranda Gorozarri**

Facultativo Especialista Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

**Margarita Montero Díaz**

Facultativo especialista. Hospital Universitario de Cabueñes. Asturias.

**Eduardo José Ortiz Cruz**

Jefe Sección de Cirugía Ortopédica Oncológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Juan Cabello Blanco**

Sección de Cirugía Ortopédica Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Irene Barrientos Ruiz**

Sección de Cirugía Ortopédica Oncológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Manuel Peleteiro Pensado**

Sección de Cirugía Ortopédica Oncológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Gaspar González Moran**

Jefe de Sección de Cirugía Ortopédica Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Inês Balacó**

Departamento de Cirugía Ortopédica Pediátrica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC, EPE). Portugal.

**Cristina Alaves**

Departamento de Cirugía Ortopédica Pediátrica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC, EPE). Portugal.

**Gabriel Matos**

Jefe de Departamento. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC, EPE). Portugal.

**Jérôme Sales De Gauzy**

Jefe de Servicio. Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hôpital des Enfants CHU de Toulouse. Francia.

**Camille Thevenin-Lemoine**

Médico. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hôpital des Enfants CHU de Toulouse. Francia.

**Natalia Rodríguez Nieva**

Jefe de Servicio. Servicio de Rehabilitación y Medicina Física. Hospital Universitario materno-infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Meritxell Vigo Moracho**

Médico Adjunto. Servicio de Rehabilitación y Medicina Física. Hospital Universitario materno-infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Marta Pérez Campdepadrós**

Psico-oncóloga. Servicio de Psicología y Psiquiatría. Hospital Universitario materno-infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Daniel Toro Pérez**

Psicólogo. Unidad Cuidados Paliativos  
Pediátricos. Servicio de Psicología y Psi-  
quiatria. Hospital Universitario materno-infan-  
til Sant Joan de Déu. Barcelona.

Los tumores del aparato locomotor tan tratados en los adultos, apenas lo han sido en la edad infantil al menos de manera monográfica. Por eso, creo que hay que dar una calurosa bienvenida a la iniciativa del Dr. Ferran Torner que, apoyado por la Fundación Mari Paz Jiménez Casado (a quien la Ortopedia Infantil Española estará siempre agradecida) han llevado a cabo la publicación de este magnífico tratado sobre “Tumores Óseos Malignos en la infancia y adolescencia”, que tengo el honor de prologar.

Como con tantas otras áreas de conocimiento del Aparato Locomotor Infantil, los tumores óseos deben ser estudiados y tratados (“manejados” como tanto decimos ahora) por profesionales dedicados y especializados en este menester, pero no solo eso. Yo también creo que quienes tratan estas lesiones en niños, deben ser expertos en el conocimiento del sistema locomotor de paciente inmaduro que, como sabemos, es y reacciona diferente al de los adultos, tanto ante la enfermedad como ante sus tratamientos. Me consta que éste (las diferencias niño-adulto), ha sido el punto de partida del autor al proyectar esta obra, así como lo es mío.

Pero este libro tiene sentido, no solo por lo que tantas veces se repite y acabamos de expresar de que “los niños no son adultos pequeños” sino también porque los propios tumores esqueléticos infantiles (al igual que otros) son con frecuencia diferentes a los del adulto en frecuencia, localización, comportamiento, etc. Por todo ello, la “comunidad” ortopédica infantil tiene que felicitarse por partida doble, por lo que supone de fuente de aprendizaje por un lado y de reivindicación de la Ortopedia Infantil como especialidad diferenciada dentro de la Ortopedia General, por otro.

Como podrá apreciar quien lo lea, que espero sean muchos, el contenido de este libro repasa a fondo, pero sin dejar de ser con-

ciso en la exposición, todos los temas relevantes en relación a los tumores óseos en estas edades. Los temas abarcan desde la ciencia básica que hay detrás del estudio y tratamiento de estas lesiones, el estudio (diagnóstico) y los métodos de tratamiento médico y quirúrgico que existen a disposición del profesional dedicado a este campo. La exquisita puesta al día es, asimismo, uno de los puntos destacables de este tratado y una razón más para estudiarlo.

Algo vital y que otorga el peso científico definitivo a un proyecto como éste, además del contenido completo y actualizado del tema, es quién lo ha escrito. El elenco de autores con quien ha contado el Dr. Torner para la realización de este libro está formado por profesionales con una autoridad académica incuestionable y una gran capacidad de comunicación, todos ellos contrastados referentes en panorama nacional e internacional.

Finalmente, no hay un buen trabajo sin una buena presentación lo que es de crucial importancia a la hora de que la lectura de un libro resulte atractiva y útil. La Editorial ha cumplido sobradamente con este objetivo colocando, con este esmerado trabajo, la “guinda” a este fenomenal trabajo científico.

Creo, en definitiva, que toda la comunidad ortopédica infantil de habla hispana está de enhorabuena con la aparición de “Tumores Óseos Malignos en la infancia y adolescencia” y debe estar profundamente agradecida al Dr. Torner, a la Fundación Mari Paz Jiménez Casado y demás profesionales que han hecho posible que dispongamos de una obra tan importante y necesaria en nuestras bibliotecas.

**Dr. Julio de Pablos**  
SEOP



Para la FUNDACION MARI PAZ JIMENENZ CASADO (FMPJC) es un hito importante tener la oportunidad de participar en la edición y difusión del libro: “Tumores Óseos Malignos en la Infancia y la Adolescencia” realizado por la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica (SEOP) y coordinado el Dr. Ferran Torner.

La Fundación se nutre exclusivamente de fondos privados, de casi quinientos Amigos, que nos confían una pequeña parte de su generosidad y entre todos poder recopilar cantidades más importantes que nos permitan atender necesidades como la de impulsar la edición de este libro.

Todas las ayudas son necesarias y por muy pequeñas que parezcan son siempre granitos de arena que entre todos forman un puñado de suficiente tamaño y volumen.

La FMPJC es una entidad de carácter familiar con limitados recursos que dedicamos en al menos un 80% a la formación e investigación.

Contamos con un pequeño presupuesto para ayudas a la difusión, no menos del 7% del presupuesto total, y dentro de este capítulo se incluye la impresión de este libro.

Hace poco más de un año en la Semana del Sarcoma de Barcelona el Dr. Ferran Torner nos comunicó la intención de SEOP de publicar el libro “Tumores Óseos Malignos en la Infancia y la Adolescencia” y nos solicitó nuestro apoyo y colaboración. Con ilusión y conscientes de nuestras limitaciones presupuestarias para estos fines, estudiamos con gran interés el proyecto y cómo podríamos optimizar los recursos que los Amigos de la Fundación ponen a nuestra disposición y después de analizarlo el Comité Científico de la Fundación nuestro Patronato decidió apoyar la edición de este libro.

Este es el primer libro que promocionamos y por ello estamos bastante orgullosos y expectantes para conocer el resultado final de nuestra decisión.

Nosotros no somos profesionales de la medicina, sólo familiares de pacientes, y por ello para la decisión final nos apoyamos en profesionales de la sanidad, amigos también de la Fundación, que nos recomendaron apoyar este proyecto.

Estamos seguros de haber acertado y así poder contribuir a la difusión científica del conocimiento de tumores malignos en la infancia y adolescencia.

Esperamos y deseamos que este sea un primer paso de una colaboración mucho más extensa e intensa con SEOP.

**David Martinez Jimenez**

*Presidente*

*Fundación Mari Paz Jimenez Casado*



La patología tumoral del sistema musculoesquelético, no es la más frecuente en una consulta de Ortopedia Pediátrica, sin embargo, es probablemente aquella que más impacto emocional y adaptativo genera en el paciente y en su entorno social.

El objetivo de esta obra es ofrecer una información científica a los profesionales sanitarios que pueda ayudarles en el manejo de esta patología tumoral. El diagnóstico y la información transmitida por el profesional médico tanto al paciente como a sus familias son de una gran relevancia. La primera actuación condiciona la comprensión y la reacción de los afectados frente a su problemática. La “noticia fatal”, por nadie deseada, es más difícil de aceptar cuando el afectado es un paciente de corta edad. Es por ello fundamental dar a conocer y difundir los principios básicos en el manejo de los tumores evitando enfoques inapropiados.

En nuestros tiempos, el estudio y tratamiento de los Sarcomas del aparato locomotor ha dejado de ser exclusivo del Cirujano Ortopédico, convirtiéndose en una sub-especialidad multidisciplinar. Por ello, se ha pretendido en esta obra dar la palabra a diferentes especialidades médicas todas ellas implicadas en dicha patología.

Es difícil hallar en la bibliografía trabajos científicos centrados exclusivamente en la población pediátrica y adulta joven, haciendo referencia la mayoría de trabajos publicados a series de pacientes que incluyen a toda la población sin límite de edad. Por ello, este libro pretende enfocar el estudio y tratamiento de la patología tumoral desde el punto de vista de las características anatómicas y fisiológicas diferenciales de la población de corta edad.

Quiero agradecer por igual y sinceramente la colaboración recibida de todos los autores que de una u otra forma han participado en la redacción de esta obra. Del mismo modo quiero también transmitirles mi más sincero respeto personal y profesional.

Un agradecimiento especial a la Dra. Carmen De Torres que nos ha dejado durante la edición de este libro y a quien siempre recordaremos.

También quiero agradecer a la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica (S.E.O.P) y a la Fundación Mari Paz Jiménez Casado (F.M.P.J.C) su apoyo incondicional y su empeño en hacer que esta obra viera la luz. Gracias a su respaldo, este tratado podrá tener mayor difusión, que espero sea en beneficio de nuestros pacientes.

**Dr. Ferran Torner Rubies**

*Director de la Unidad de Tumores musculoesqueléticos.*

*Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.*

*Hospital Universitario Materno-Infantil Sant Joan de Déu.*

*Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona.*



1. Paleopatología de los tumores óseos ( <i>A. Isidro Llorens</i> ) .....	17
2. Enfermedades predisponentes a sarcomas en la infancia y la adolescencia ( <i>H. Salvador Hernández</i> ) .....	25
3. Sarcomas óseos en la infancia y adolescencia ( <i>M. Garraus Oneca</i> ) .....	35
4. Diagnóstico histológico y molecular de los tumores óseos malignos ( <i>M. Suñol Capell; C. de Torres Gómez-Paleta</i> ) .....	51
5. Diagnóstico por imagen de los Sarcomas óseos ( <i>I. Barber Martínez de la Torre, E. Inarejos Clemente</i> ) .....	81
6. Imagen funcional de los tumores musculoesqueléticos pediátricos ( <i>S. Mañé Herrero</i> ) .....	87
7. Papel de la radioterapia en el tratamiento de los tumores óseos malignos de la infancia y la adolescencia ( <i>M. Ramos Albiac, J. Giralt López de Sagredo</i> ) .....	101
8. La biopsia musculo-esquelética ( <i>L.R. Ramos Pascua, J. López Goenaga, M.A. Mellado Romero, M. Arroyo Hernández, R. Martí Círuelos, R. Viña Fernández</i> ) ....	109
9. Técnicas quirúrgicas no reconstructivas: resección simple; amputación; Van Ness ( <i>M. Salom Taverner, A. Pérez García, F. Baixauli García</i> ) .....	129
10. Barrera fisaria. Concepto y aplicación clínica. Distracción fisaria: Evolución histórica e indicaciones actuales ( <i>M. San Julián Aranguren, B. Vázquez-García</i> ) .....	143
11. Banco de huesos y aloinjertos óseos del aparato locomotor en soporte del salvamento de extremidades tras resección tumoral en edad infantil ( <i>E. Trias Adroher, O. Fariñas Barbera, P. Lopez-Chicon, C. Castells-Sala</i> ) .....	155
12. Aloinjertos óseos. Reconstrucción quirúrgica de extremidades ( <i>L. Trullols Tarragó, A. Peiró Ibáñez, I. Gracia Alegria</i> ) .....	173
13. Resección transepifisaria distal del fémur y reconstrucción con aloinjerto asociado a autoinjerto mallado de periostio de cresta ilíaca ( <i>J.P. Puertas García-Sandoval, C. Salcedo Cánovas, A. Valcárcel Díaz</i> ) .....	185
14. Reconstrucción de defectos óseos tumorales con injertos vascularizados ( <i>F. Torner Rubies, F. Soldado Carrera</i> ) .....	195

---

15. Reconstrucción de extremidades con prótesis tumorales en niños y adolescentes ( <i>J. C. Abril Martín, C. Miranda Gorozarri, M. Montero Díaz</i> ) .....	203
16. Megaprótesis tumorales para la reconstrucción de extremidades en niños y adolescentes ( <i>É.J. Ortiz Cruz, J. Cabello Blanco, I. Barrientos Ruiz, M. Peleteiro Pensado, G. González Moran</i> ) .....	217
17. Cirugía de los Tumores pélvicos ( <i>Inés Balacó, Cristina Alves, Gabriel Matos</i> ) .....	229
18. Tratamiento quirúrgico de los tumores malignos de columna vertebral en niños y adolescentes ( <i>J. Sales de Gauzy, C. Thevenin-Lemoine, F. Torner Rubies</i> ) .....	249
19. Rehabilitación de los pacientes con Tumores óseos ( <i>N. Rodríguez Nieva, M. Vigo Moracho</i> ) .....	255
20. Soporte emocional y psicológico en pacientes con tumores óseos de extremidades y sus familiares ( <i>M. Pérez Campdepadrós, D. Toro Pérez</i> ) .....	267

**Albert Isidro Llorens**

En un principio no existía la Enfermedad. Esta frase que parece tener connotaciones bíblicas es esencialmente cierta si tenemos en cuentas la aparición y las fases iniciales de la Vida en nuestro planeta. La Vida, como Singularidad Biológica, apareció en una fecha tan remota como es la de hace 3.800 millones años. Esto ha sido posible tras el análisis de rastros biológicos encontrados en el cinturón rocoso de Nuvvuagittuq, situado en una lejana área de la provincia de Quebec (Canadá). Durante más de 3.000 millones años, la Vida tuvo como principal y único objetivo la de subsistir y perpetuarse. No fue hasta un punto inflexión en el cual las necesidades básicas de los organismos metazoarios quedaron cubiertas, cuando aparece la diversificación principalmente morfológica y fisiológica de los organismos vivos. Y es justamente con este incremento exponencial de la complejidad en los organismos vivos, donde tiene su aparición la “Enfermedad”. Estamos en el periodo Cámbrico medio, en torno a los 560 millones de años, cuando las primeras anomalías congénitas son ya frecuentes en familias tan prolíficas como los trilobites [1].

Los primeros procesos patológicos considerados tumores aparecen en el medio marino. Se hace referencia a que el primer caso de un posible tumor óseo sea el que presenta un ejemplar del genero *Dinichthys*, un pez acorazado procedente de Cleveland, Ohio (USA) del Devónico superior (aprox 350 millones de años). La lesión, situada en la mandíbula, pudiera tratarse de un defecto parecido al proceso de Stafne o a una reabsorción ósea reflejo de un proceso tumoral o infeccioso extraóseo. El primer caso comprobado de tumor óseo pertenece a otro pez fósil, *Phanerosteon mirabile*, del Carbonífero inferior de USA (300

millones de años). En este caso se trata de un osteoma [2].

No obstante, para encontrar el primer caso de tumor maligno habrán de pasar doscientos millones de años. Aunque el zoólogo JBJ Esper en 1774 diagnosticó como osteosarcoma un fémur derecho de oso de las cavernas (*Ursus arctos*), posteriormente atribuido a una pandiafisitis infecciosa, tuvieron de pasar muchos años antes del primer diagnóstico fiable de lesión maligna en restos fosilizados. Durante el Mesozoico, la fauna probablemente vivió en un ambiente que podríamos considerar propicio, circunstancia que permitió a los animales de esta época sobrevivir largos años. Probablemente la esperanza de vida de algunos dinosaurios se alargó y esto llevó asociado la aparición de nuevas enfermedades hasta entonces no presentes en el registro fósil. Una buena muestra de ello es la presencia de la enfermedad degenerativa articular en algunos ejemplares de *Iguanodon bernisartensis*, un dinosaurio herbívoro de Bélgica. El primer tumor óseo maligno se encuentra en la zona metafisaria del humero en un dinosaurio therapodo carnívoro de 10 metros de longitud (*Allosaurus fragilis*) del Jurásico (formación Morrison, Utah USA) en torno a los 140 millones de años. Esta lesión irregular proliferativa ha sido diagnosticada como probable condrosarcoma [3] (Fig. 1). De esta misma formación geológica, pero esta vez en el estado de Colorado, se ha descrito el caso más antiguo de metástasis en un fragmento CM 72656 donde aparecen claros signos de osteolisis, aunque sin especie identificada [4]. Hemos de remarcar que ambos ejemplares con patología maligna son carnívoros circunstancia que conduce a la posible relación de la dieta con la aparición del cáncer.



La Evolución del Hombre es uno de los paradigmas científicos que más ha variado en los últimos 50 años. Hemos de tener presente que hasta principios del siglo XX los antepasados más antiguos de nuestro linaje eran los Neanderthales cuyo registro fósil sabemos actualmente que no va más allá de los 230.000 años y que convivieron con nosotros hasta hace poco menos de 28.000.

Actualmente conocemos toda una serie de predecesores (Homínidos) que presentan características morfológicas que los entroncan, por algún motivo morfológico, con nuestra especie. Una expedición franco-tchadiana en 2001 descubrió en el desierto de Djurab en el Tchad el que hasta la fecha está considerado como el homínido más primitivo *Sahelanthropus tchadiensis* con una datación aproximada en torno a los 6.5 millones de años, fecha muy próxima a la diversificación genética entre hombre (*homo*) y chimpancé (*pan*) [5]. A partir de ese instante surgen progresivamente diversos géneros de homínidos de los que cabe destacar, por orden de antigüedad a *Orrorin tugenensis*, *Ardipithecus kadaba* y *ramidus*, *Australopithecus anamensis* y *barhelgazali*, *Kenyanthropus platyops*, mientras en 1973 el equipo liderado por Johansson y Coppens descubren en Hadar (Etiopía) el primer homínido bípedo y lo bautizan con el nombre de *Australopithecus afarensis* (situado entre los 3.7 y los 3 millones de años de antigüedad). El círculo que lleva hacia el ser

humano se va cerrando con la aparición de géneros y especies intermedias en distintos lugares de África del Este y Austral como *Australopithecus africanus* y *gabri* así como sus congéneres más masivos *Paranthropus aethiopicus*, *boisei* y *robustus* que llegan a compartir espacio con *Homo* puesto que llegan hasta 1.2 millones de años. En 2008 se descubre *Australopithecus sediba* en Malapa (RSA) que llega hasta 1.78 Ma [6].

Retrocediendo en el tiempo, en torno a los 2.3 Ma, aparece *Homo habilis* descubierto por el equipo de Louis Leakey [7] en la garganta de Olduvai (Kenya) al cual se asocian los primeros útiles en piedra “pebble culture” y situado precisamente en el Olduvayense del Este de África. Luego tiene su aparición ya en toda Eurasia *Homo ergaster* y *Homo erectus*, este último en algunos marcos geográficos sobrevive hasta hace escasamente 30.000 años. La gran diáspora que efectúa *homo* en pos de alcanzar todos los rincones del planeta nos ha llevado a una gran diversificación de especies *Homo georgicus* (el primer europeo hace 1.8 Ma.[8]), *antecesor*, *heidelbergensis*, *neanderthalensis*, *floresiensis*. Nosotros, *Homo sapiens sapiens*, tuvimos nuestra aparición en este planeta hace unos 200.000 años.

El encontrar tumores óseos en restos humanos fosilizados es excepcional. Hemos de tener presente siempre la esperanza de vida que debieron tener nuestros ancestros y que en el mejor de los casos no sobrepasaría los 25 años. Tan importante como este dato, también es importante su escasísimo número en el registro fósil. Algunas especies y más aún, géneros, han sido descritos por un solo individuo incompleto. Alguno de estos especímenes pueden presentar alguna patología (dento-oral, traumática, enthesopática etc) pero, el hecho de encontrarnos con una lesión atribuible a tumor óseo podemos considerarlo una rareza.

A pesar de todo y, como las meigas, haberlos haylos.

En 1975, algunos autores iniciaron en *Lancet* una controversia diagnóstica acerca de una lesión tumoral que presentaba la mandíbula de un adulto joven procedente del yacimiento de Kanam (**Fig. 2**) y excavada por el grupo de Louis Leakey en Kenya (previamente



publicada en *Nature*). Este individuo es un *Homo erectus* de una antigüedad situada entre 1.5 y 1.0 millones de años y que ha sido diagnosticado como linfoma de Burkitt, sarcoma osificante en sus inicios [9,10]. Posteriormente algunos autores se han inclinado hacia un callo de fractura hipertrófico. Por todo lo cual el caso no puede ser considerado a ciencia cierta como un tumor maligno más antiguo.

Pero en cambio, es sorprendente que los dos casos más antiguos de tumores óseos en homínidos fósiles hayan sido descritos muy recientemente y ambos por el mismo grupo de la Universidad de Witwatersrand en Johannesburgo (RSA).

El primero es el individuo UW.88-37 del yacimiento de Malapa (RSA) dado a conocer

por el grupo antes mencionado en 2016. Se trata de un individuo subadulto, aproximadamente entre los 12 y los 13 años de edad, de *Australopithecus sediba*. Su datación ha sido afinada hasta dar un resultado de 1.977 +/- 0.002 millones de años de antigüedad. Dicho individuo presenta una lesión lítica en la lámina derecha de la 6ª vértebra torácica. Para el análisis y determinación de un diagnóstico diferencial han sido utilizados los medios técnicos más sofisticados como el *synchrotron x-ray phase-contrast microtomography*. El diagnóstico propuesto para esta lesión lítica vertebral es el de Osteoma Osteoide [2016] [11].

En el mismo año [2016], nuevamente el grupo sudafricano, publica la que hasta la fecha es el caso de neoplasia maligna ósea del registro fósil. Se trata del individuo fragmentario SK 7923 del prolífico yacimiento austral de Swartkrans (RSA). Al estar muy fragmentado los restos, su taxonomía es muy difícil, aunque se ha propuesto atribuir dichos restos o bien a *Homo ergaster* o bien a *Paranthropus robustus* ambos con una datación entre los 1.8 y 1.6 millones de años de antigüedad. El fragmento corresponde a un metatarsiano en el cual existe una lesión proliferativa con un claro triángulo de Codman por todo lo cual ha sido diagnosticado de Osteosarcoma (**Fig. 3**) [12].



En 2013 fue descubierto en Kaprina (Croacia) el primer caso de lesión pseudotumoral en un individuo fósil humano. Se trata de un costilla izquierda (K 120.71) correspondiente a un neandertal con una datación entre

los 130.000 y 120.000 años. El diagnóstico casi definitivo es de Displasia Fibrosa Costal y ha sido evaluada hasta el más mínimo detalle mediante micro CT Scan.

El registro arqueológico lo podemos iniciar desde presencia de la Cultura definida como entidad propia y esta singularidad se remonta, según los diferentes marcos geográficos, al Periodo Neolítico, por similares circunstancias se considera Periodo Histórico a aquel surgido como las primeros alfabetos (Cuneiforme, Pre-Elamita, Jeroglífico).

Hablando de restos óseos arqueológicos, las circunstancias en las que se encuentran dichos restos dependerá mucho del lugar donde hayan sido depositados de forma natural o intencionadamente. El índice de preservación será muy diferente según sea la composición del suelo, la humedad relativa por no hablar de los factores externos como son la presencia de raíces de plantas o la acción de la fauna.

A partir de dichas circunstancias hemos de tener en cuenta que el índice de huesos preservados no llega al 1% de los individuos fallecidos.

Aunque el hueso es, después de la dentina tejido que forma parte de los dientes, la estructura anatómica que más se preserva tras la muerte, su localización en buenas condiciones es la salvedad.

La persistencia o preservación de restos óseos varía substancialmente del hueso cortical al esponjoso. El hueso esponjoso es mucho menos resistente a la acción de los elementos externos tanto químicos como biológicos así como también es más sensible a las radiaciones como la solar. Por lo cual los huesos corticales, principalmente diáfisis de huesos largos son los más indemnes en el registro arqueológico.

La conservación de huesos infantiles es mucho más difícil. Su estructura, carente muchas veces (según la edad del individuo) de hueso cortical con una suficiente solidez

así como la presencia de zonas metafisarias fértiles con cartílago de crecimiento, hacen que su hallazgo sea mucho menos común que en el caso de huesos del adulto. También, otra dificultad añadida, es la presencia de núcleos de osificación primarios y secundarios y zonas epifisarias que, en aquellos casos habituales, de falta de conexión anatómica pueden perderse o confundirse con estructuras minerales.

Por todo ello, el diagnóstico de enfermedad, en general, en un hueso infantil del registro arqueológico suele ser poco frecuente, sobre todo si lo comparamos con el individuo adulto.

Podemos imaginarnos, en este entorno, la escasez de tumores óseos, principalmente malignos en restos subadultos considerados como tales: infantiles I, infantiles II y juveniles.

Puede surgir en este instante la pregunta de si era menos frecuente la enfermedad neoplásica en la Antigüedad que en la actualidad, la contestación es rotundamente SI.

Aparte de la baja esperanza de vida anteriormente mencionada y que posiblemente esté relacionada con la prematura mortalidad de cualquier tipo de cáncer, creemos que existen diversos factores extrínsecos coadyuvantes para la aparición del cáncer en el Hombre.

Parece ser que uno de los principales fue la domesticación del fuego. Con este hecho tan importante en el devenir de la historia del hombre se incrementó de una manera exponencial la contaminación con metales pesados (13). En ambientes cerrados como las cavernas y, una vez analizado los restos de hollín incrustado en las paredes, se ha demostrado la presencia de altos contenidos de este tipo de metales. Esta tendencia se incrementó a partir de las poblaciones prehistóricas hasta culturas tan importantes como la de Roma. Se cree que la polución atmosférica tomando como referencia metales como el plomo, el cobre, el zinc o el mercurio se vieron multipli-

cados por 10 con respecto a los niveles que presentaban las culturas precedentes. Así mismo no es desdeñable la contaminación procedente de utensilios tan utilizados en las actividades de la vida diaria como los platos de plomo o las pipas metálicas que ya de por sí contienen sustancias cancerígenas.

El diagnóstico aproximativo de una lesión maligna en el hueso de un individuo infantil o juvenil, como ya se ha dicho previamente, es más difícil que en el individuo adulto. No tan solo por las características del hueso inmaduro que siempre es más proclive a la afectación post-mortem sino y, muy especialmente, la parcialidad de éste. Pocos huesos infantiles presentan una conservación perfecta y pocos son los que no muestran cambios debido a procesos post-mortem. Todo ello influye de una manera negativa a la hora de hacer cualquier diagnóstico.

Para incidir en este punto mostraremos un ejemplo fruto de una reciente excavación. Se trata de un fragmento de parietal derecho de un individuo subadulto de 7.66 x 7.20 cm; dicho fragmento procede de una excavación de urgencia en la franja de Gaza (Palestina) efectuada en la campaña 2016 por miembros del CSIC (Miriam Saqqa et al). Los restos del hueso al estar diseminados por una gran superficie ha conllevado la imposibilidad conseguir más fragmentos atribuibles al mismo individuo. El fragmento de hueso muestra una alteración muy poco frecuente: en el diploe externo aparecen unas lesiones osteolíticas mientras que en el diploe interno la lesión irregular subyacente es osteoblástica (*Figs. 4 a y b*). Con toda probabilidad es una lesión maligna que afecta al hueso ya que por sus características quedan descartados procesos hematológicos y/o carenciales como la talasemia o el escorbuto. Esta lesión, sin tener otros datos en los que apoyarnos, puede corresponder tanto a una lesión primaria de hueso, o bien metastásica o incluso por contigüidad. Creemos que el diagnóstico definitivo nunca podrá probarse.



No obstante hay casos en la literatura en la que definitivamente se avanzan diagnósticos de tumoraciones óseas en subadultos. Entre este tipo de patología, es mucho más frecuente, dentro de la rareza, las lesiones benignas como es el caso de un Defecto Fibroso Metafisario en la tibia proximal de un individuo juvenil, cuya edad está entre los 12 y los 15 años, extraído del yacimiento arqueológico Medieval de St Faith's Lane (Norwich, UK) [14]. Publicado recientemente por el que suscribe conjuntamente con el autor de la obra, cabe destacar la descripción de un Osteocondroma Epifisario en una epífisis proximal de tibia procedente de la Necrópolis Egipcia de Sharuna (Egipto Medio) siendo este el caso más antiguo de este tipo de pato-

logía tumoral puesto que esta datado a finales en el Reino Antiguo hace 4500 años [15] (Fig. 5).



Por otro lado, los casos publicados de tumores óseos malignos en subadultos presentes en el registro arqueológico son muy escasos. En 1914, Sir Arman Ruffer estudio el posible caso de un osteosarcoma de pelvis en un individuo juvenil exhumado de las Catacumbas de Kom el-Shougata cerca de Alejandría, Egipto; este individuo perteneció al Periodo Romano [circa 250 dC] [16].

Probablemente uno de los casos más antiguos en el registro arqueológico sea el de un Osteosarcoma del humero proximal izquierdo

de un individuo juvenil [de aproximadamente 15 años] procedente de Münsingen (Bern-Mittelland, Suiza) datado en la Edad del Hierro (800-600 aC) y actualmente depositado en el Naturhistorisches Museum de Berna [17]. Otro caso de osteosarcoma fue estudiado en el fémur de una mujer juvenil del yacimiento prehistórico de Oahu (Hawaii, UAS) [18] o el también osteosarcoma en la mandíbula de un individuo masculino juvenil de la necrópolis Sajona de Standlake (UK) [19]. En nuestro país cabe destacar el diagnostico aproximativo de un posible caso de Sarcoma de Ewing en un individuo juvenil del yacimiento de Tartaren; datado en la Edad del Bronce (Campillo, 1976). Probablemente el caso mejor estudiado, puesto que se incluye análisis radiológico, 3D CT e histología del espécimen, sea el caso de un Osteosarcoma del fémur derecho en un individuo infantil descubierto en la Fosa 71 del yacimiento Medieval [s. XII] de Sulzburg en la Selva Negra (Baden-Wurtemberg, Alemania). Este individuo presento, asociado, signos de severa anemia focalizados en la presencia de profundas criba orbitalia bilateral. Así mismo se ha atribuido una relación directa entre la presencia de elementos pesados en la atmosfera de dicha zona debida a la proximidad de una mina de Pb/AG y la existencia de esta lesión neoplásica [20]. Hemos de incorporar en esta lista la presencia de un probable sarcoma de Ewing en el cúbito distal de un individuo infantil procedente del yacimiento de Quwett el-Hawa (Aswan, Alto Egipto), hallado el mismo año de publicación de este libro y que los miembros de la Universidad de Jaén, han permitido mostrar en esta obra (Fig. 6).

Si las lesiones producidas por tumores óseos malignos en hueso infantil son difíciles de identificar, a la vista está dada la escasez de ejemplos mencionados anteriormente, mucho más es el diagnostico de una lesión Metastásica en un individuo subadulto.

Destacaremos, por su especial rareza, el caso de un niño de 2 años de edad afecto de



metástasis de melanoma en gran parte de su esqueleto (tanto en el cráneo como en el esqueleto postcraneal); el caso procede del yacimiento Chancay, Perú, de Época Pre-Colombina datado sobre el 600 aC. [21]. Hasta la fecha carecemos de más ejemplos de este tipo de patología en niños mientras quedamos a la espera de un análisis más profundo de la lesión presente en el parietal parcial mencionado anteriormente.

Algunos casos anecdóticos de lesiones psudotumorales pueden afectar al esqueleto infantil aunque la mayoría suelen ser escasamente defendibles. Este podría ser el caso de un probable caso de enfermedad Hand-Schueler-Christian, una forma generalizada de Histicitosis X, que ha sido demostrado mediante TC y RMN en una momia egipcia (de nombre Kareset) en el interior de 2 sarcófagos de madera de tipo antropomorfo perteneciente al Museo Arqueológico de Zagreb, Croacia. Dicho ejemplar esta datado entre el 900 y 790 aC., por radiocarbono o sea en la Dinastía XXII del III Periodo Intermedio [22]. Aunque el individuo es adulto, hemos de pensar en que, si el diagnostico barajado es cierto, dicha enfermedad debutaría en periodo juvenil.

Por ultimo cabría destacar los tumores malignos no óseos pero dependientes del aparato locomotor. Este sería el caso de 2 casos de Rhabdomiosarcoma que han podido ser analizados en 2 momias infantiles de Chile datadas entre ellos siglos IV y VII dC. [23].

## BIBLIOGRAFIA

1. Cates, N. L. & Mojzsis, S. J. Pre-3,750 Ma supracrustal rocks from the Nuvvuagittuq supracrustal belt, northern Québec. *Earth Planet. Sci. Lett.* 255, 9–21 [2007].
2. Moodie R.L. Tumors in the Lower Carboniferous. *Science.* 66:540 [1927].
3. Stadman K. News for Members. *Soc Vert Paleontol.* 155:45 [1992].
4. Rothschild B.M., Witzke B.J., Hershkovitz I. Metastatic cancer in the Jurassic. *Lancet.* 354:398 [1999].
5. Brunet, M.; Guy, F.; Pilbeam, D.; Mackaye, H.T.; Likius, A.; Ahounta, D.; Beauvilain, A.; Blondel, C.; Bocherens, H.; Boisserie, J.-R.; De Bonis, L.; Coppens, Y.; Dejax, J.; Denys, C.; Durringer, Ph.; Eisenmann, V.; Fanone, G.; Fronty, P.; Geraads, D.; Lehmann, T.; Lihoreau, F.; Louchart, A.; Mahamat, A.; Merceron, G.; Mouchelin, G.; Otero, O.; Peláez Campomanes, P.; Ponce de León, M. S.; Rage, J.-C.; Sapanet, M.; Schuster, M.; Sudre, J.; Tassy, P.; Valentin, X.; Vignaud, P.; Viriot, L.; Zazzo, A. y Zollikofer, C. P. E . A new hominid from the Upper Miocene of Chad, Central Africa. *Nature* 418: 145-151. [2002].
6. Berger LR, de Ruiter DJ, Churchill SE, Schmid P, Carlson KJ, Dirks PHGM, Kibii JM Australopithecus sediba: A New Species of Homo-Like Australopith from South Africa. *Science* 328: 195-204. [2010].
7. Leakey, L.; Tobias, Ph.V.; Napier, J. A New Species of the Genus Homo from Olduvai Gorge. *Nature* 202: 7-9 [1964].
8. Vekua A., Lordkipanidze D., Rightmire G.P., Agusti J., Ferring R., Maisuradze G., Mouskhelishvili A., Nioradze M., Ponce de León M., Tappen M., Tvalchrelidze M. y Zollikofer C. A new skull of early Homo from Dmanisi, Georgia. *Science*, 297[5578]: 85-9 [2002].
9. Stathopoulos G. Kanam mandible`s s tumour. *Lancet*, 1:165-167 [1975].

10. Sandison AT. Kanam mandible`s tumour. *Lancet*, 1:279 (1975).
11. Randolph-Quinney, P.S.; Williams S.A.; Steyn M.; Meyer M.R.; Smilg J.S.; Churchill, S.E.; Odes, E.J. ; Augustine T.; Tafforeau P.; Berger L.R. Osteogenic tumour in Australopithecus sediba: Earliest hominin evidence for neoplastic disease. *S. Afr. j. sci.* vol.112 n.7-8 Pretoria (2016).
12. Odes, E.J.; Randolph-Quinney P.S.; Steyn M.; Throckmorton Z.; Smilg J.S.; Zipfel B.; Augustine T.N.; de Beer F.; Hoffman J.W.; Franklin R.D.; Berger L.R. Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. *S. Afr. j. sci.* vol.112 n.7-8 Pretoria (2016).
13. Nriagu J.O. A history of global metal pollution. *Science*, 272:223-224 (1986).
14. Anderson T. Metaphyseal Fibrous Defects in juveniles from Medieval Norwich. *Int J Osteoarchaeol*, 12:144-148 (2002).
15. Isidro A, Catalan J.M, Prat C, Torner, F. Oldest epiphyseal osteochondroma in a subadult from Ancient Egypt. *J Clin Othop Trauma* (2017).
16. Ruffer M., Willmore J. Note on a tumor in the pelvis dated from Roman time (250 AD) and found in Egypt. *J Pathol Bacteriol.* 18:480-484 (1914).
17. Hug E. Die Anthropologische Sammlung im Nturhistorischen Museum Bern. Berna pp: 55 (1956).
18. Suzuki T. Paleopathological study on a case of osteosarcoma. *Am J Physc Anthropol.* 74:309-318 (1987).
19. Brothwell D.R. Digging up bones. Oxford Univ Press (1981).
20. Alt K.W.; Adler C.P.; Buitrago-Téllez C.H.; Lohrke B. Infant Osteosarcoma. *Int J Osteoarchaeol.* 12:442-448 (2002).
21. Urteaga O.; Pack G.T. On the antiquity of Melanoma. *Cancer.* 19:607-610 (1966).
22. Cavka M.; Petaros A.; Ivanac G.; Aganovic L.; Jankovic I.; Reiter G.; Speier P.; Nilles-Vallespin S.; Brkljacic B. A probable case of Hand-Schueller-Christian's disease in an Egyptian mummy revealed by CT and MR investigation of a dry mummy. *Coll Anthropol*, 36:281-286 (2012).
23. Gerzten E.; Allison M.J. Human soft tissue tumors in paleopathology. In: Ortner D.J. & Aufderheide A.C. eds "Human paleopathology: current syntheses and future options". Washington: Smithsonian Institution Press. 257-260 (1991).

## 2. Enfermedades predisponentes a sarcomas en la infancia y la adolescencia

*Hector Salvador Hernández*

### 1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo describiremos los principales síndromes de predisposición asociados a sarcomas tanto óseos como de partes blandas de aparición en niños y adolescentes.

El reconocimiento de este tipo de asociación es de crucial importancia, pues puede tener no sólo implicaciones en el tratamiento y en el seguimiento del paciente, sino también para los diferentes miembros de la familia [1, 2].

### 2. NO HEREDITARIOS

Los supervivientes de un cáncer pediátrico tienen un riesgo 15 veces superior de desarrollar un sarcoma de partes blandas que la población general, correspondiendo a un riesgo absoluto de 2.5% [12], principalmente leiomiomasarcoma, tumores malignos de estirpe fibroblástica y MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor).

El riesgo de desarrollar en esta misma cohorte un tumor primario óseo es de más de 20 veces superior a la población general, la mayoría tras haber padecido un retinoblastoma, un sarcoma óseo o un sarcoma de partes blandas [13].

Este riesgo aumentado está debido fundamentalmente a dos factores: los propios genético (p.ej mutaciones a nivel germinal en genes supresores tumorales como el Rb o p53) y los secundarios a factores externos como la quimioterapia o la radioterapia. Desarrollaremos brevemente estos dos últimos.

Está ampliamente demostrado el papel carcinogénico de la **radioterapia** [4]. Los datos señalan [5, 6, 9] que la radioterapia efectivamente aumenta el riesgo de sarcomas tanto óseos como de partes blandas (siendo estos últimos los más representados), sobretudo a

dosis altas y si es combinada con la quimioterapia [7, 9, 14]. Los subtipos histológicos más frecuentemente reportados son el sarcoma pleomórfico indeferenciado (o spindle-cell), el angiosarcoma, el MPNST, el fibrosarcoma y el osteosarcoma. El periodo de latencia media entre la radioterapia y la aparición del sarcoma es de unos 12 años, motivo por el que es raro ver este tipo de neoplasias secundarias en población pediátrica. Aún y así, y sobretudo en pacientes con síndromes de predisposición hereditario como por ejemplo en pacientes portadores de mutación del gen Rb o personas con Neurofibromatosis, este periodo de latencia es sensiblemente menor. El pronóstico de este tipo de tumor radioinducido suele ser pobre.

Cahan et al [10,11] establecieron los criterios diagnósticos para tumores radioinducidos tras radioterapia:

- El tumor debe ocurrir en el mismo campo de radioterapia.
- Un período de latencia suficiente de 5 años debe existir entre la radioterapia y la detección de la segunda neoplasia (aunque algunos autores [11] sugieren disminuir este período a 3 años o incluso 6 meses).
- El tumor radioinducido debe ser de un subtipo histológico diferente del original.
- El paciente no debe tener ninguna enfermedad de base predisponente como la neurofibromatosis, Li Fraumeni, esclerosis tuberosa, xeroderma pigmentosum o retinoblastoma.

La influencia de la **quimioterapia** en la patogénesis de los sarcomas inducidos es más controvertida.

Aunque con agentes como el etopósido o alquilantes como la ciclofosfamida es bien conocida su asociación a un mayor riesgo de

desarrollar segundas neoplasias, éstas principalmente son hematológicas (leucemia, mielodisplasia...). Literatura que soporta que la quimioterapia aumenta el riesgo de desarrollar un sarcoma aunque existen algunos estudios poblacionales que sí han demostrado esta asociación.

En el Late Effects Childhood Study, el riesgo relativo (RR) de desarrollar un sarcoma óseo tras quimioterapia con un agente alquilante era de 4,7, con un riesgo que aumenta cuando también lo hace la dosis total acumulada [18].

En un estudio de supervivientes de cáncer pediátrico, el uso con antraciclínicos se asoció con un RR de 3.5 para desarrollar un sarcoma secundario [16]. En el estudio de Le Vu [19] el riesgo de osteosarcoma tras el tratamiento de un tumor en la infancia, solo la exposición a agentes alquilantes, pero no a inhibidores de la topoisomerasa II (presuntamente incluyendo antraciclínicos), fue asociado a un aumento del riesgo de sarcoma secundario [19].

La hipótesis es que la quimioterapia mayoritariamente puede aumentar los daños debidos a la radiación, o interferir con la reparación del DNA, reduciendo el tiempo que se necesita para desarrollar un tumor radioinducido y posiblemente aumentando el riesgo de aparición del mismo [17].

### 3. HEREDITARIOS

En estudios recientes, se ha demostrado que como mínimo un 6-8% de todos los pacientes pediátricos con cáncer (incluyendo todo tipo de tumores) padecen un síndrome de predisposición a cáncer hereditario [20, 21].

La mayoría de los tumores que aparecen en los síndromes de cáncer hereditario son morfológicamente indistinguibles de los tumores esporádicos. La edad precoz al diagnóstico, la historia personal y/o familiar de cáncer pueden sugerir su presencia. Las recomendaciones actuales son la de realizar una mínima adecuada *historia familiar* recogiendo los

casos de cáncer como mínimo en los familiares de primer y segundo grado, y para cada uno de ellos anotando el tipo de cáncer, la edad al diagnóstico y si el afecto es por rama paterna o materna [22, 23]. Pero en un porcentaje importante de casos puede ocurrir que no exista ningún antecedente que ayude a pensar en ello pues hasta un 40% de pacientes con cáncer con mutación germinal en un gen asociado a predisposición tumoral no tienen historia familiar de cáncer [21] al ser de novo o asociado a síndromes de penetrancia incompleta.

Aún y así, es muy importante poder reconocer este tipo de patología por varios motivos: estos pacientes pueden beneficiarse de un seguimiento específico para otras manifestaciones asociadas a dicho síndrome; el consejo genético a familiares (p.ej si hay deseos reproductivos de los padres); o incluso puede llegar en algunos casos modificar el tipo de tratamiento que va a precisar el paciente.

La mayoría de síndromes de predisposición a cáncer familiar son autosómicos dominantes involucrando una activación constitucional de oncogenes o, más frecuentemente, inactivación de genes supresores tumorales. Y los sarcomas más frecuentes asociados a estos síndromes son el osteosarcoma y el rabdomiosarcoma.

### Osteosarcoma

Este genómicamente complejo tumor, el más frecuente de los tumores óseos primarios, está asociado en aproximadamente un 10% de casos a un síndrome de predisposición a cáncer [24]. Entre estos el más ampliamente representado es el síndrome de Li Fraumeni (LFS) [25] y en algo menor frecuencia el retinoblastoma hereditario.

Otros grupos de patologías asociadas a osteosarcoma son las enfermedades relacionadas con mutación de DNA helicasa, que son síndromes autosómico recesivos asociados generalmente a retraso del desarrollo y manifestaciones físicas. En este tipo de enferme-

dad el osteosarcoma se diagnostica incluso antes, en la primera década de la vida [26].

### **Sarcomas partes blandas**

Un pequeño porcentaje de rhabdomiomas (principalmente del tipo embrionario o no alveolar) están asociados a un síndrome de predisposición al cáncer hereditario. Estos incluyen diversas patologías como LFS, retinoblastoma hereditario, Beckwith-Wiedemann, Neurofibromatosis tipo 1 y otras rasopatías como Costello, DICER1, CMMRD...

A continuación describiremos brevemente los principales síndromes de predisposición a sarcoma en edad pediátrica.

#### **3.1. Li Fraumeni**

El síndrome de Li-Fraumeni, es el síndrome de predisposición a sarcomas pediátricos más frecuente.

Implica una mutación en línea germinal en el gen TP53, un gen que codifica para p53, que es un factor de transcripción regulador de la expresión de genes de reparación del DNA e iniciadores de apoptosis cuando el daño es irreparable. La pérdida de función supresora de tumores predispone al individuo a desarrollar multitud de malignidades.

Los sarcomas que aparecen en el LFS incluyen, por este orden de frecuencia: osteosarcoma, sarcomas no clasificables, rhabdomioma, leiomyosarcoma, y liposarcoma. Hasta un 40% de estos tumores se localiza en el campo de radioterapia previa por otro tumor. En general, la edad al diagnóstico y el pronóstico de los sarcomas en LFS es similar al de la población general.

En la serie más amplia de osteosarcomas en paciente joven (< 30 años) se detectó que un 4% eran portadores de una mutación patogénica en p53 y que alrededor de un 6 % eran portadores de una variante exónica rara (llamada en ocasiones Variante de Significado Desconocido), dando una frecuencia total de 9.5% de pacientes jóvenes con osteosarco-

mas portadores de mutaciones en p53 [25]. Pueden ocurrir a cualquier edad.

A diferencia de lo mencionado en los osteosarcomas, los rhabdomiomas en LFS son muchísimo más frecuentes en portadores menores de 6 años, con la variante de RMS no alveolar pero con criterios de anaplasia en la anatomía patológica. Como hemos mencionado, un porcentaje significativo de pacientes con LFS no tienen antecedentes familiares y por tanto no cumplirían criterios clínicos estrictos, pero ante la presencia de cualquier paciente pediátrico menor de 6 años con un rhabdomioma no alveolar con anaplasia se recomienda el estudio genético de TP53.

Los otros sarcomas que aparecen en personas afectas de LFS (liposarcoma, leiomyosarcoma) lo hacen típicamente en la edad adulta, motivo por el que no los detallaremos en este capítulo.

#### **3.2. Retinoblastoma**

Retinoblastoma es otra condición identificada que predispone a sarcomas. La proteína de retinoblastoma pRB (codificada por RB1) se une a la familia de factores de transcripción E2F y detiene la progresión del ciclo celular a través de la fase G1. La pérdida de pRb, induce la progresión descontrolada del ciclo celular. La pérdida de RB1 en línea germinal está asociada a un aumento de riesgo de desarrollar retinoblastoma, y también, en menor medida, sarcomas de partes blandas y osteosarcoma (así como leucemia, tumores cerebrales, melanoma o cáncer de pulmón...). La probabilidad de una segunda neoplasia en pacientes afectados de retinoblastoma hereditario es de un 40-50% si ha recibido radioterapia por un retinoblastoma vs un 21% si no se ha irradiado nunca [27, 28].

Los osteosarcomas son los segundos tumores más frecuentes en pacientes con retinoblastoma, en parte influenciado al tratamiento con radioterapia y quimioterapia que algunos de ellos reciben dentro de su plan

terapéutico. Aunque la localización más frecuente suele ser en la zona donde ha recibido radioterapia para el retinoblastoma (orbitofacial), también pueden desarrollar osteosarcomas en otras localizaciones.

Los sarcomas de partes blandas más frecuentes en pacientes con retinoblastoma hereditario son los leiomiomas, aunque casi exclusivamente aparecen en pacientes adultos, a partir de los 30 años.

El retinoblastoma hereditario es una enfermedad de penetrancia prácticamente completa (es decir, que casi todos desarrollan un retinoblastoma los primeros años de vida y por tanto precisarán un tratamiento oncológico). Es cierto que existen algunos casos descritos de familias con penetrancia no completa [29, 30], pero en general éstos presentan mutaciones en el promotor del gen Rb y regiones splicing o bien mutaciones en el gen Rb que permiten retener cierta actividad proteica (mutaciones missense o in-frame), las cuales parecen a día de hoy no estar asociadas con mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor tipo sarcoma [27]. En las pocas familias descritas con mutaciones patogénicas pero penetrancia incompleta, los portadores no afectados de retinoblastoma suelen presentar lesiones en el fondo de ojo pretumorales denominadas retinomas [30]. Así que con una buena anamnesis y una exploración oftalmológica de fondo de ojo suele ser suficiente para descartar este síndrome de predisposición en un paciente con sarcoma.

### 3.3. Síndromes asociados A RecQ Helicasa

La pérdida de RecQ Helicasa, confiere un riesgo superior al desarrollo de sarcomas. RecQ Helicasa es una familia de ADN Helicasas relacionadas estructuralmente que tienen un papel esencial en el mantenimiento de la integridad del genoma. Mutaciones en línea germinal en genes de la familia RecQ implican un aumento de riesgo para padecer síndromes de predisposición al cáncer poco frecuentes, todos ellos de herencia autosómica recesiva,

como pueden ser los síndromes de Bloom, Werner o Rothmund-Thomson.

El *síndrome de Bloom*, es un trastorno hereditario infrecuente caracterizado por estatura baja y cambios de fotosensibilidad cutánea. A menudo se manifiesta con cara alargada y angosta, mandíbula pequeña, nariz grande y orejas prominentes. Está asociado a un mayor riesgo de desarrollar leucemia y también osteosarcoma tanto durante la edad pediátrica como de adultos.

Los pacientes con *síndrome de Werner*, a menudo, tienen estatura baja, y poco después de cumplir los 20 años, empiezan a presentar signos de envejecimiento como encanecimiento y esclerosis cutánea. Más adelante se pueden presentar otros problemas propios del envejecimiento como cataratas, úlceras cutáneas y aterosclerosis. La incidencia de cáncer es muy elevada en esta patología, incluido también los sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, aunque los desarrollan en general siempre durante la edad adulta.

El *síndrome de Rothmund Thomson* (RTS), también llamado *poikiloderma congenitale*, es una condición caracterizada por alteraciones en la piel (atrofia, telangiectasias, pigmentación), escaso cabello, cataratas, estatura corta, anomalías esqueléticas y un riesgo elevado de desarrollar osteosarcoma. En una revisión sobre 41 pacientes con RTS, 13 desarrollaron osteosarcoma, y, en general, dicho osteosarcoma tiende a aparecer en edades más tempranas que en la población general.

En resumen, cualquier paciente con un sarcoma y un fenotipo peculiar o malformaciones físicas y posible consanguinidad por parte de los padres debe valorarse su asociación con un síndrome de predisposición RecQ Helicasa.

### 3.4. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

La presencia de un rhabdomyosarcoma ocurre unas 20 veces más frecuentemente en

niños con NF1 (prevalencia aproximada de 0.3% según los datos del grupo de Manchester) en comparación con niños sin NF1, siendo el sistema urogenital el sitio anatómico más frecuente en este grupo. Acostumbra a diagnosticarse entre los 0 y los 5 años de edad y tiene una especial predilección por el sexo masculino [31 y 32].

Entre un 20 y un 50% de sarcomas malignos MPNST se presentan en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1. Y alrededor de un 10% de pacientes con NF1 desarrollarán un MPNST a lo largo de su vida. La típica presentación es en el adulto joven pero también puede debutar durante la edad pediátrica, principalmente en la adolescencia. Suelen originarse sobre un neurofibroma plexiforme, siendo de especial riesgo de malignización aquellos neurofibromas denominados atípicos. El pronóstico del MPNST en pacientes con NF1 parece ser algo peor que en la población general [32].

Los pacientes con NF1 también tienen mayor riesgo de desarrollar otros tumores de partes blandas como el GIST (riesgo de un 2-7%), aunque se presenta típicamente en edad adulta [33].

Es mandatoria la exploración física para descartar la presencia de manchas café con leche en cualquier paciente pediátrico con este tipo de sarcomas. Las manchas café con leche son el signo guía de la enfermedad y son evidentes en la casi totalidad de los afectados ya desde los primeros meses de vida.

### **3.5. Síndromes de sobrecrecimiento (Espectro Beckwith-Wiedemann)**

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) actualmente se considera un espectro de la misma enfermedad con diferentes presentaciones clínicas. Aunque la forma típica de diagnóstico era un niño macrosoma, con onfalocela, macroglosia e hipoglucemia, hay un buen porcentaje de pacientes que sólo manifiestan hemihiperplasia aislada. Se produce

por una alteración de la regulación de la región cromosómica 11p15.5, generalmente por modificación del imprinting normal.

Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores embrionarios (nefroblastoma, neuroblastoma, carcinoma suprarrenal[ε]), siendo el riesgo de desarrollar rhabdomyosarcoma en esta población de alrededor del 0.5% [34].

Aunque el espectro clínico es amplio, la gran mayoría presentan asimetría corporal, así que en cualquier paciente con un rhabdomyosarcoma de diagnóstico en la edad pediátrica sólo con la medición del grosor de las extremidades podría ser suficiente para descartar su asociación con BWS.

### **3.6. Rasopatías**

Del gran espectro de rasopatías, a parte de la Neurofibromatosis tipo 1, destacar al síndrome de Costello. Es una patología producida por mutación en el gen HRas. En la serie más larga de pacientes con rasopatías, se detectó que un total de 2 niños con dicha mutación (de un total de 32) desarrollaron rhabdomyosarcoma embrionario, ambos a edades muy precoces (antes de los 2 años) [35]. El fenotipo de los pacientes con Costello es muy típico y peculiar, por lo que ante cualquier paciente afecto de un rhabdomyosarcoma pediátrico con fenotipo peculiar, cabe descartar su asociación.

### **3.7. Síndrome DICER1**

El síndrome DICER1 es una enfermedad autosómica dominante producida por mutación germinal en el gen DICER1. Se asocia a la predisposición de una amplia variedad de tumores, incluyendo el blastoma pleuropulmonar (PPB), nefroma quístico, nefroblastoma, hamartoma nasal condromesenquimal, tumor ováricos de células Sertoli-Leydig, rhabdomyosarcoma cérvix uterino de tipo embrionario botrioide, meduloepitelioma de cuerpo ciliar, pinealoblastoma, blastoma pituitario,

hiperplasia nodular tiroidal y carcinoma de tiroides.

El *blastoma pleuropulmonar* (PPB) es un tipo de sarcoma de partes blandas. Es el tumor pulmonar primario más frecuente en la edad pediátrica. Se puede presentar en 4 formas.

El PPB tipo I es una lesión quística pura con una supervivencia excelente pero con capacidad para progresar a tipo II y III.

El PPB tipo II es un tumor puramente quístico producido por la regresión o no progresión maligna de un tipo I.

El PPB tipo 2 es una lesión mixta sólido-quística de diagnóstico a una edad media de 35 meses. El tipo 3 es un tumor sólido puro, agresivo, de diagnóstico a edad media de 41 meses.

Tanto el tipo 2 como el tipo 3 precisan tratamiento agresivo quirúrgico y quimioterápico y en ocasiones también radioterapia. La supervivencia es de 74% y 53% respectivamente.

Además de PPB, se observa con moderada frecuencia la aparición de *rabdomiosarcoma embrionario* de cuello uterino, en general de tipo botrioides. La edad de aparición es amplia [hay casos descritos desde los 4 hasta los 42 años] [36].

También hay algún caso descrito de rabdomiosarcoma embrionario de vejiga urinaria en niños menores de 5 años [37], así como casos aislados de rabdomiosarcoma de ovario.

El síndrome de DICER1 es de relativa reciente descripción, por lo que no hay cifras exactas de su incidencia real, siendo una enfermedad muy posiblemente infradiagnosticada a día de hoy, en parte por la heterogenicidad de tumores a los que predispone y en parte a la penetrancia incompleta intrafamiliar. Aunque se ha asociado a macrocefalia, la mayoría de personas afectas son fenotípicamente normales, por lo que ni la exploración física ni la historia familiar será de ayuda en todos los casos. Nuestra recomendación es de que en todo paciente con un PPB o un rabdomiosarcoma embrionario de cuello uterino se

descarte este síndrome mediante estudio genético. En casos de rabdomiosarcoma embrionario de diagnóstico precoz también se debería valorar individualmente su posibilidad.

### 3.8. Síndrome de déficit constitucional de genes reparadores (Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD))

En humanos, las mutaciones germinales en heterocigosis en alguno de los cuatro principales genes reparadores (MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2) resultan en un síndrome de predisposición a cáncer denominado síndrome de Lynch, caracterizado por tumores principalmente gastrointestinales y genitourinarios durante la edad adulta.

Pero cuando se producen mutaciones germinales bialélicas en estos genes (principalmente en casos de consanguinidad) de ello resulta una enfermedad de predisposición a cáncer fenotípicamente diferente denominada CMMRD. Los niños afectados por este síndrome desarrollan una larga variedad de neoplasias malignas, y la mayoría no alcanza la edad adulta.

Los tumores más frecuentes en niños con CMMRD son glioblastomas, carcinomas gastrointestinales de edad muy precoz y linfomas. Pero en la primera gran serie de pacientes con CMMRD [38] ya se describían varios pacientes con sarcoma (1 dermatofibrosarcoma protuberans y 2 osteosarcomas). Los tres casos eran en pacientes con mutación bialélica de PMS2 (el subtipo más frecuente en CMMRD) y con inmunohistoquímica tumoral compatible.

CMMRD es, al igual que DICER1, una enfermedad relativamente reciente y por tanto sin una incidencia clara conocida. La implicación clínica, pronóstica y de tratamiento es clara y de vital importancia. Desafortunadamente no existen datos fenotípicos que nos puedan hacer pensar en ella. Pero sí que es importante tenerla en cuenta en cualquier paciente con un sarcoma y con antecedentes familiares de

consanguinidad o de cáncer gastrointestinal y genitourinario en familiares de primer o segundo grado. El despistaje suele ser efectivo y sencillo mediante determinación de la expresión de genes reparadores por inmunohistoquímica en el tumor.

#### 4. RESUMEN

- Es necesario el reconocimiento de las diferentes enfermedades predisponentes a sarcomas de debut pediátrico por parte de los médicos tratantes de sarcomas. Ello puede tener consecuencias significativas para el correcto manejo del paciente, así como para el consejo familiar.

- En general con una buena anamnesis, exploración física e historia familiar se pueden descartar la mayoría de síndromes de predisposición a sarcomas en la edad pediátrica.

- Excepto en ciertas ocasiones como Síndrome de Li fraumeni (principalmente osteosarcoma, sarcomas anaplásicos de diagnóstico precoz), síndrome de DICER1 (mayoritariamente rhabdomyosarcomas embrionarios de cérvix uterino) y CMMRD. En estos casos, hay que valorar individualmente la posibilidad de ampliar el estudio de despistaje y realizar test específicos.

- Importante papel de la quimioterapia y sobretudo la radioterapia en el desarrollo de segundos tumores en pacientes con síndromes de predisposición a cáncer. Se debería intentar evitar, dentro de lo posible, su utilización.

#### 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Schaefer IM, Cote GM, Hornick JL. Contemporary Sarcoma Diagnosis, Genetics, and Genomics. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 10;36(2):101-110. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9374. Epub 2017 Dec 8. PubMed PMID: 29220288.
2. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, Debatin KM, Deubzer H, Dirksen U, Eckert C, Eggert A, Erlacher M, Fleischhack G, Frühwald MC, Gnekow A, Goehring G, Graf N, Hanenberg

H, Hauer J, Hero B, Hettmer S, von Hoff K, Horstmann M, Hoyer J, Illig T, Kaatsch P, Kappler R, Kerl K, Klingebiel T, Kontny U, Kordes U, Körholz D, Koscielniak E, Kramm CM, Kuhlen M, Kulozik AE, Lamottke B, Leuschner I, Lohmann DR, Meinhardt A, Metzler M, Meyer LH, Moser O, Nathrath M, Niemeyer CM, Nustede R, Pajtler KW, Paret C, Rasche M, Reinhardt D, Rieß O, Russo A, Rutkowski S, Schlegelberger B, Schneider D, Schneppenheim R, Schrappe M, Schroeder C, von Schweinitz D, Simon T, Sparber-Sauer M, Spix C, Stanulla M, Steinemann D, Strahm B, Temming P, Thomay K, von Bueren AO, Vorwerk P, Witt O, Wlodarski M, Wössmann W, Zenker M, Zimmermann S, Pfister SM, Kratz CP. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*. 2017 Apr;173(4):1017-1037.

3. <https://sarcomaalliance.org/resources/what-is-sarcoma/bone-sarcoma/>.
4. Sholl LM, Barletta JA, Hornick JL. Radiation-associated neoplasia: clinical, pathological and genomic correlates. *Histopathology*. 2017 Jan;70(1):70-80. doi: 10.1111/his.13069. Review. PubMed PMID: 2796023.
5. Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases Penel N, Grosjean J, Robin YM, Vanseymortier L, Clisant S, Adenis A. *Sarcoma*, 2008.
6. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC. *Radiology*, 2000.
7. Rubino C, Shamsaldin A, LeMG et al Radiation dose and risk of soft tissue and

- bone sarcoma after breast cancer treatment *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89; 277-288.
8. Kim KS, Chang JH, Choi N et al. Radiation-induced sarcoma: a 15-year experience in a single large tertiary referral center. *Cancer Res Treat* 2016; 48; 650-657.
  9. Yamanaka R, Hayano A. Radiation-Induced Sarcomas of the Central Nervous System: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2017 Feb;98:818-828.e7. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.008. Epub 2016 Nov 9. Review. PubMed PMID: 27838424.
  10. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. 1948;1: 3-29.
  11. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*. 1971;28: 1087-1099.
  12. Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, Byrne J, Feijen EAM, Fidler MM, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuehni CE, Linge H, Øfstaas H, Ronckers CM, Skinner R, Teepen JC, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Sacerdote C, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki P, Zaletel LZ, Kuonen R, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Reulen RC; Pan-CareSurFup Consortium. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Nov 20.
  13. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, Bright CJ, Byrne J, Feijen EAM, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuonen R, Linge H, Maule M, Merletti F, Øfstaas H, Ronckers CM, Skinner R, Teepen J, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki P, Zaletel LZ, Kuehni CE, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Hawkins MM. Risk of Subsequent Bone Cancers Among 69,460 Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Feb 1;110(2).
  14. Zhang AY, Judson I, Benson C, Wunder JS, Ray-Coquard I, Grimer RJ, Quek R, Wong E, Miah AB, Ferguson PC, Dufresne A, Teh JYH, Stockler M, Tattersall MHN. Chemotherapy with radiotherapy influences time-to-development of radiation-induced sarcomas: a multicenter study. *Br J Cancer*. 2017 Jul 25;117(3):326-331.
  15. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, Stovall MA (1996) Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 88(5): 270–278.
  16. Henderson TO, Rajaraman P, Stovall M, Constine LS, Olive A, Smith SA, Mertens A, Meadows A, Neglia JP, Hammond S, Whitton J, Inskip PD, Robison LL, Diller L (2012) Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(1): 224–230.
  17. Suttie CF, Hong A, Stalley P, Veillard AS, Tattersall MH (2012) Does chemotherapy shorten the latency interval of radiation-induced sarcomas? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24(1): 77–79.
  18. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice Jr JD, Strong LC, Li FP, Stovall M, Stone BJ, Green DM, Lombardi F, Newton W et al. (1987) Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 317(10): 588–593.
  19. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, Diallo I, Vassal G, Bessa E, Campbell S, Panis X, Daly-Schweitzer N, Lagrange JL, Zucker JM, Eschwege F, Chavaudra J,

- Lemerle J (1998) Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 77(3): 370–377.
20. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, Johann PD, Balasubramanian GP, Segura-Wang M, Brabetz S, Bender S, Hutter B, Sturm D, Pfaff E, Hübschmann D, Zipprich G, Heinold M, Eils J, Lawerenz C, Erkek S, Lambo S, Waszak S, Blattmann C, Borkhardt A, Kühlen M, Eggert A, Fulda S, Gessler M, Wegert J, Kappler R, Baumhoer D, Burdach S, Kirschner-Schwabe R, Kontny U, Kulozik AE, Lohmann D, Hettmer S, Eckert C, Bielack S, Nathrath M, Niemeyer C, Richter GH, Schulte J, Siebert R, Westermann F, Molenaar JJ, Vassal G, Witt H; ICGC PedBrain-Seq Project; ICGC MML-Seq Project, Burkhardt B, Kratz CP, Witt O, van Tilburg CM, Kramm CM, Fleischhack G, Dirksen U, Rutkowski S, Frühwald M, von Hoff K, Wolf S, Klingebiel T, Koscielniak E, Landgraf P, Koster J, Resnick AC, Zhang J, Liu Y, Zhou X, Waanders AJ, Zwijnenburg DA, Raman P, Brors B, Weber UD, Northcott PA, Pajtler KW, Kool M, Piro RM, Korbel JO, Schlesner M, Eils R, Jones DTW, Lichter P, Chavez L, Zapatka M, Pfister SM. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018 Feb 28.
21. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA, Wilkinson MR, Vadodaria B, Chen X, McGee RB, Hines-Dowell S, Nuccio R, Quinn E, Shurtleff SA, Rusch M, Patel A, Becksfort JB, Wang S, Weaver MS, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Gajjar A, Ellison DW, Pappo AS, Pui CH, Nichols KE, Downing JR. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2336-2346.
22. Lu KH, Wood ME, Daniels M, Burke C, Ford J, Kauff ND, Kohlmann W, Lindor NM, Mulvey TM, Robinson L, Rubinstein WS, Stoffel EM, Snyder C, Syngal S, Merrill JK, Wollins DS, Hughes KS; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):833-40.
23. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist*. 2016 Aug;21(8):1002-13.
24. Calvert GT, Randall RL, Jones KB, Cannon-Albright L, Lessnick S, Schiffman JD. At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. *Sarcoma*. 2012; 2012:152382.
25. Mirabello L, Yeager M, Mai PL, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, Patiño-García A, Sierrasesúmaga L, Lecanda F, Andrulis IL, Wunder JS, Gokgoz N, Barkauskas DA, Zhang X, Vogt A, Jones K, Boland JF, Chanock SJ, Savage SA. Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Apr 20;107(7).
26. Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma*. 2011;2011: 548151.
27. Temming P, Viehmann A, Arendt M, Eisele L, Spix C, Bornfeld N, Sauerwein W, Jöckel KH, Lohmann DR. Pediatric second primary malignancies after retinoblastoma treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1799-804.
28. Derkinderen DJ, Koten JW, Wolterbeek R, Beemer FA, Tan KE, Den Otter W. Non-ocular cancer in hereditary retinoblastoma survivors and relatives. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1987 Mar;8(1):23-5.
29. Otterson GA, Chen Wd, Coxon AB, Khleif SN, Kaye FJ. Incomplete penetrance of familial retinoblastoma linked to germ-line mutations that result in partial loss of RB function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Oct 28;94(22):12036-40.

30. Abouzeid H, Schorderet DF, Balmer A, Munier FL. Germline mutations in retinoma patients: relevance to low-penetrance and low-expressivity molecular basis. *Mol Vis*. 2009;15:771-7. Epub 2009 Apr 17.
31. Sung L, Anderson JR, Arndt C et al. Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *J Pediatr* 2004; 144:666-668.
32. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, Scott HS, Plon SE, Tabori U. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):e46-e53.
33. Zöller Me, Rembeck B, Odén A et al. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79: 2125-2131.
34. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliiek J, Ferrero GB, Boonen SE, Cole T, Baker R, Bertolotti M, Cocchi G, Coze C, De Pellegrin M, Hussain K, Ibrahim A, Kilby MD, Krajewska-Walasek M, Kratz CP, Ladusans EJ, Lapunzina P, Le Bouc Y, Maas SM, Macdonald F, Öunap K, Peruzzi L, Rossignol S, Russo S, Shipster C, Skórka A, Tatton-Brown K, Tenorio J, Tortora C, Grønskov K, Netchine I, Hennekam RC, Prawitt D, Tümer Z, Eggermann T, Mackay DJG, Riccio A, Maher ER. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Apr;14(4): 229-249.
35. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlacker B, Liszewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015 Apr 14;112(8):1392-7.
36. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J, Doros L, Achatz MI, Wasserman JD, Diller LR, Brugières L, Druker H, Schneider KA, McGee RB, Foulkes WD. PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):e76-e82.
37. Doros L, Yang J, Dehner L, Rossi CT, Skiver K, Jarzembowski JA, Messinger Y, Schultz KA, Williams G, André N, Hill DA. DICER1 mutations in embryonal rhabdomyosarcomas from children with and without familial PPB-tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Sep;59(3):558-60. doi: 10.1002/pbc.24020. Epub 2011 Dec 16.
38. Lavoine N, Colas C, Muleris M, Bodo S, Duval A, Entz-Werle N, Coulet F, Cabaret O, Andreiuolo F, Charpy C, Sebille G, Wang Q, Lejeune S, Buisine MP, Leroux D, Couillault G, Leverger G, Fricker JP, Guimbaud R, Mathieu-Dramard M, Jedraszak G, Cohen-Hagenauer O, Guerrini-Rousseau L, Bourdeaut F, Grill J, Caron O, Baert-Dusermont S, Tinat J, Bougeard G, Frébourg T, Brugières L. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet*. 2015 Nov; 52(11):770-8.

**Maira Garraus Oneca**

## INTRODUCCIÓN

Más de la mitad de los tumores óseos en los niños son de características histopatológicas benignas. Los tumores óseos malignos constituyen lesiones que destruyen y comprimen el hueso sano y los tejidos circundantes, además de ser capaces de generar enfermedad a distancia o metástasis.

Los sarcomas óseos y del cartílago son un grupo diverso de tumores que constituyen 0,5% de todas las enfermedades malignas en humanos. En los niños, el cáncer óseo es significativamente más frecuente que en adultos.

Los tumores óseos malignos más frecuentes en pediatría son el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing. En EEUU, cada año se diagnostican 650-700 casos de cáncer óseo en niños y adolescentes menores de 20 años, de los cuales 400 son osteosarcoma y 200 son Ewing [1]. En España se diagnostican entre 75-85 casos nuevos al año. Al contrario que en EEUU, en España la incidencia de sarcoma de Ewing respecto al osteosarcoma es muy similar [2].

Ambos tumores aparecen en épocas de crecimiento, especialmente en torno al momento de más rápido crecimiento, o “estirón puberal”, siendo en general muy poco frecuentes en niños menores de 5 años [3]. Dentro de lo infrecuente, el osteosarcoma en este grupo de edad resultaría excepcional.

## OSTEOSARCOMA

### Introducción

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia y adolescencia.

Deriva de la célula madre mesenquimal formadora de hueso, y aparece generalmente en las metafisis de los huesos largos. Existe

una distribución bimodal en la incidencia, presentando un pico en la adolescencia (10-14 años) y otro en adultos mayores de 65 años [1]. En los niños, la localización predominantemente metafisaria y la edad de presentación sugieren una relación entre los cambios hormonales de la pubertad, el crecimiento fisiológico del hueso y la patogénesis de esta entidad. Los huesos largos son la localización más frecuente en mayores de 65 años, pero existe un aumento de frecuencia en localizaciones axial y craneofacial, 40% en los adultos y 12% en edad pediátrica.

A pesar de que existen variantes de osteosarcoma de bajo grado, la mayoría de las lesiones son de alto grado, con capacidad para desarrollar metástasis. El osteosarcoma parosteal o yuxtacortical es una lesión de menor agresividad, sin capacidad de metastatizar, en la que se puede realizar un tratamiento más conservador.

Al diagnóstico 15-20% de los pacientes afectados de osteosarcoma se presentan con enfermedad metastásica, principalmente en el pulmón, aunque se estima que un gran porcentaje de pacientes esconden enfermedad micrometastásica. Por este motivo, se estandarizó el tratamiento quimioterápico en todos los pacientes, además de la cirugía, alcanzando un nivel de curación muy superior al que había en la era prequimioterapia.

Aplicando el tratamiento estándar para osteosarcoma, que implica quimioterapia y cirugía, se ha conseguido que más de 60% de los pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico sean supervivientes a largo plazo. Desgraciadamente la curva de supervivencia en los últimos años se mantiene estática, por lo que continúa siendo muy necesario el desarrollo de nuevos agentes capaces de actuar

contra esta enfermedad y la identificación de aquellos pacientes de mayor riesgo para poder individualizar sus tratamientos.

### **Epidemiología**

El osteosarcoma supone aproximadamente 5% de todos los tumores pediátricos, y afecta en más de 50% de los casos a los huesos largos alrededor de la rodilla (fémur distal y tibia proximal).

Se considera una enfermedad rara, del adolescente y adulto joven, con una incidencia de 4.4 casos por millón de habitantes y año menores de 24 años.

Al tratarse de una enfermedad relacionada con el desarrollo fisiológico de los niños, el pico de incidencia se da en torno al estirón puberal, entre los 10-15 años en los niños, y 9-13 años en las niñas. En niños menores de 5 años, el osteosarcoma es prácticamente inexistente. En una revisión de los datos del programa Surveillance, Epidemiology, and End Results del Instituto Nacional del Cáncer (SEER) de 1973-2006, se encontraron 49 pacientes menores de 5 años afectados de osteosarcoma, comparado con 1687 mayores de 6 años, y se observó que en los menores, había una proporción mayor de osteosarcoma localizado en extremidades superiores, y también una proporción mayor de osteosarcoma con histología telangiectásica respecto al grupo de mayor edad. En cuanto al tratamiento local empleado, se observó un mayor número de amputaciones en los pacientes más jóvenes. También se detectaron diferencias en la supervivencia global, resultando ser inferior en los niños pequeños respecto al resto de pacientes. Estas diferencias, probablemente se expliquen por diferencias en la biología del tumor, y la tolerancia a los tratamientos en los niños más pequeños [3].

### **Etiología y factores predisponentes**

El desarrollo del osteosarcoma está asociado al crecimiento rápido de los huesos. El

hecho de que osteosarcoma aparezca en las niñas a una edad más temprana que en los niños, se localice principalmente en las metafisis de huesos largos y aparezca en momentos en los ha habido un mayor crecimiento en los niños, sugiere que existe una relación entre los cambios hormonales de la pubertad y el crecimiento fisiológico de los huesos con el desarrollo del osteosarcoma.

El osteosarcoma está caracterizado por su genoma caótico y desorganizado. De hecho, el número de mutaciones por genoma que afecta a la secuencia de una proteína es más alto que en cualquier otro cáncer infantil (aunque siempre más bajo en que los cánceres de adultos). A pesar de esto, las numerosas aberraciones genéticas reconocidas no han permitido identificar lesiones recurrentes o alteraciones en vías comunes que expliquen el desarrollo de este tipo de tumor.

La gran mayoría de los casos de osteosarcoma son el resultado de mutaciones esporádicas, pero la pérdida de función de un gen supresor tumoral, parece que representa un paso crítico en la patogenia. Debido a que se trata en la mayoría de los casos de pérdida de genes supresores de tumores en lugar de activación de oncogenes, resulta de extremada complejidad el desarrollo de dianas terapéuticas evidentes y eficaces.

La inactivación de los genes p53 y Rb por diferentes mecanismos, suponen la alteración genética detectada con mayor frecuencia. En general, no existe un evento genético que motive el desarrollo del osteosarcoma, pero existen algunos síndromes bien descritos que lo predisponen.

Este genómicamente complejo tumor, el más frecuente de los tumores óseos primarios, está asociado en aproximadamente un 10% de casos a un síndrome de predisposición a cáncer [4]. Entre éstos, el más ampliamente representado es el síndrome de Li Fraumeni (LFS) y en algo menor frecuencia el retinoblastoma hereditario.

Otros grupos de patologías asociada a osteosarcoma son las enfermedades relacionadas con mutación de DNA helicasa, que son síndromes autosómico recesivos asociados generalmente a retraso del desarrollo y manifestaciones físicas. En este tipo de enfermedad el osteosarcoma se diagnostica incluso antes, en la primera década de la vida [5].

El segundo pico de incidencia supone un tercio de los casos [6], y suele aparecer en pacientes mayores de 65 años. En este caso, el osteosarcoma aparece secundario a la degeneración maligna de lesiones óseas, como en la enfermedad de Paget, o al antecedente de tratamiento con radioterapia previa [7].

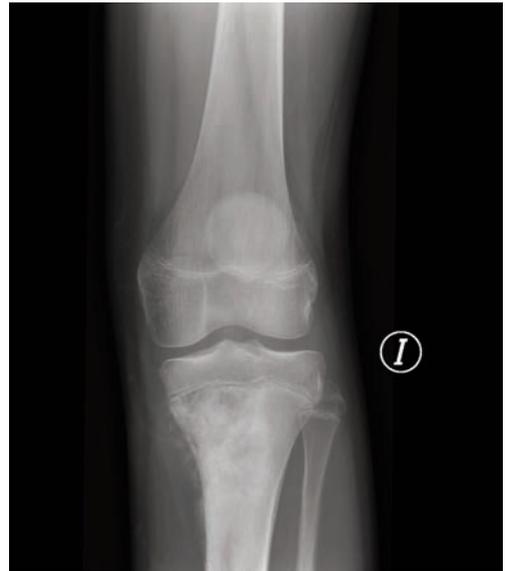
### Diagnóstico

Los síntomas que produce el osteosarcoma al inicio son extremadamente inespecíficos, y requieren de un alto índice de sospecha para poder hacer un adecuado diagnóstico y evitar exploraciones que puedan condicionar tanto el retraso del diagnóstico como el posterior inicio de tratamiento.

El síntoma más frecuente es el dolor, que suele ser intermitente al inicio, pasando a ser constante más adelante. Sospechamos un osteosarcoma en un adolescente, con dolor y limitación funcional progresiva en una articulación, de varias semanas o meses de evolución. Habitualmente se asocia aumento en el volumen de la extremidad afecta, aumento en la temperatura local y eritema.

Se ha detectado una relación entre el tiempo de evolución de los síntomas y el diagnóstico, concluyendo que a menor tiempo entre la instauración de los síntomas y el diagnóstico, más avanzada y más agresiva es la enfermedad, siendo más frecuente la afectación metastásica.

La radiografía simple en el osteosarcoma mostrará una lesión que destruye el hueso, con focos de esclerosis, destrucción de la cortical y reacción perióstica (*Fig. 1*).



*Figura 1. Osteosarcoma de tibia proximal. Se observa lesión osteolítica con márgenes esclerosos y destrucción de cortical, asociado a reacción perióstica y efecto de masa de partes blandas.*

La resonancia magnética (RM) permite una valoración detallada de la extensión tumoral dentro de la médula ósea y tejidos blandos y de la relación del mismo con otras estructuras como articulaciones y paquete vasculonervioso. Además, la RM, permite predecir la respuesta histológica al tratamiento quimioterápico prequirúrgico. Por todo esto, y porque la cirugía debe planificarse a partir de la imagen del diagnóstico, es imprescindible la realización de una RM con contraste intravenoso, que abarque la extremidad completa, en el momento del diagnóstico inicial y tras el tratamiento quimioterápico prequirúrgico, para así valorar la respuesta al tratamiento, ya que ésta, supone un importante factor pronóstico.

El estudio de extensión de la enfermedad deberá incluir también una tomografía computarizada del tórax (TC) y una gammagrafía ósea. La presencia de nódulos pulmonares sugestivos de metástasis al diagnóstico

[Fig. 2], o la presencia de lesiones en otros huesos compatibles con enfermedad a distancia, constituyen el principal factor pronóstico en osteosarcoma, siendo lo más importante la posibilidad de resección quirúrgica, y siempre favorable la afectación de un solo pulmón frente a las lesiones bilaterales. Aunque no todos los nódulos pulmonares son metástasis, es recomendable, en el caso de nódulos pequeños que suponen una duda diagnóstica, la realización de una biopsia al inicio, ya que el resultado de la misma tendrá importantes implicaciones pronósticas y sobre el manejo posterior de estos pacientes. Todas las lesiones sospechosas de metástasis deberán ser reseçadas. En una serie de 162 pacientes con lesiones pulmonares al diagnóstico que se sometieron a cirugía de resección de las mismas, alrededor de 25 % de los pacientes presentaron lesiones benignas en el momento de la cirugía. En otro estudio reciente, en el que se realizaron 123 toracotomías para resección de 283 lesiones identificadas por TC en 70 pacientes con osteosarcoma, se detectaron 234 metástasis, además de 31 lesiones adicionales de las cuales 14 eran también metástasis. Mientras la mayoría de las metástasis eran nódulos calcificados, hallazgos atípicos también fueron frecuentes. La mayoría de las lesiones eran mayores de 6 mm, pero algunas lesiones más pequeñas resultaron positivas para malignidad. Por lo tanto, dado que el TC de tórax tiene sus limitaciones, y la resección incompleta de metástasis tiene consecuencias graves, cualquier lesión pulmonar detectada por TC debería ser valorada con alto índice de sospecha, como si se tratara de una metástasis.

Una minoría de osteosarcomas se presentan con lesiones óseas sincrónicas. La gammagrafía ósea constituye la herramienta estándar en el estadiaje, pero desde hace pocos años, la RM de cuerpo entero con secuencias STIR (short time inversion recovery) se ha identificado como más sensible en la

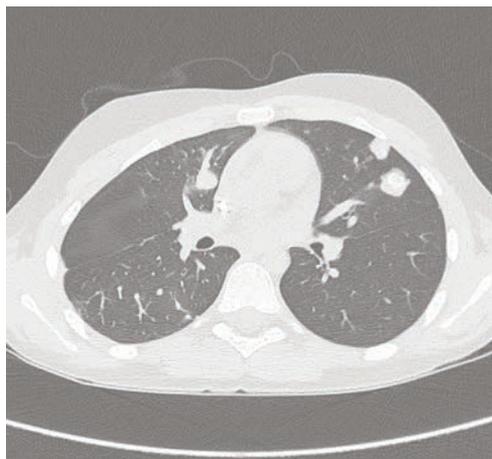


Figura 2. Metástasis pulmonares.

detección de metástasis óseas en niños con lesiones múltiples detectadas por gammagrafía. Observaciones similares se describieron con el PET/CT: en una serie de 39 osteosarcomas, cinco pacientes tenían metástasis óseas. El PET/CT detectó todos, y la gammagrafía ósea no detectó dos de ellos. Por otro lado, tres estudios de PET/CT resultaron ser falsos positivos por lo que las lesiones detectadas por RNM de cuerpo entero o PET/CT no presentes en la gammagrafía ósea, requerirían la confirmación diagnóstica histopatológica.

Se recomienda la realización de los estudios de imagen antes de realizar la biopsia de la lesión principal, en el caso de una elevada sospecha clínico-radiológica, para no artefactar los resultados tras la manipulación quirúrgica y/o tras la anestesia. La presencia de atelectasias pulmonares tras la anestesia nos llevará a dudas diagnósticas y a repetir pruebas innecesariamente. Además, una biopsia realizada de manera indebida o sin la información suficiente puede poner en peligro el procedimiento quirúrgico posterior y aumentar el riesgo de recaída local.

El diagnóstico definitivo de osteosarcoma lo dará la biopsia del tumor primario. La biopsia deberá ser realizada por un traumatólogo con experiencia en tumores, y, a ser posible, el

mismo que vaya a realizar la cirugía de resección posterior para no contaminar el campo ni producir siembras tumorales, y para poder planificar la resección del trayecto de la biopsia en el momento de la cirugía de control local. Tradicionalmente, las biopsias se realizaban mediante procedimientos abiertos, pero cada vez adquiere más popularidad la biopsia por punción con aguja gruesa. Este método ha demostrado ser un método muy eficaz y seguro, siempre y cuando se tomen adecuados cilindros de tejido tumoral, tanto en calidad como en número. Un estudio francés de 73 biopsias de osteosarcoma guiadas por punción, reportaron una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%, así como valores predictivos positivo y negativo de 100% y 99.9% respectivamente, siempre y cuando el espécimen fuera adecuado [8]. La biopsia por punción no parece ser tan adecuada para el osteosarcoma telangiectásico, ya que podría confundirse con un quiste óseo aneurismático [9].

### **Clasificación**

El osteosarcoma es un tumor maligno caracterizado por células mesenquimales atípicas formadoras de hueso y material osteoide aberrante.

La clasificación histológica de la OMS (Organización Mundial de la Salud) clasifica los osteosarcomas en centrales (medulares) y yuxtacorticales (periféricos) [10].

Dentro de los centrales, el osteosarcoma convencional es el más frecuente, y está caracterizado por tener áreas de necrosis y tejido osteoide o cartilaginoso maligno. Este grupo se subdivide a su vez en osteoblástico, condroblástico o fibroblástico, según su composición. El osteosarcoma telangiectásico puede confundirse con un quiste óseo aneurismático o un tumor de células gigantes, por lo que la orientación diagnóstica clínico-radiológica es muy importante, así como la toma de biopsia adecuada. El osteosarcoma de célula

pequeña es muy poco frecuente, y muy difícil de diferenciar otro tumor de célula pequeña y redonda, de aspecto primitivo o embrionario. El osteosarcoma periférico, a su vez se subdivide en osteosarcoma parostal, periostal o perióstico y yuxtacortical de alto grado. El osteosarcoma parostal es el más benigno. Se define como una lesión que surge del hueso, con aspecto bien definido por imagen, y con características histológicas de bajo grado. Aparece con más frecuencia en el adulto joven, entre 20 y 30 años, y su localización más habitual es fémur distal. Es una lesión que no tiene capacidad de metastatizar ni de invadir la medular del hueso, y cuyo tratamiento es la cirugía de resección completa. El osteosarcoma yuxtacortical de alto grado se comporta de manera similar al osteosarcoma convencional, y deberá tratarse con la misma intensidad de tratamiento. En cuanto al osteosarcoma perióstico o periostal, su manejo es más controvertido, pudiendo plantearse un tratamiento más conservador en función del grado histológico. La resección amplia es esencial, y la decisión de administrar quimioterapia o no dependerá de la presencia de zonas de alto grado en la muestra principalmente.

### **Tratamiento**

El diagnóstico rápido y preciso, tratamiento quimioterápico y quirúrgico adecuado y seguimiento a corto, medio y largo plazo son aspectos esenciales para maximizar las posibilidades de curación en esta enfermedad potencialmente mortal.

Los avances en el tratamiento del osteosarcoma, han llevado a esta enfermedad de una situación con un desenlace fatal en la mayoría de los casos, a una enfermedad potencialmente curable, con una supervivencia de cerca de la tercera parte de los pacientes. A pesar de esto, un gran número de pacientes desarrollarán enfermedad metastásica letal o graves secuelas secundarias al tratamiento, que ten-

drán un gran impacto en su calidad de vida [11]. Desafortunadamente, en los últimos 40 años, los avances en el tratamiento y mejora en el pronóstico han sido mínimos. Por este motivo, es necesario enfatizar la necesidad de continuar investigando, diseñando ensayos clínicos y mejorando los tratamientos para esta enfermedad.

El tratamiento del osteosarcoma exige la combinación de quimioterapia sistémica y resección completa de toda la enfermedad detectable [6], [12].

Los pacientes con enfermedad localizada que se someten a cirugía y quimioterapia presentan una supervivencia global a 5 años de en torno a 65% [13]. En cambio, de los pacientes tratados con cirugía exclusivamente, el 80% desarrollará enfermedad metastásica [14].

La extirpación quirúrgica del tumor primario debe implicar la resección de márgenes de tejido sano adecuados. Este hecho influirá positivamente en el pronóstico y disminuirá el riesgo de recidiva local. Tras la cirugía de resección, es necesaria la posterior reconstrucción de la extremidad, siendo posibles la colocación de endoprótesis metálica, aloinjerto, injerto óseo autólogo vascularizado o la rotación plástica. Algunos factores que influirán en el tipo de reconstrucción a realizar serán la localización y el tamaño del tumor primario, la afectación del paquete vasculo-nervioso, la edad del paciente y potencial de crecimiento adicional, y las necesidades y deseos del paciente y su familia para funciones específicas.

Tras la cirugía de resección, es importante reiniciar el tratamiento sistémico cuanto antes sea posible. La demora para reiniciar el tratamiento quimioterápico tras la cirugía puede tener un impacto negativo. En un análisis retrospectivo se observó que el retraso en la reanudación de la quimioterapia mayor de 21 días se relacionaba con un aumento del riesgo de muerte [15].

La radioterapia se reservará para los pacientes en los que no es posible la cirugía, o si los márgenes quirúrgicos son inadecuados. En un análisis de 55 pacientes afectados de osteosarcoma irreseccable o parcialmente reseccado tratados con radioterapia con protones o radioterapia mixta, se observó una supervivencia global a los 5 años de 67%, administrando una dosis media de radioterapia de 68,4 Gy [16].

Se ha podido observar que el inicio del tratamiento con quimioterapia y posterior cirugía ofrece las mismas posibilidades de curación que la realización de una cirugía inicial y posterior administración de quimioterapia. No obstante, el tratamiento sistémico previo al control local, permite tratar la enfermedad micrometastásica desde el comienzo, tener información pronóstica tras conocer la respuesta al tratamiento y planificar la cirugía.

Desde la introducción de la quimioterapia, en los años 70, la supervivencia de los pacientes afectados de osteosarcoma mejoró dramáticamente, siendo los fármacos más ampliamente utilizados: cisplatino, adriamicina, metotrexate, ifosfamida y etopósido. Desde entonces, no se han conseguido avances significativos en la supervivencia, aunque cada vez más pacientes tienen acceso a la quimioterapia. Por este motivo, en 2001, se unieron cuatro grupos colaborativos, Children's Oncology Group (COG), Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH), European Osteosarcoma Intergroup (EOI) and Scandinavian Sarcoma Group (SSG) y crearon el grupo EURAMOS (European and American Osteosarcoma Studies). Propusieron el ensayo clínico con mayor número de pacientes reclutados con osteosarcoma hasta la fecha, y se randomizó a los pacientes en función de la respuesta histológica a la quimioterapia de inducción o pre-quirúrgica. Los pacientes con buena respuesta histológica al tratamiento de inducción se repartieron aleatoriamente a recibir quimioterapia MAP (metotrexate, adriamicina,

cisplatino) vs MAPifn (metotrexate, adriamicina, cisplatino e interferón), y los pacientes con mala respuesta recibieron quimioterapia MAP o MAPIE (metotrexate, adriamicina, cisplatino, ifosfamida y etopósido) Se reclutaron un total de 2260 pacientes, y el ensayo concluyó sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mejora en la supervivencia, en las ramas experimentales respecto a la estándar [17-19].

Por otro lado, el grupo colaborativo COG, llevó a cabo un ensayo aleatorizado prospectivo con pacientes recién diagnosticados de osteosarcoma localizado, y asignó a la mitad de los pacientes a recibir ifosfamida además del tratamiento estándar con metotrexate en altas dosis, adriamicina y cisplatino. Además, la mitad de los pacientes se asignaron a recibir muramil tripéptido fosfatidiletanolamina (L-MTP) después de la cirugía de resección. Se observó que la adición de ifosfamida no mejora el pronóstico de los pacientes, y que la adición de L-MTP mejora la supervivencia global en hasta 8%. L-MTP es un componente de la pared celular del bacilo Callmette-Guerin que permite activar la inmunidad del huésped para conseguir un efecto tumoricida contra osteosarcoma [20].

Otros estudios en pacientes con osteosarcoma realizados en los últimos años incluyen el aumento de la dosis de adriamicina hasta 600 mg/m<sup>2</sup> (administrando dexrazoxane como profilaxis de miocardiopatía dilatada secundaria a antraciclínicos) sin ser tampoco capaz de demostrar una rama con mejores resultados [21]. En cuanto a la poli-quimioterapia a utilizar, en un estudio publicado en 2011, observaron que los pacientes se beneficiaban del uso de combinaciones de 3 fármacos respecto al uso de 2, pero que la adición de un cuarto fármaco no ofrecía beneficio [22].

### Recaída

Aproximadamente 30% de los pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico

sufrirán una recaída, generalmente antes de pasados dos años desde el diagnóstico.

Los principales factores de riesgo son la presencia de metástasis al diagnóstico, y la mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, medida como el porcentaje de necrosis (situándose el punto de corte en 90%) Otros factores que pueden afectar al pronóstico son el tamaño tumoral, la presencia de metástasis regionales óseas, o "skip metastasis", fractura patológica o edad al diagnóstico menor a 10 años.

Ante una recaída, tendrán mejor pronóstico aquellos pacientes que presentan una recaída tardía, o después de los dos años desde el diagnóstico, y los que presentan lesiones resecables. La indicación del tratamiento con quimioterapia en la recaída de osteosarcoma es controvertido [23]. Parece que puede aumentar la supervivencia libre de progresión, pero no tener tanto efecto sobre la supervivencia global.

Así el tratamiento principal de la recaída es la resección completa de todas las lesiones [23, 24]. Si la cirugía no es posible o si a pesar de la cirugía se decide combinar el tratamiento de la recaída con quimioterapia, las combinaciones de quimioterapia más utilizadas son: ifosfamida en altas dosis con o sin etopósido, gemcitabina y docetaxel, ciclofosfamida y etopósido [25]. Especialmente si la enfermedad macroscópica no es resecable, se debe considerarse la posibilidad de enrolar al paciente en un ensayo clínico.

Para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas, debe tenerse en cuenta el 153 Sm-EDTMP, que actuará sobre todas las lesiones óseas positivas en la gammagrafía ósea. La principal toxicidad de este tratamiento es la hipocalcemia y la mielosupresión, por lo que el paciente requerirá rescate con progenitores hematopoyéticos si se utilizan dosis altas (>3mCi/Kg)[26].

Los inhibidores de tirosin kinasa (TKI), han demostrado su eficacia en osteosarcoma,

tanto en combinación como agente único. Pazopanib (TKI anti VEGF 1, 2, 3 y PDGF), ha obtenido respuestas objetivas en casos aislados de osteosarcoma metastásico [27]. Existe un ensayo clínico para pacientes con osteosarcoma refractario o en recaída cuyos datos no han sido publicados. Otro TKI, Sorafenib (anti PDGFR, VEGFR, ERK1/2), en combinación con un inhibidor de mTOR, everolimus, ha demostrado actividad en pacientes afectados de osteosarcoma inoperable en progresión [28].

## SARCOMA DE EWING

### Introducción

El sarcoma de Ewing (SE) es el segundo tumor maligno óseo en la infancia y la adolescencia, y supone un 3% de todos los diagnósticos de cáncer en los niños. Estudios en los que se utilizan marcadores inmunohistoquímicos, citogenéticos, genético-moleculares y cultivos tisulares parecen indicar que deriva de células madre mesenquimales primitivas [29, 30]. Puede aparecer en hueso y en tejidos blandos. El sarcoma de Ewing (o tumores de la familia del sarcoma de Ewing) también ha sido llamado tumor de Askin (localizado en pared torácica) [Fig. 3], sarcoma de Ewing extraóseo o tumor neuroectodérmico primitivo, según su localización. Todos ellos comparten una translocación que afecta al gen de EWS en el cromosoma 22. La más frecuente es la translocación EWS-FLI1, t(11;22) detectable en hasta 90% de los casos [31]. Tiene una incidencia en todas las edades de un caso por millón de habitantes, y de 9-10 casos por millón de jóvenes de edades comprendidas entre 10 y 19 años.

Existen casos de SE descritos en lactantes y niños muy pequeños, pero más de 50% de los pacientes son adolescentes, presentando discreta predilección por los varones (59% varones, 41% mujeres) [32]. Es prácticamente inexistente en las personas de origen afro-

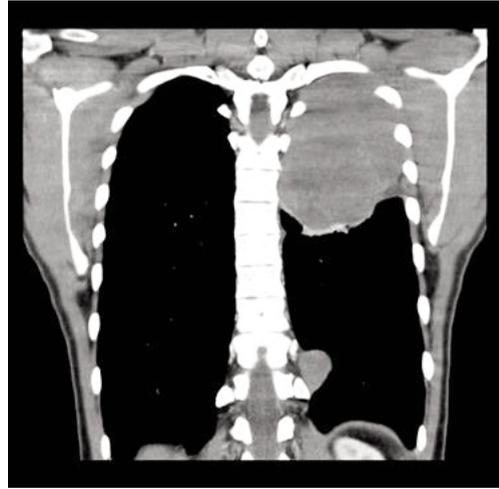


Figura 3. Sarcoma de Ewing en pared costal e implante subpleural.

americano, afectando en 95% de los casos a la raza caucásica [33].

### Presentación clínica y diagnóstico

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son el dolor y la pérdida de función de la extremidad afectada. Si la lesión es muy grande o si está diseminada, puede haber sintomatología sistémica acompañante, como fiebre o pérdida de peso.

La localización más frecuente es extremidades inferiores (meta-diáfisis de huesos largos) y pelvis, siguiéndole en frecuencia la pared torácica, extremidades superiores, columna vertebral, pie, mano y cráneo. Los tumores localizados en la pelvis pueden presentarse con clínica de afectación de raíz nerviosa o compresión del cono medular [Fig. 4].

Habitualmente la media de intervalo de tiempo desde que aparecen los síntomas hasta el diagnóstico suele ser de dos a cinco meses. Tiempos más prolongados se relacionan con edad más avanzada y localización pélvica, pero no con supervivencia ni presencia de metástasis [34].

El diagnóstico se realizará mediante el estudio anatomopatológico. El tipo de aborda-



*Figura 4. Sarcoma de Ewing que engloba e infiltra a los cuerpos vertebrales S3, S4, S5 y coxis.*

je para la realización de la biopsia, puede ser abierta o por punción. En los últimos años, al igual que en el osteosarcoma, la biopsia por punción con aguja gruesa se está utilizando más, ya que se trata de un procedimiento menos invasivo que la biopsia abierta y, en general seguro, siempre que sea realizado por manos expertas y en comunicación con el servicio de anatomía patológica para confirmar la viabilidad de las muestras.

El estudio molecular confirma el diagnóstico mediante la detección de la translocación que compromete el gen *EWSR1* en la banda q12 del cromosoma 22 con un oncogen recíproco similar que puede ser *FLI1*, en la mayoría de los casos, en el cromosoma 11, u otros, como *ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *FEV* [35, 36].

A nivel citológico, el SE pertenece a la familia de neoplasias que se conocen como tumores de célula pequeña, redonda y azul. Las células del SE contienen núcleos redondos u ovalados, con cromatina fina y dispersa, sin nucléolos. La positividad para CD99, producto del gen *MIC2*, mediante inmunohistoquímica, es otra característica de este tipo de tumor, aunque no exclusiva, al presentarse también

en otros tumores como el linfoma linfoblástico, timoma o sarcoma sinovial.

Los pacientes con una alta sospecha de sarcoma de Ewing, deberán someterse a los siguientes estudios de extensión: RM o TC de toda la extremidad, TC torácico, PET-TC o gammagrafía ósea y biopsia y aspiración de médula ósea (bilateral). La RM y el TC torácico, idealmente deberán ser realizados antes de la biopsia, para no alterar la imagen por la anestesia (atelectasias pulmonares), y para planificar la biopsia en función de la posible cirugía de control local que se realizará tras completar la quimioterapia de inducción. El tratamiento local del sarcoma de Ewing (cirugía y/o radioterapia) deberá siempre tener en cuenta el trayecto de la biopsia realizada para obtener el diagnóstico, ya que de lo contrario existe un riesgo elevado de recidiva local por siembra de células malignas durante la biopsia. El TC torácico deberá incluir ambos campos pulmonares completos, deberá realizarse en inspiración profunda y de alta resolución. En general, se considerará metástasis pulmonar a la presencia de un único nódulo pulmonar mayor de 1 cm de diámetro, o varios nódulos mayores de 0,5 cm. Un nódulo solitario de 0,5 cm a 1 cm o múltiples nódulos de 0,3 a 0,5 cm son cuestionables para enfermedad metastásica, y es recomendable la realización de una biopsia.

La RM, ofrece imágenes de mejor definición que el TC, permitiendo la valoración del tumor primario con mayor precisión. Permite delimitar los márgenes y la extensión, informa sobre las características del tumor, como celularidad o vascularización, y nos informa de su relación con otras estructuras como vasos, tejido nervioso o articulaciones. Deberá incluir la extremidad completa, y realizarse con contraste intravenoso. Las secuencias STIR nos permiten también valorar la respuesta al tratamiento.

El estudio de extensión debe incluir una gammagrafía ósea, para descartar enferme-

dad ósea a distancia. Es una prueba de alta especificidad, pero menor sensibilidad que el PET o la RNM.

El PET/TC podría substituir a la gammagrafía ósea, sobretudo en el caso de lesiones lítica, no esclerosas, en el que la gammagrafía ósea puede mostrarse superior.

El PET/TC, además nos informa sobre la invasión de médula ósea, cuestionándose en la actualidad la necesidad de realizar aspirados y biopsia de médula en aquellos pacientes con enfermedad localizada y PET no sugestivo de infiltración medular [37].

Además de los estudios de extensión, antes de iniciar el tratamiento quimioterápico deberá siempre realizarse una ecocardiografía basal y una analítica completa con hemograma, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática y renal.

### Tratamiento

En la era prequimioterapia, cuando los pacientes con sarcoma de Ewing eran tratados exclusivamente con cirugía o radioterapia, menos de 10% de ellos sobrevivían. Los pacientes fallecían con enfermedad metastásica. Actualmente, aplicando la combinación de tratamiento sistémico con quimioterapia, y tratamiento local con cirugía y/o radioterapia, se consigue una tasa de supervivencia global superior a 60%.

No existe un protocolo único de tratamiento, pero los fármacos quimioterápicos más utilizados no se han modificado en los últimos años, e incluyen adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, ifosfamida y etopósido.

Intergroup Ewing Sarcoma Study INT-0091 (CCG 7881, POG 8850) demostró que el régimen que alternaba ciclos de vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida con ifosfamida y etopósido ofrecía mejores resultados que vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida sola. La doxorubicina se substituía por Actinomicina D una vez la dosis acumulada de doxorubicina llegaba a 375 mg/m<sup>2</sup>. De los 398 pacientes con

enfermedad localizada que fueron tratados, la media de supervivencia libre de eventos en el grupo intervención fue 69%, comparado con el grupo control, que fue 54% [38]. Tras la publicación de estos datos, el tratamiento estándar para sarcoma de Ewing en Norteamérica pasó a ser la combinación de los 5 fármacos.

Posteriormente, el estudio AEWS0331 del grupo Children's Oncology Group (COG), demostró que comprimir los intervalos entre ciclos (cada 2 semanas en lugar de cada 3) permitía mejorar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (76 vs 65% y 91 vs 85% respectivamente), sin aparente aumento en la toxicidad [39].

El grupo Europeo Euro-Ewing 99, potencia el efecto de la ifosfamida en la inducción, utilizando ciclos de 4 drogas o ciclos VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido), y posteriormente randomiza los pacientes en función del riesgo: pacientes con enfermedad localizada y buenos respondedores tras VIDE, se randomizan a tratamiento de continuación con VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida) o VAI (vincristina, actinomicina D, ifosfamida), y pacientes con tumores grandes o malos respondedores tras VIDE se randomizan a VAI vs altas dosis de quimioterapia con busulfan y melfalan. Resultados preliminares descartan claro beneficio en los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia. El grupo de Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) utiliza el protocolo P6, propuesto inicialmente en 1986, basado en un régimen de mayor intensidad pero menor duración, potenciando la dosis de ciclofosfamida (4200 mg/m<sup>2</sup> por ciclo) [40]. En este sentido, el grupo Geis (grupo español de investigación en sarcomas) desarrolló un protocolo similar a P6, al que añade una ventana con gemcitabina docetaxel, y un mantenimiento a los pacientes de alto riesgo que previamente han demostrado respuesta a la fase de ventana [41].

Otra estrategia que está en estudio en la actualidad es la introducción de nuevos agentes activos como topotecan (COG), irinotecan o temozolamida (MSKCC) tras observarse respuestas objetivas en varios ensayos en pacientes en situación de enfermedad metastásica o en recaída [42, 43].

Los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico (especialmente fuera del pulmón) tienen un pronóstico muy comprometido. Se han llevado a cabo varios estudios aumentando las dosis de quimioterapia o incluso administrando quimioterapia de altas dosis y rescate con progenitores hematopoyéticos sin obtenerse mejores resultados comparado con la terapia convencional [44].

El tratamiento local dependerá de varios factores: tamaño tumoral, localización, edad del paciente, respuesta al tratamiento de inducción y preferencia del propio paciente y su familia, siendo alternativas la cirugía, radioterapia o combinación de ambas. Las guías para definir reseccabilidad o márgenes adecuados no están bien definidas. La resección quirúrgica debe permitir por un lado la erradicación del tumor, pero por otro, debe conservar la máxima funcionalidad. En general, para conseguir la erradicación del tumor, es necesaria la resección tumoral en bloque, rodeada de tejido sano. Si el tejido de alrededor es periostio, septo intermuscular o fascia, se considera una buena barrera anatómica y los márgenes requeridos son pequeños. En el caso de que exista grasa, mismo grupo muscular o médula ósea, como mínimo requiere un margen de 5 mm de tejido sano alrededor. El tratamiento con radioterapia, se puede aplicar tanto antes de la cirugía, como después, aunque parece que la radioterapia administrada antes de la cirugía ofrece ventajas en cuanto a tasa de control local, supervivencia y toxicidad (menor dosis y campo de radioterapia), a pesar de estar asociada a mayor número de complicaciones de la herida quirúrgica [45]. Aunque los datos son difíciles de analizar por

la diversidad de cada caso, y pueden tener un sesgo de selección, la cirugía de resección parcial con la finalidad de citorreducción para consolidación posterior con radioterapia, es una técnica poco recomendable, pudiendo ser en este caso más recomendado la radioterapia de entrada [46, 47].

### **Recaída**

Desafortunadamente, entre 30 y 40% de los pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico sufrirán una recaída, y en la mayoría de los casos sucederá en los primeros dos años desde el diagnóstico. Estos pacientes tienen una supervivencia documentada a 5 años de alrededor de 10%, independientemente de los tratamientos administrados [48]. Los principales factores de riesgo de muerte ante una situación de recaída son: recaída en los primeros dos años desde el diagnóstico, recaída local y metastásica y LDH elevada al diagnóstico. Algunas de las combinaciones de fármacos publicadas en la literatura que ofrecen control habitualmente temporal de la enfermedad son gemcitabina/docetaxel, irinotecan/temozolamida o irinotecan/trabectedina, entre otras. Con el objetivo de mejorar estos resultados, los pacientes que sufren una recaída de SE deberían beneficiarse de la participación en estudios colaborativos en los que se investiguen nuevas alternativas terapéuticas [49].

En los últimos años, la literatura sobre SE ha estado dominada por reportes de intentos de modular el receptor IGF-1 (insulin growth factor receptor), sin haber podido demostrar hasta la fecha su eficacia en el ámbito de un ensayo clínico. Otras estrategias novedosas en investigación incluyen inhibidores de tirosin kinasa, mTOR (mammalian target of rapamycin) o PARP (poly-ADP ribose polymerase) [50].

**BIBIOGRAFÍA****(3)Uncategorized References**

1. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531-43.
2. Peris Bonet R PRE, Muñoz López A. Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Sayas Sánchez N, Valero Poveda S. *Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2015. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)*. Valencia: Universitat de València, 2016 *Registro Español de Tumores Infantiles*. 2016.
3. Worch J, Matthay KK, Neuhaus J, Goldsby R, DuBois SG. Osteosarcoma in children 5 years of age or younger at initial diagnosis. *Pediatric blood & cancer*. 2010;55(2):285-9.
4. Calvert GT, Randall RL, Jones KB, Cannon-Albright L, Lessnick S, Schiffman JD. At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. *Sarcoma*. 2012; 2012:152382.
5. Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma*. 2011;2011:548151.
6. Aljbran AH, Griffin A, Pintilie M, Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(6): 1136-41.
7. Boon E, van der Graaf WT, Gelderblom H, Tesselaar ME, van Es RJ, Oosting SF, et al. Impact of chemotherapy on the outcome of osteosarcoma of the head and neck in adults. *Head & neck*. 2017;39(1):140-6.
8. Taupin T, Decouvelaere AV, Vaz G, Thiesse P. Accuracy of core needle biopsy for the diagnosis of osteosarcoma: A retrospective analysis of 73 patients. *Diagnostic and interventional imaging*. 2016;97(3):327-31.
9. Gao ZH, Yin JQ, Liu DW, Meng QF, Li JP. Preoperative easily misdiagnosed telangiectatic osteosarcoma: clinical-radiologic-pathologic correlations. *Cancer Imaging*. 2013;13(4):520-6.
10. Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1995;75(5):1208-14.
11. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Carrle D, Friedel G, Helmke K, et al. Second and Subsequent Recurrences of Osteosarcoma: Presentation, Treatment, and Outcomes of 249 Consecutive Cooperative Osteosarcoma Study Group Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(4):557-65.
12. Bacci G, Rocca M, Salone M, Balladelli A, Ferrari S, Palmerini E, et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol*. 2008; 98(6):415-20.
13. Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, Kager L. Advances in the management of osteosarcoma. *F1000Res*. 2016;5:2767.
14. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, Nelson SD, Eckardt JJ, Eilber FC, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012;118(23):5888-93.
15. Imran H, Enders F, Krailo M, Sim F, Okuno S, Hawkins D, et al. Effect of time to resumption of chemotherapy after definitive surgery on prognosis for non-metastatic osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(3):604-12.
16. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, et al. Proton-based radiotherapy for unresecta-

- ble or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer*. 2011;117(19):4522-30.
17. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2016;17(10):1396-408.
  18. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(20):2279-87.
  19. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(2):407-14.
  20. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):633-8.
  21. Schwartz CL, Wexler LH, Krailo MD, Teot LA, Devidas M, Steinherz LJ, et al. Intensified Chemotherapy With Dexrazoxane Cardioprotection in Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):54-61.
  22. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiou AH, Hogendoorn PC, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *European journal of cancer*. 2011;47(16):2431-45.
  23. Vijayamurugan N, Bakhshi S. Review of management issues in relapsed osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(2):151-61.
  24. Loh AH, Navid F, Wang C, Bahrami A, Wu J, Neel MD, et al. Management of local recurrence of pediatric osteosarcoma following limb-sparing surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1948-55.
  25. Ducoulombier A, Cousin S, Kotecki N, Penel N. Gemcitabine-based chemotherapy in sarcomas: A systematic review of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:73-80.
  26. Anderson P. Samarium for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(11):1475-86.
  27. Safwat A, Boysen A, Lucke A, Rossen P. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1451-4.
  28. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, D'Ambrosio L, Bertulli R, Asafei SD, et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *The lancet oncology*. 2015;16(1):98-107.
  29. Suva ML, Riggi N, Stehle JC, Baumer K, Tercier S, Joseph JM, et al. Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer research*. 2009;69(5):1776-81.
  30. Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A, Delorme B, Charbord P, Delattre O. Mesenchymal stem

- cell features of Ewing tumors. *Cancer cell*. 2007;11(5):421-9.
31. 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. *The New England journal of medicine*. 1994;331(5):294-9.
  32. van den Berg H, Dirksen U, Ranft A, Jurgens H. Ewing tumors in infants. *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(4):761-4.
  33. Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer*. 2009;115(15):3526-36.
  34. Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1935-40.
  35. Hattinger CM, Rumpler S, Strehl S, Ambros IM, Zoubek A, Potschger U, et al. Prognostic impact of deletions at 1p36 and numerical aberrations in Ewing tumors. *Genes, chromosomes & cancer*. 1999;24(3):243-54.
  36. Roberts P, Burchill SA, Brownhill S, Cullinane CJ, Johnston C, Griffiths MJ, et al. Ploidy and karyotype complexity are powerful prognostic indicators in the Ewing's sarcoma family of tumors: a study by the United Kingdom Cancer Cytogenetics and the Children's Cancer and Leukaemia Group. *Genes, chromosomes & cancer*. 2008;47(3):207-20.
  37. Kopp LM, Hu C, Roza B, White-Collins A, Huh WW, Yarborough A, et al. Utility of bone marrow aspiration and biopsy in initial staging of Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(1):12-5.
  38. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *The New England journal of medicine*. 2003;348(8):694-701.
  39. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4148-54.
  40. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, Laverdiere C, Healey JH, LaQuaglia MP, et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(18):3423-30.
  41. Mora J, Castaneda A, Perez-Jaume S, Lopez-Pousa A, Maradiegue E, Valverde C, et al. GEIS-21: a multicentric phase II study of intensive chemotherapy including gemcitabine and docetaxel for the treatment of Ewing sarcoma of children and adults: a report from the Spanish sarcoma group (GEIS). *Br J Cancer*. 2017;117(6):767-74.
  42. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(2):132-9.
  43. Wagner LM. Fifteen years of irinotecan therapy for pediatric sarcoma: where to next? *Clin Sarcoma Res*. 2015;5:20.

44. Loschi S, Dufour C, Oberlin O, Goma G, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Tandem high-dose chemotherapy strategy as first-line treatment of primary disseminated multifocal Ewing sarcomas in children, adolescents and young adults. Bone marrow transplantation. 2015;50(8):1083-8.
45. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235-41.
46. Bacci G, Longhi A, Briccoli A, Bertoni F, Versari M, Picci P. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):766-72.
47. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3838-43.
48. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bolling T, Vieth V, Bielack S, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(4):549-53.
49. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(27):3036-46.
50. Owens C, Abbott LS, Gupta AA. Optimal management of Ewing sarcoma family of tumors: recent developments in systemic therapy. *Paediatr Drugs*. 2013;15(6):473-92.



*Mariona Suñol Capella*  
*Carmen de Torres Gómez Pallete*

## TUMORES FORMADORES DE CARTÍLAGO

### Condrosarcoma

Los **condrosarcomas** son el segundo tumor maligno más frecuente del hueso, con una incidencia estimada de 1 en 200.000 [Whelan et al. 2012]. Los pacientes suelen ser mayores de 50 años y mayoritariamente varones. Existen dos subtipos: Los condrosarcomas centrales y los periféricos. Más del 80% son centrales, es decir, se originan en la cavidad medular de los huesos largos, mientras que los periféricos se desarrollan en la superficie de los mismos. Clínicamente, los condrosarcomas de bajo grado no suelen invadir otros órganos o tejidos, por lo que pueden ser tratados exclusivamente con resección local. En cambio, los condrosarcomas de alto grado metastatizan con frecuencia, son altamente resistentes a la quimioterapia convencional y la radioterapia, y, consecuentemente, presentan una alta tasa de mortalidad. Por ello, se han llevado a cabo distintos tipos de análisis con el fin de identificar dianas terapéuticas que permitan desarrollar nuevos tratamientos.

Los condrosarcomas se suelen originar en la cavidad medular ósea y menos frecuentemente en la superficie ósea. Macroscópicamente el condrosarcoma es un tumor lobulado, de matriz cartilaginosa de coloración azul-grisácea y consistencia elástica con áreas mixoides. Los lóbulos están separados por bandas fibrosas y puede tener focos de calcificación. Los condrocitos muestran atipia citológica, con núcleo hiper cromático y frecuentemente se observa binucleación. Se acompaña de cambios mixoides, figuras de mitosis y zonas de necrosis.

Los condrosarcomas se clasifican en tres grados de malignidad basándose en la celularidad, el tamaño nuclear de los condrocitos, la hiper cromasia, y las mitosis:

- Grado I: tumor cartilaginoso atípico: tumores moderadamente celulares (más celulares que un encondroma) con núcleos ligeramente mayores, hiper cromáticos, uniformes.
- Grado II: tumores lobulados más celulares, con condensación celular en la periferia de los lóbulos con mayor atipia nuclear, hiper cromasia y tamaño nuclear y puede tener núcleos dobles. Pueden tener mitosis.
- Grado III: tumores más celulares y pleomórficos, con núcleos agrandados e hiper cromáticos. Se hacen más fusiformes en la periferia de los lóbulos. Presentan múltiples figuras de mitosis.

Debido a que existe una gran variabilidad interobservador en el diagnóstico de los tumores óseos, es de vital importancia la valoración de los estudios radiológicos para dar un diagnóstico definitivo [Eefting et al. 2009].

Inmunohistoquímica: Un 20% de condrosarcomas pueden tener mutaciones de IDH1 que se pueden identificar mediante inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo IDH1 R132H [Amary et al. 2011].

Los tumores benignos del cartílago (**encondroma y osteocondroma**) pueden progresar hacia condrosarcoma [Bovee et al. 2010].

Los encondromas son tumores lobulados localizados en la cavidad medular, que miden entre milímetros y menos de 5 cm. Están constituidos por lóbulos de cartílago hialino, formado por células de núcleo pequeño de cromatina densa y pequeño nucléolo. No muestran signos de atipia citológica. Pueden presentar calcificaciones y osificación endocondral.

Los osteocondromas son tumores que pueden ser sesiles o pediculados. Histológicamente muestran tres capas, la más externa de tejido fibroso, la capa media de cartílago que no debe ser superior a tres milímetros y la más interna de hueso.

Los dos tipos de tumores pueden presentarse como lesiones únicas o múltiples. Los encondromas múltiples se dan en el contexto de la enfermedad de Ollier y la de Maffucci (estos asociados a tumores vasculares), con un porcentaje de malignización que alcanza el 35% y el 50% respectivamente [Bovee 2010]. Los osteocondromas también pueden presentarse como lesiones solitarias o múltiples, pudiendo tratarse en este último caso de una enfermedad hereditaria o esporádica. La osteocondromatosis (antes llamada exostosis múltiple), en la cual los pacientes desarrollan osteocondromas múltiples, se debe a variantes patogénicas en los genes *exostosisina 1 y 2* (*EXT1* y *EXT2*). Estas se han asociado a la osteocondromatosis hereditaria y esporádica, y también se han descrito en condrosarcoma [Hecht et al. 1997; Wuyts et al. 1998]. *EXT1* y *EXT2* regulan el procesamiento de heparan sulfato, y su alteración causa una difusión anormal de los ligandos de *hedgehog* [Koziel et al. 2004]. Las vías de señalización *Indian hedgehog* (IHH) y *parathyroid hormone-like hormone* (PTHLH) se regulan mutuamente para mantener inhibida la diferenciación de los condrocitos mientras se hallan en periodo de proliferación. En consonancia con ello, las mutaciones del receptor de PTHLH (*PTH1R*) en encondroma impiden la correcta señalización entre IHH y PTHLH, lo que resulta en una activación constitutiva de la señalización de *hedgehog* [Hopyan et al. 2002]. De acuerdo con este mecanismo, los ratones transgénicos que expresan *Gli2* en los condrocitos, un efector de la señalización *hedgehog*, desarrollan lesiones cartilaginosas similares a los encondromas humanos [Hopyan et al. 2002].

Además de las alteraciones de la señalización de *hedgehog*, otras aberraciones descritas en condrosarcomas incluyen las que afectan a TP53/MDM2 [Wadayama et al. 1993], AKT1 [Schrage et al. 2009], y p16/pRB [Asp et al. 2001]. Recientemente, se han descrito asimismo mutaciones somáticas frecuentes de isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (*IDH1* e *IDH2*) tanto en encondroma como en condrosarcoma central [Amary et al. 2011], y mutaciones de estos genes en forma de mosaicismos en encondromatosis múltiple [Amary et al. 2011; Pansuriya et al. 2011]. Estas observaciones apoyarían la hipótesis de que los tumores osteocartilaginosos benignos y el condrosarcoma forman parte de un mismo espectro de lesiones. Sin embargo, los eventos moleculares y los factores etiológicos de riesgo que subyacen a la transformación y el desarrollo de los condrosarcomas permanecen sin esclarecer en su mayoría.

Con el fin de profundizar en el conocimiento de dichos mecanismos y de identificar dianas terapéuticas, se han llevado a cabo análisis mediante secuenciación del genoma completo en los condrosarcomas. Estos análisis han mostrado que las mutaciones somáticas de estas neoplasias son una consecuencia de la exposición a carcinógenos ambientales y de la alteración en los mecanismos de reparación del DNA. Las aberraciones halladas incluyen mutaciones de *IDH1* y de *COL2A1*, así como alteraciones epigenéticas en forma de hipermetilación de promotores. Otros eventos menos frecuentes son las mutaciones de *YEATS2*, asociadas a progresión [Pansuriya et al. 2011; Tarpey et al. 2013]. En estos análisis no se identificó un gen de fusión específico y recurrente de los condrosarcomas. Sin embargo, Totoki y colaboradores describieron la expresión del gen de fusión *FN1-ACVR2A*, tanto en condrosarcoma como en osteocondromatosis, así como mutaciones recurrentes de *ACVR2* [Totoki et al. 2014], lo que podría resultar en nuevas aproximaciones terapéuticas

dirigidas ya que existen inhibidores de este tipo de receptores. Otras posibles dianas terapéuticas incluirían los inhibidores de *IHH*, *PTH LH*, *IGF* y *PDGFRB*, entre otros [revisado en Bovee et al. 2010].

## Referencias

1. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 8;JCO2017751743. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1743.
2. Bovée JV, Hogendoorn PC, Wunder JS, Alman BA. Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2010 Jul;10(7):481-8. doi: 10.1038/nrc2869.
3. Hecht JT, Hogue D, Wang Y, Blanton SH, Wagner M, Strong LC, Raskind W, Hansen MF, Wells D. Hereditary multiple exostoses (EXT): mutational studies of familial EXT1 cases and EXT-associated malignancies. *Am J Hum Genet*. 1997 Jan;60(1):80-6.
4. Wuyts W, Van Hul W, De Boule K, Hendrickx J, Bakker E, Vanhoenacker F, Mollica F, Lüdecke HJ, Sayli BS, Pazzaglia UE, Mortier G, Hamel B, Conrad EU, Matsushita M, Raskind WH, Willems PJ. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet*. 1998 Feb; 62(2):346-54.
5. Koziel L, Kunath M, Kelly OG, Vortkamp A. Ext1-dependent heparan sulfate regulates the range of Lhh signaling during endochondral ossification. *Dev Cell*. 2004 Jun;6(6):801-13.
6. Hopyan S, Gokgoz N, Poon R, Gensure RC, Yu C, Cole WG, Bell RS, Jüppner H, Andrulis IL, Wunder JS, Alman BA. A mutant PTH/PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nat Genet*. 2002 Mar;30(3):306-10. Epub 2002 Feb 19.
7. Wadayama B, Toguchida J, Yamaguchi T, Sasaki MS, Yamamuro T. p53 expression and its relationship to DNA alterations in bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer*. 1993 Dec;68(6):1134-9.
8. Schrage YM, Braire-de Bruijn IH, de Miranda NF, van Oosterwijk J, Taminiu AH, van Wezel T, Hogendoorn PC, Bovée JV. Kinome profiling of chondrosarcoma reveals SRC-pathway activity and dasatinib as option for treatment. *Cancer Res*. 2009 Aug 1;69(15):6216-22. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4801.
9. Asp J, Inerot S, Block JA, Lindahl A. Alterations in the regulatory pathway involving p16, pRb and cdk4 in human chondrosarcoma. *J Orthop Res*. 2001 Jan;19(1):149-54.
10. Amary MF, Bacsı K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, Pollock R, O'Donnell P, Grigoriadis A, Diss T, Eskandarpour M, Presneau N, Hogendoorn PC, Futreal A, Tirabosco R, Flanagan AM. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol*. 2011 Jul;224(3): 334-43. doi: 10.1002/path.2913.
11. Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, van Ruler MA, Kuijjer ML, Oosting J, Cleton-Jansen AM, van Oosterwijk JG, Verbeke SL, Meijer D, van Wezel T, Nord KH, Sangiorgi L, Toker B, Liegl-Atzwanger B, San-Julian M, Sciot R, Limage N, Kindblom LG, Daugaard S, Godfraind C, Boon LM, Vikkula M, Kurek KC, Szu Hai K, French PJ, Bovée JV. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet*. 2011 Nov 6;43(12):1256-61. doi: 10.1038/ng.1004.
12. Tarpey PS, Behjati S, Cooke SL, Van Loo P, Wedge DC, Pillay N, Marshall J, O'Meara S, Davies H, Nik-Zainal S, Beare D, Butler A, Gamble J, Hardy C, Hinton J, Jia MM, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, Maddison M, Martin S, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Raine K, Teague JW, Tubio JM,

- Halai D, Tirabosco R, Amary F, Campbell PJ, Stratton MR, Flanagan AM, Futreal PA. Frequent mutation of the major cartilage collagen gene COL2A1 in chondrosarcoma. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):923-6. doi: 10.1038/ng.2668.
13. Totoki Y, Yoshida A, Hosoda F, Nakamura H, Hama N, Ogura K, Yoshida A, Fujiwara T, Arai Y, Toguchida J, Tsuda H, Miyano S, Kawai A, Shibata T. Unique mutation portraits and frequent COL2A1 gene alteration in chondrosarcoma. *Genome Res.* 2014 Sep;24(9):1411-20. doi: 10.1101/gr.160598.113.
14. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ, Le Cessie S, Taminiau AH, Bovée JV, Hogendoorn PC; EuroBoNeT consortium. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jan;33(1):50-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817eec2b.

### Condrosarcoma dediferenciado

Los condrosarcomas dediferenciados constituyen una enfermedad rara de mal pronóstico (Grimer RJ et al. 2007). Estos tumores presentan dos componentes un componente de condrosarcoma y un segundo componente sarcomatoso de alto grado no condroide, que puede ser de diferentes tipos de sarcoma (fibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma indiferenciado, etc) y que se suele localizar en la periferia, con una transición abrupta entre ambos componentes (Dahlin et al. 1971). Inmunoquímica en menos de un 20% de los casos se detecta la mutación de *IDH1* mediante el anticuerpo IDH1 R132H.

Se ha debatido si ambos componentes comparten o no una misma histogénesis. Dada la rareza de estas neoplasias, no existen muchos datos acerca de sus alteraciones genéticas. Uno de los pocos estudios disponibles durante un tiempo mostró el hallazgo

mediante inmunohistoquímica de un patrón alterado de expresión de TP53, potencialmente indicativo de mutaciones en este gen (Simms et al. 1995). Más recientemente, se han realizado análisis de secuenciación masiva que han corroborado la presencia de mutaciones del gen *TP53* en estos tumores. Más aún, este abordaje identificó la co-existencia de dichas mutaciones con la delección de *PTEN*, hallándose ambas alteraciones en los dos componentes celulares de estos condrosarcomas (Gao et al. 2016). Este dato sería consistente con la hipótesis de que ambos componentes tumorales se originan de una célula precursora común, en contra de lo que sugerían datos más antiguos y menos completos (Bovee et al. 1999). De todos modos, será necesario ampliar el conocimiento de las alteraciones genéticas y epigenéticas de este tipo de sarcomas para poder comprobar esta hipótesis.

### Referencias

1. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *European Journal of Cancer.* 2007; 43(14):2060–2065.
2. Simms WW, Ordóñez NG, Johnston D, Ayala AG, Czerniak B. p53 expression in dedifferentiated chondrosarcoma. *Cancer.* 1995 Jul 15;76(2):223-7.
3. Gao L, Hong X, Guo X, Cao D, Gao X, DeLaney TF, Gong X, Chen R, Ni J, Yao Y, Wang R, Chen X, Tian P, Xing B. Targeted next-generation sequencing of dedifferentiated chondrosarcoma in the skull base reveals combined TP53 and PTEN mutations with increased proliferation index, an implication for pathogenesis. *Oncotarget.* 2016 Jul 12;7(28):43557-43569. doi: 10.18632/oncotarget.9618.
4. Bovée JVMG, Cleton-Jansen AM, Rosenberg C, Taminiau AHM, Cornelisse CJ, Hogendoorn PCW. Molecular genetic characterization of

both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implications for its histogenesis. *Journal of Pathology*. 1999; 189(4):454–462.

5. Dahlin DC, Beabout JW. Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. *Cancer*. 1971 Aug;28(2):461-6.

### Condrosarcoma mesenquimal

Los condrosarcomas mesenquimales también son una enfermedad rara de mal pronóstico y constituyen el 3-10% de los condrosarcomas primarios. Dada su baja quimio y radio-sensibilidad, su pronóstico depende, como en los demás condrosarcomas, de las posibilidades de realizar una resección completa. Macroscópicamente son tumores grandes, bien delimitados, que pueden tener focos cartilaginosos y depósitos mineralizados. Son tumores constituidos por células pequeñas, indiferenciadas, que presentan ocasionalmente islotes de cartilago maduro. Los condrosarcomas mesenquimales son siempre de alto grado por la presencia de células indiferenciadas (Nakashima et al. 1986). Inmunohistoquímicamente son positivos para SOX9. Pueden tener positividad para CD99 y desmina. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otros tumores de células pequeñas, especialmente con un sarcoma de Ewing aunque la negatividad para FLI-1 descarta este diagnóstico.

La baja prevalencia de estas neoplasias ha limitado, como en el caso anterior, el avance en el conocimiento de las alteraciones genéticas que les caracterizan. En los últimos años se ha descrito, sin embargo, una serie de condrosarcomas mesenquimales en la que 10 de los 15 tumores examinados eran portadores del gen de fusión *HEY1-NCOA2*, posiblemente como consecuencia de un reordenamiento intracromosómico en la región cromosómica 8q. En este mismo trabajo, se identificó, asimismo, un nuevo gen de fusión en un caso de condrosarcoma mesenquimal, *IRF2BP2-CDX1*, como consecuencia de la tras-

locación  $t(1;5)(q42;q32)$ , lo cual indicaría una heterogeneidad de aberraciones moleculares asociadas a este tipo de sarcomas (Nyquist et al 2012).

### Referencias

1. Nyquist KB, Panagopoulos I, Thorsen J, Haugom L, Gorunova L, Bjerkehagen B, Fosså A, Guriby M, Nome T, Lothe RA, Skotheim RI, Heim S, Micci F. Whole-transcriptome sequencing identifies novel *IRF2BP2-CDX1* fusion gene brought about by translocation  $t(1;5)(q42;q32)$  in mesenchymal chondrosarcoma. *PLoS One*. 2012;7(11):e49705. doi: 10.1371/journal.pone.0049705.
2. Nakashima Y, Unni KK, Shives TC, Swee RG, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer*. 1986 Jun 15;57(12):2444-53.

### Condrosarcoma de células claras

Los condrosarcomas de células claras conforman un subgrupo de condrosarcomas de relativo buen pronóstico. Aun así, pueden producirse metástasis incluso 20 años después del diagnóstico, por lo que es imperativo realizar un seguimiento a largo plazo (Donati et al. 2008). Histológicamente están constituidos por condrocitos de citoplasma claro, bien definido, que solo focalmente forman matriz condroide. Las células tumorales son positivas para proteína S100. Desde el punto de vista molecular, estos tumores muestran ganancias del cromosoma 20, reordenamientos del brazo corto del cromosoma 9, así como expresión de *PTHLH*, Runt-related transcription factor 2 y *MMP2* (Masui et al. 1999, Corradi et al. 2006).

### Referencias

1. Donati D, Yin JQ, Colangeli M, et al. Clear cell chondrosarcoma of bone: long time follow-up of 18 cases. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2008;128(2):137–142.

2. Corradi D, Bacchini P, Campanini N, Bertoni F. Aggressive clear cell chondrosarcomas: do distinctive characteristics exist? A report of 4 cases. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2006;130(11):1673–1679.
3. Masui F, Ushigome S, Fujii K. Clear cell chondrosarcoma: a pathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 1999; 34(5):447–452.

### **Localmente agresivo / raramente metastatizante: condroblastoma**

Los condroblastomas también constituyen una enfermedad rara e incluyen a menos del 1% de los tumores primarios de hueso. Se trata de tumores formadores de cartílago que aparecen en la epífisis de los huesos largos de un individuo en desarrollo, preferentemente en la segunda o tercera década de la vida [Chen et al. 2017]. Habitualmente son lesiones únicas cuyo tratamiento depende básicamente de la resección quirúrgica, seguida o no de radioterapia. Los condroblastomas se caracterizan por una proliferación de células dispuestas en sábana, que están constituidas por células de pequeño o mediano tamaño, de citoplasma eosinofílico, morfología poligonal y núcleo central en grano de café. Se pueden observar ocasionales figuras de mitosis. Entre las células tumorales se identifican células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto y focos de hemosiderina. Focalmente se puede observar una matriz condroide con depósitos de calcio dispuestos a modo de malla rodeando las células. Inmunohistoquímicamente los condroblastomas son positivos para vimentina, enolasa, SOX9 y proteína S-100. Recientemente también se ha identificado positividad para DOG1 [Chen 2017]. En cuanto a alteraciones genético-moleculares, se ha descrito recientemente que estos tumores son portadores de mutaciones de *H3F3B* (K36M), lo que facilitaría el diagnóstico diferencial con los tumores de células gigantes

del hueso, que presentan variantes patogénicas recurrentes de *H3F3A* (G34W/V) y de *IDH2* [Behjati et al. 2013, Cleven AH et al. 2015, Amaray MF et al, 2016]. Investigaciones recientes muestran cómo las mutaciones H3K36 que tienen lugar en progenitores mesenquimales juegan un papel crítico en el desarrollo de los sarcomas, ya que promueven ganancia de la metilación de H3K27, lo que redistribuye la localización de los complejos represores *polycomb*, produciendo por tanto la restauración de la expresión de numerosos genes con función oncogénica [Lu et al. 2016].

### **Referencias**

1. Chen W, DiFrancesco LM. Chondroblastoma: An Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Jun;141(6):867-871. doi: 10.5858/arpa.2016-0281-RS.
2. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, Wedge DC, Cooke SL, Gundem G, Davies H, Nik-Zainal S, Martin S, McLaren S, Goodie V, Robinson B, Butler A, Teague JW, Halai D, Khatri B, Myklebost O, Baumhoer D, Jundt G, Hamoudi R, Tirabosco R, Amary MF, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Flanagan AM. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet*. 2013 Dec;45(12):1479-82. doi: 10.1038/ng.2814.
3. Cleven AH, Höcker S, Briaire-de Bruijn I, Szuhai K, Cleton-Jansen AM, Bovée JV. Mutation Analysis of H3F3A and H3F3B as a Diagnostic Tool for Giant Cell Tumor of Bone and Chondroblastoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 Nov;39(11):1576-83. doi: 10.1097/PAS.0000000000000512.
4. Amary MF, Berisha F, Mozela R, Gibbons R, Guttridge A, O'Donnell P, Baumhoer D, Tirabosco R, Flanagan AM. The H3F3 K36M mutant antibody is a sensitive and specific marker for the diagnosis of chondroblastoma. *Histopathology*. 2016 Jul;69(1):121-7. doi: 10.1111/his.12945.

5. Lu C, Jain SU, Hoelper D, Bechet D, Molden RC, Ran L, Murphy D, Venneti S, Hameed M, Pawel BR, Wunder JS, Dickson BC, Lundgren SM, Jani KS, De Jay N, Papillon-Cavanagh S, Andrulis IL, Sawyer SL, Grynspan D, Turcotte RE, Nadaf J, Fahimiyah S, Muir TW, Majewski J, Thompson CB, Chi P, Garcia BA, Allis CD, Jabado N, Lewis PW. Histone H3K36 mutations promote sarcomagenesis through altered histone methylation landscape. *Science*. 2016 May 13;352 (6287):844-9. doi: 10.1126/science.aac 7272.

## TUMORES FORMADORES DE HUESO

### Osteosarcoma

Los osteosarcomas son tumores formadores de hueso que carecen de una translocación específica. Sin embargo, los análisis de secuenciación masiva han mostrado recientemente que sí presentan otras alteraciones estructurales recurrentes, principalmente cromotripsis (rotura de uno o varios cromosomas en múltiples fragmentos que quedan reordenados posteriormente), amplificaciones y reordenamientos. Más aún, la carga de estas anomalías estructurales en los osteosarcomas es superior a la identificada en el resto de neoplasias estudiadas hasta la fecha [Behjati et al. 2017]. En el análisis más amplio realizado mediante secuenciación del exoma o del genoma osteosarcomas del niño y del adulto que incluían todos los tipos histológicos, se observó que una minoría (10%) no presentaba ninguna, un 30% era portador de cromotripsis en uno o más cromosomas, y un 60% de las muestras examinadas se caracterizaban por presentar conjuntamente cromotripsis y amplificaciones. Esta última combinación generaba aberraciones genéticas con potencial oncogénico bien establecido, como son la co-amplificación de *MDM2-CDK4*, descrita en tumores de diversa estirpe, y que en osteosarcoma y glioblastoma multiforme se acompaña de la ganancia de *CCND2* [Behjati et al. 2017].

En este mismo trabajo se observó, asimismo, que la carga de variantes patogénicas promovidas por deleciones, inserciones o sustituciones variaba notablemente entre los osteosarcomas analizados, con un rango entre 3 y 316 mutaciones por tumor. Y, como hallazgo potencialmente relevante desde el punto de vista terapéutico, hasta un 27% de tumores presentaba este tipo de mutaciones en genes de la vía del receptor de *insulin growth factor* (IGFR1). Por ello, los autores propugnaban el desarrollo de nuevos ensayos clínicos destinados a la inhibición de esta vía en pacientes afectados de osteosarcoma preseleccionados en función de sus alteraciones moleculares, una estrategia terapéutica que mostró cierto grado de eficacia en sarcoma de Ewing [Olmos et al. 2010].

Otras anomalías somáticas conocidas desde hace tiempo en osteosarcoma incluyen las que afectan a los genes *TP53*, *MDM2*, *RB1*, *CDKN2A*, *ATRX*, *PTEN* y *DLG2*, entre otras [Miller et al. 1996, Wadayama et al. 1988, Tsuchiya et al. 2000, Perry et al. 2014]. Además, se ha descrito que la vía de señalización PI3K-mTOR se halla también recurrentemente activada mediante diversos mecanismos moleculares en estos sarcomas, un hallazgo con potencial terapéutico que, tras ser puesto de manifiesto en modelos pre-clínicos [Perry et al. 2014], está siendo examinado en ensayos clínicos.

También en el ámbito de alteraciones con potencial interés terapéutico se hallan las descritas por Kovac y colaboradores, que mostraron cómo más del 80% de los osteosarcomas, incluyendo todos los tipos histológicos, muestran aberraciones genéticas características de los tumores deficientes en *BRCA1/BRCA2*, lo que sugeriría que estos pacientes podrían beneficiarse de inhibidores de PARP como olaparib [Kovac et al. 2015].

Entre los síndromes de **predisposición genética** conocidos por asociarse a riesgo de desarrollar osteosarcoma, se hallan los caracterizados por mutaciones patogénicas en

línea germinal de los genes *TP53* (Li-Fraumeni), *RECQL4* (Rothmund-Thomson), *WRN* (Werner), *BLM* (Bloom), además de genes alterados en la enfermedad de Paget, que incluyen *SQSTM1*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF-11B* y *VCP*. Asimismo, es conocido el alto riesgo de desarrollar osteosarcomas en aquellos pacientes con mutaciones en línea germinal de *RB1*, sobre todo cuando han recibido radioterapia (Kleinerman et al. 2007).

El osteosarcoma es un tumor de localización preferentemente intramedular, metafisaria y es habitual que infiltre la cortical ósea e invada partes blandas. Macroscópicamente puede ser un tumor de consistencia firme si el contenido es muy celular y de consistencia dura si está muy mineralizado. Puede contener áreas de hemorragia y zonas quísticas. Microscópicamente las células neoplásicas se caracterizan por mostrar gran pleomorfismo y atipia citológica. Se pueden identificar una gran variedad de patrones, pueden tener morfología epitelioide, fusocelular, células redondas o plasmocitoides. El diagnóstico de osteosarcoma requiere la identificación de sustancia osteoide o hueso neoforado característicamente dispuesto en forma de malla, el llamado patrón en encaje o en filigrana. Éste se encuentra en íntimo contacto con las células neoplásicas. No existe una cantidad mínima de hueso neoforado para el diagnóstico de osteosarcoma. El osteosarcoma convencional puede presentar diferentes tipos de tejido acompañando al osteoide y en función de la proporción de estos tejidos, se distinguen diferentes tipos de osteosarcoma; osteoblástico, condroblástico o fibroblástico y, en menor proporción osteosarcoma rico en células gigantes, osteoblastoma-like, epitelioide, de células claras, condroblastoma-like, telangiectásico o de células pequeñas. Inmunohistoquímicamente son tumores que tienen un amplio panel de marcadores. Pueden expresar osteonectina, osteocalcina, (Fanburg et al. 1997) proteína S100, CD99, enolasa y queratina.

Osteosarcoma paraosteal es un tumor formador de hueso, de bajo grado de malignidad, que parte de la superficie del hueso. Es de localización metafisaria, originándose en la superficie del hueso. Su comportamiento es de bajo grado de malignidad. Histológicamente se trata de un tumor generalmente poco celular, constituido por células fusiformes con mínima atipia citológica. Puede tener focos de cartílago y confundirse con un osteocondroma.

Osteosarcoma periosteal es un tumor formador de hueso de malignidad intermedia, originado en la superficie ósea, de localización diafisaria. Es de tipo predominantemente condroblástico formado por varios tipos de cartílago, con áreas mixoides y áreas de osteosarcoma de grado intermedio con producción de osteoide. No se identifican grandes áreas de osteosarcoma convencional.

Osteosarcoma superficial de alto grado es un tumor formador de hueso, de alto grado de malignidad, originado en la superficie ósea. Histológicamente se pueden observar todos los tipos de patrones histológicos igual que en el osteosarcoma convencional. Tiene un grado de atipia citológica alto y muestra predominio de patrón fusocelular.

Para realizar el diagnóstico de un tumor óseo, es de vital importancia contar con datos clínicos y radiológicos, como la edad del paciente, la localización del tumor dentro del hueso, el patrón radiológico y la extensión o no a partes blandas. Si el tamaño o la representación del tumor no son suficientes para llegar a un diagnóstico se debe recomendar una nueva biopsia. (Redondo et al 2017).

## Referencias

1. Behjati S, Tarpey PS, Haase K, Ye H, Young MD, Alexandrov LB, Farndon SJ, Collord G, Wedge DC, Martincorena I, Cooke SL, Davies H, Mifsud W, Lidgren M, Martin S, Latimer C, Maddison M, Butler AP, Teague JW, Pillay N, Shlien A, McDermott U, Futreal PA, Baumhoer D, Zaikova O, Bjerkehagen B,

- Myklebost O, Amary MF, Tirabosco R, Van Loo P, Stratton MR, Flanagan AM, Campbell PJ. Recurrent mutation of IGF signalling genes and distinct patterns of genomic rearrangement in osteosarcoma. *Nat Commun.* 2017 Jun 23;8:15936. doi: 10.1038/ncomms15936.
2. Perry JA, Kiezun A, Tonzi P, Van Allen EM, Carter SL, Baca SC, Cowley GS, Bhatt AS, Rheinbay E, Pedamallu CS, Helman E, Taylor-Weiner A, McKenna A, DeLuca DS, Lawrence MS, Ambrogio L, Sougnez C, Sivachenko A, Walensky LD, Wagle N, Mora J, de Torres C, Lavarino C, Dos Santos Aguiar S, Yunes JA, Brandalise SR, Mercado-Celis GE, Melendez-Zajgla J, Cárdenas-Cardós R, Velasco-Hidalgo L, Roberts CW, Garraway LA, Rodriguez-Galindo C, Gabriel SB, Lander ES, Golub TR, Orkin SH, Getz G, Janeway KA. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Dec 23;111(51):E5564-73. doi: 10.1073/pnas.1419260111.
  3. Olmos D, Postel-Vinay S, Molife LR, Okuno SH, Schuetze SM, Paccagnella ML, Batzel GN, Yin D, Pritchard-Jones K, Judson I, Worden FP, Gualberto A, Scurr M, de Bono JS, Haluska P. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol.* 2010;11:129-135. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70354-7.
  4. Miller CW, Aslo A, Won A, Tan M, Lampkin B, Koeffler HP. Alterations of the p53, Rb and MDM2 genes in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122(9):559-65.
  5. Wadayama B, Toguchida J, Shimizu T, Ishizaki K, Sasaki MS, Kotoura Y, Yamamuro T. Mutation spectrum of the retinoblastoma gene in osteosarcomas. *Cancer Res.* 1994 Jun 1;54(11):3042-8.
  6. Tsuchiya T, Sekine K, Hinohara S, Namiki T, Nobori T, Kaneko Y. Analysis of the p16-INK4, p14ARF, p15, TP53, and MDM2 genes and their prognostic implications in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Cancer Res.* 1994 Jun 1;54(11):3042-8. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000 Jul 15;120(2):91-8.
  7. Kovac M, Blattmann C, Ribi S, Smida J, Mueller NS, Engert F, Castro-Giner F, Weischenfeldt J, Kovacova M, Krieg A, Andreou D, Tunn PU, Dürr HR, Rechl H, Schaser KD, Melcher I, Burdach S, Kulozik A, Specht K, Heinemann K, Fulda S, Bielack S, Jundt G, Tomlinson I, Korbel JO, Nathrath M, Baumhoer D. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun.* 2015 Dec 3;6:8940. doi: 10.1038/ncomms9940.
  8. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al.: Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 99 (1): 24-31, 2007.
  9. Fanburg JC1, Rosenberg AE, Weaver DL, Leslie KO, Mann KG, Taatjes DJ, Tracy RP. Osteocalcin and osteonectin immunoreactivity in the diagnosis of osteosarcoma. *Am J Clin Pathol.* 1997 Oct;108(4):464-73.
  10. Redondo A, Bagué S, Bernabeu D, Ortiz-Cruz E, Valverde C, Alvarez R, Martínez-Trufero J, Lopez-Martin JA, Correa R, Cruz J, Lopez-Pousa A, Santos A, García Del Muro X, Martín-Broto J. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Dec;80(6):1113-1131.

## TUMORES FIBROGÉNICOS

### Fibrosarcoma de hueso

Se trata de un tumor maligno de alto grado o intermedio, de apariencia fibroblástica, sin que se observe otro tipo de diferenciación. Macroscópicamente es bien circunscrito y tiene una apariencia de colágeno denso. Histológicamente es un tumor de celularidad

fusiforme dispuesta adoptando un patrón en espina de pescado con producción de colágeno. Dado que existe una gran variedad de tumores que pueden mostrar, al menos en parte, esta morfología, el diagnóstico de fibrosarcoma óseo es un diagnóstico de exclusión. Para su diagnóstico se debe contar con una buena representación de tumor y demostrar la ausencia de sustancia osteoide y de cartilago. Inmunohistoquímicamente no tiene un marcador específico, aunque son negativos para marcadores epiteliales, musculares y endoteliales.

### Fibroma desmoplásico del hueso

Es un tumor benigno localmente agresivo constituido por células fusiformes, con abundante colágeno. Las células no muestran atipia citológica ni pleomorfismo y se observa abundante vascularización. Histológicamente es muy similar a una fibromatosis de tipo desmoide pero a diferencia de ésta, genéticamente no se identifican mutaciones de -catenina [Hauben et al. 2005].

### Referencias

1. Hauben EI1, Jundt G, Cleton-Jansen AM, Yavas A, Kroon HM, Van Marck E, Hogendoorn PC. Desmoplastic fibroma of bone: an immunohistochemical study including beta-catenin expression and mutational analysis for beta-catenin. Hum Pathol. 2005 Sep;36(9):1025-30.

## TUMORES DE CÉLULAS PEQUEÑAS

### Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing es un tumor óseo maligno que se extiende frecuentemente a partes blandas. Suele localizarse en las extremidades, pero puede localizarse en cualquier hueso. Macroscópicamente es un tumor blando y muestra extensas zonas necróticas y hemorrágicas. Histológicamente está constituido por una proliferación de células peque-

ñas, indiferenciadas, monomorfas, que suelen tener un citoplasma escaso, PAS positivo debido a su alto contenido en glucógeno. Entre las células tumorales no se identifica matriz extracelular. Inmunohistoquímicamente las células del sarcoma de Ewing muestran positividad de membrana para CD99 y fuerte tinción nuclear para FLI1. Muestran positividad para vimentina y hasta un 30% pueden mostrar positividad para queratinas. Algunos sarcomas de Ewing pueden mostrar diferenciación neuroectodérmica mediante tinciones como enolasa neuronal específica, S100, CD56, CD57 y menos frecuentemente para neurofilamentos. [Tsokos et al. 2012].

Los sarcomas de la familia Ewing se caracterizan por ser portadores de una translocación recíproca específica que provoca la fusión de un gen de la familia TET [TLS/EWS/TAF15], de los cuales el más frecuente es *EWSR1*, localizado la región cromosómica 22q12, con diferentes genes de la familia de factores de transcripción ETS, de los cuales *FLI1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 11, es el más frecuentemente involucrado [Delattre et al. 1992]. En un 10-15% de casos, *EWSR1* se halla fusionado a otros miembros de la familia ETS incluyendo *ERG*, *ETV1*, *E1AF* o *FEV* [Tabla 1].

A pesar de que el gen *EWSR1* puede aparecer fusionado a otros genes en el contexto de otros tumores [<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/EWSR1ID85.html>], las translocaciones que caracterizan a los sarcomas de la familia Ewing, la más frecuente de las cuales es t(11;22)(q24;12), son específicas y, por tanto, patognomónicas de esta familia de sarcomas [Delattre et al. 1994]. Más aún, los genes de fusión presentes en estos (y otros) sarcomas constituyen el principal evento molecular oncogénico, ya que las proteínas codificadas por ellos actúan como factores de transcripción, regulando por tanto la expresión de multitud de genes responsables del comportamiento clínico-biológico de estos tumores.

**Tabla 1.** Translocaciones en sarcoma de Ewing

Gen de la familia TET	Gen de fusión	Translocación
EWSR1	EWSR1-FLI1	t(11;22)(q24;q12)
	EWSR1-ERG	t(21;22)(q22;q12)
	EWSR1-ETV1	t(7;22)(p22;q12)
	EWSR1-ETV4	t(17;22)(q12;q12)
	EWSR1-FEV	t(2;22)(q35;q12)
	EWSR1-NFATc2	t(20;22)(q13;q12)
	EWSR1-POU5F1	t(6;22)(p21;q12)
	EWSR1-SMARCA5	t(4;22)(q31;q12)
	EWSR1-ZSG	t(6;22)(p21;q12)
	EWSR1-SP3	t(2;22)(q31;q12)
FUS	FUS-ERG	t(16;21)(p11;q22)
	FUS-FEV	t(2;16)(q35;p11)

Los sarcomas de Ewing presentan, por lo demás, un cariotipo relativamente sencillo, con muy pocas aberraciones numéricas y estructurales. Este dato, ya observado hace años mediante técnicas como el análisis del cariotipo o la hibridación *in situ* fluorescente de núcleos en interfase (i-FISH), ha sido corroborado por los recientes análisis mediante secuenciación masiva. Estos han mostrado, entre las alteraciones en el número de copias, ganancias en los cromosomas 2, 5, 8, 9, 12 y 15, así como deleciones en el cromosoma 6. De todas estas alteraciones, serían de interés pronóstico la ganancia del brazo largo del cromosoma 1 y la pérdida de 16q, que se han asociado con una peor supervivencia global (Tirode et al. 2014). Y, entre las pocas variantes patogénicas que se presentan con una cierta recurrencia, destacan las que se han identificado en los genes *STAG2* (17%), *CDKN2A* (12%) y *TP53* (7%). Es de remarcar que las mutaciones de *STAG2* y las deleciones de *CDKN2A* parecen ser mutuamente excluyentes, mientras que las variantes patogénicas de *STAG2* y *TP53* se presentan de manera concurrente en casos

con peor pronóstico (Tirode et al. 2014, Crompton et al. 2014, Brohl et al. 2014).

El hecho de que los genes *EWSR1* y *FUS* puedan fusionarse con una gran variedad de genes en diferentes contextos tumorales hace necesario poner en contexto el resultado de los análisis mediante i-FISH utilizando sondas llamadas *break-apart*, ya que la única información que facilita un resultado positivo utilizando esta técnica es que el gen *EWSR1* o *FUS* se halla reordenado, no siendo posible conocer cuál de los genes *partners* posibles se halla fusionado a ellos. El gen de fusión expresado en un tumor en particular puede conocerse únicamente mediante técnicas que pueden identificar los dos genes que forman parte de la fusión, entre las que se encuentran la retrotranscripción seguida de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo final (RT-PCR) o en tiempo real (RT-qPCR), y técnicas de secuenciación masiva como RNA-seq.

De igual modo, debe interpretarse con cautela un resultado de i-FISH negativo para examinar el reordenamiento de *EWSR1*, ya que este puede deberse a que el tumor examinado

no sea un sarcoma de Ewing, pero también a que el gen de la familia ETS involucrado sea *FUS*, en lugar de *EWSR1*. Asimismo, se obtendría un resultado negativo mediante i-FISH con sondas *break-apart* para detectar reordenamientos de *EWSR1* y *FUS* en el caso de que el tumor analizado fuera un sarcoma *Ewing-like* [vide infra].

Por último, recalcar que, aunque no se ha descrito predisposición genética a desarrollar sarcomas de Ewing causada por variantes patogénicas afectando a genes específicos en línea germinal, como en el caso de los osteosarcomas, sí se ha publicado que un polimorfismo del gen *EGR2*, presente con mucha mayor frecuencia en la población caucásica que en afro-americanos o asiáticos, cooperaría con el gen de fusión *EWSR1-FLI1* para el desarrollo de este tipo de sarcomas, lo cual podría contribuir a la epidemiología de los sarcomas de Ewing [Postel-Vinay et al. 2012, Grünewald et al. 2015].

## Referencias

1. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmazes C, Melot T, Peter M, Kovar H, Joubert I, de Jong P, Rouleau G, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature*. 1992 Sep 10;359(6391):162-5.
2. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*. 1994 Aug 4;331(5):294-9.
3. Tirode F, Surdez D, Ma X, Parker M, Le Deley MC, Bahrami A, Zhang Z, Lapouble E, Grossetête-Lalami S, Rusch M, et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov*. 2014 Nov;4(11):1342-53. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0622.
4. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, Alexe G, Kurek KC, Calicchio ML, Kiezun A, Carter SL, Shukla SA, Mehta SS, et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov*. 2014 Nov;4(11):1326-41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1037.
5. Brohl AS, Solomon DA, Chang W, Wang J, Song Y, Sindiri S, Patidar R, Hurd L, Chen L, Shern JF et al. The genomic landscape of the Ewing Sarcoma family of tumors reveals recurrent STAG2 mutation. *PLoS Genet*. 2014 Jul 10;10(7):e1004475. doi: 10.1371/journal.pgen.1004475.
6. Postel-Vinay S, Véron AS, Tirode F, Pierron G, Reynaud S, Kovar H, Oberlin O, Lapouble E, Ballet S, Lucchesi C, Kontny U, González-Neira A, Picci P, Alonso J, Patino-Garcia A, de Paillerets BB, Laud K, Dina C, Froguel P, Clavel-Chapelon F, Doz F, Michon J, Chanock SJ, Thomas G, Cox DG, Delattre O. Common variants near TARDBP and EGR2 are associated with susceptibility to Ewing sarcoma. *Nat Genet*. 2012 Feb 12;44(3):323-7. doi: 10.1038/ng.1085.
7. Grünewald TG, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P, Raynal V, Surdez D, Aynaud MM, Mirabeau O, Cidre-Aranaz F, Tirode F, Zaidi S, et al. Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):1073-8. doi: 10.1038/ng.3363.
8. Rossow KL, Janknecht R. The Ewing's sarcoma gene product functions as a transcriptional activator. *Cancer Res*. 2001;61:2690–2695.
9. Maria Tsokos, Rita D. Alaggio, Louis P. Dehner, and Paul S. Dickman. Ewing Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor and Related Tumors Pediatric and Developmental Pathology, 15 (1) Supplement, 108–126, 2012.

### Sarcomas *Ewing-like*

Son tumores constituidos por células de pequeño o mediano tamaño de patrón sólido y sin estroma. Desde el punto de vista de tinción inmunohistoquímica, las células de los sarcomas llamados Ewing-like pueden ser solo parcheados o negativos para CD99. [Italiano et al. 2012].

Este grupo de sarcomas parecidos a los sarcomas de Ewing no se identifica expresión de los genes de fusión propios de esta familia de sarcomas sino de *BCOR-CCNB3*, *CIC-DUX4* o *CIC-FOX4* [Pierron et al. 2012, Specht et al. 2014, Sugita et al. 2014]. Su apariencia morfológica y patrón inmunohistoquímico parecen ser similares a los de los sarcomas de Ewing, pero por el momento no hay datos suficientes para afirmar si su comportamiento clínico y pronóstico lo serían también.

### Referencias

1. Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, Reynaud S, Ballet S, Cohen-Gogo S, Perrin V, Coindre JM, Delattre O. A new subtype of bone sarcoma defined by *BCOR-CCNB3* gene fusion. *Nat Genet.* 2012 Mar 4;44(4):461-6. doi: 10.1038/ng.1107.
2. Specht K, Sung YS, Zhang L, Richter GH, Fletcher CD, Antonescu CR. Distinct transcriptional signature and immunoprofile of *CIC-DUX4* fusion-positive round cell tumors compared to *EWSR1*-rearranged Ewing sarcomas: further evidence toward distinct pathologic entities. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014 Jul;53(7):622-33. doi: 10.1002/gcc.22172.
3. Sugita S, Arai Y, Tonooka A, Hama N, Totoki Y, Fujii T, Aoyama T, Asanuma H, Tsukahara T, Kaya M, Shibata T, Hasegawa T. A novel *CIC-FOX4* gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2014 Nov;38(11):1571-6. doi: 10.1097/PAS.0000000000000286.

4. Italiano A, Sung YS, Zhang L, Singer S, Maki RG, Coindre JM, Antonescu CR. High prevalence of *CIC* fusion with double-homeobox (*DUX4*) transcription factors in *EWSR1*-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012 Mar;51(3):207-18. doi: 10.1002/gcc.20945. Epub 2011 Nov 10.

### TUMORES HEMATOLÓGICOS

#### Linfoma no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin conforman un grupo heterogéneo de neoplasias que representa el 8-10% de todas las que afectan a pacientes pediátricos. El 90% de ellos se engloban en 4 subgrupos: linfomas de Burkitt, linfomas difusos de células B grandes, linfomas linfoblásticos B y linfomas anaplásicos de células grandes. A continuación, se describen las alteraciones genéticas de estos 4 subgrupos, ya que algunas de ellas tienen importancia diagnóstica, pronóstica y/o terapéutica.

#### Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es un tumor muy agresivo que afecta más frecuentemente a niños. Está constituido por una población monótona de células de mediano tamaño, de núcleo redondeado con pequeños nucléolos. El citoplasma es escaso, basofílico, bien definido, con vacuolas en su interior. Las células tumorales muestran una disposición en sábana y se acompañan de macrófagos reactivos de citoplasma amplio, dando una imagen típica en cielo estrallado. Suelen presentar abundantes figuras de mitosis. Las células tumorales expresan antígenos de célula linfocítica B como CD19 y CD20, también CD10 y Bcl-6. Los linfomas de Burkitt se caracterizan por la sobre-expresión del oncogén *MYC* como resultado de la translocación que fusiona el locus de *MYC* en 8q24 con el locus de un gen de las inmunoglobulinas. En el 80% de los casos, *MYC* se fusiona con el locus de la cadena pesa-

da de las inmunoglobulinas (*IGH*, 14q32-33) dando lugar a la característica translocación t(8;14). Alternativamente, *MYC* puede fusionarse a los genes de las cadenas ligeras *kappa* (*IGK*, 2p11-2) y *lambda* (*IGL*, 22q11-2) en alrededor del 10% y 5% de los linfomas de Burkitt, respectivamente (Swerdlow et al. 2008).

Entre otras anomalías genéticas recurrentes en este grupo de linfomas destacan la ganancia de 7q y la delección de 13q por asociarse con peor pronóstico en pacientes pediátricos (Poirel et al. 2009, Nelson et al. 2009).

Además, distintos análisis mediante secuenciación masiva han identificado mutaciones en los genes *MYC* (40–71%), *TP53* (24–34%), *DDX3X* (32%), *SMARCA4* (15–27%), *PCBP1* (4–18%), *ID3* (34–59%) y *TCF3* (29%) (Love et al. 2012; Richter et al. 2012, Adam-Klages et al. 2012, Schmitz et al. 2012). Las variantes patogénicas en estos dos últimos genes no se hallan en los linfomas difusos de células B grandes y parecen ser menos prevalentes en los linfomas de Burkitt endémicos (frecuentes en África y asociados al virus de Epstein-Barr) que en los esporádicos o en los asociados al virus HIV. Este dato sería consistente con diferentes mecanismos de linfomagénesis en estos 3 subtipos clínicos de linfomas de Burkitt (Giulino-Roth et al. 2012).

## Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; Lyon, France: 2008.
2. Poirel HA, Cairo MS, Heerema NA, Swansbury J, Auperin A, Launay E, Sanger WG, Talley P, Perkins SL, Raphael M, McCarthy K, Sposto R, Gerrard M, Bernheim A, Patte C. Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Leukemia*. 2009;23:323–331.
3. Nelson M, Perkins SL, Dave BJ, Coccia PF, Bridge JA, Lyden ER, Heerema NA, Lones MA, Harrison L, Cairo MS, Sanger WG. An increased frequency of 13q deletions detected by fluorescence in situ hybridization and its impact on survival in children and adolescents with Burkitt lymphoma: results from the Children's Oncology Group study CCG-5961. *British Journal of Haematology*. 2009;148:600–610.
4. Love C, Sun Z, Jima D, Li G, Zhang J, Miles R, Richards KL, Dunphy CH, Choi WW, Srivastava G, Lugar PL, Rizzieri DA, Lagoo AS, Bernal-Mizrachi L, Mann KP, Flowers CR, Naresh KN, Evens AM, Chadburn A, Gordon LI, Czader MB, Gill JI, Hsi ED, Greenough A, Moffitt AB, McKinney M, Banerjee A, Grubor V, Levy S, Dunson DB, Dave SS. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nature Genetics*. 2012;44:1321–1325.
5. Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, Kreuz M, Leich E, Burkhardt B, Rosolowski M, Ammerpohl O, Wagener R, Bernhart SH, Lenze D, Szczepanowski M, Paulsen M, Lipinski S, Russell RB, Adam-Klages S, Apic G, Claviez A, Hasenclever D, Hovestadt V, Hornig N, Korbel JO, Kube D, Langenberger D, Lawerenz C, Lisfeld J, Meyer K, Picelli S, Pischmarov J, Radlwimmer B, Rausch T, Rohde M, Schilhabel M, Scholtysik R, Spang R, Trautmann H, Zenz T, Borkhardt A, Drexler HG, Moller P, MacLeod RA, Pott C, Schreiber S, Trumper L, Loeffler M, Stadler PF, Lichter P, Eils R, Kuppers R, Hummel M, Klapper W, Rosenstiel P, Rosenwald A, Brors B, Siebert R, Project, I.M.-S. Recurrent mutation of the *ID3* gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nature Genetics*. 2012;44:1316–1320.
6. Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, Jhavar S, Xiao W, Zhang M, Wright G, Shaffer AL,

Hodson DJ, Buras E, Liu X, Powell J, Yang Y, Xu W, Zhao H, Kohlhammer H, Rosenwald A, Kluijn P, Muller-Hermelink HK, Ott G, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeiland EB, Olgwang MD, Reynolds SJ, Fisher RI, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Pittaluga S, Wilson W, Waldmann TA, Rowe M, Mbulaitaye SM, Rickinson AB, Staudt LM. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature*. 2012;490:116–120.

7. Giulino-Roth L, Wang K, MacDonald TY, Mathew S, Tam Y, Cronin MT, Palmer G, Lucena-Silva N, Pedrosa F, Pedrosa M, Teruya-Feldstein J, Bhagat G, Alobeid B, Leoncini L, Bellan C, Rogena E, Pinkney KA, Rubin MA, Ribeiro RC, Yelensky R, Tam W, Stephens PJ, Cesarman E. Targeted genomic sequencing of pediatric Burkitt lymphoma identifies recurrent alterations in antiapoptotic and chromatin-remodeling genes. *Blood*. 2012;120:5181–5184.

### Linfoma difuso de células B grandes

Los linfomas difusos de células B grandes se definen por su morfología e inmunofenotipo ya que no son portadores de una anomalía genética recurrente. Muestra un patrón de crecimiento destructivo del hueso. Las células muestran una morfología variada, con algunas células pleomórficas de núcleo irregular o multilobulado. Suele asociarse un infiltrado de linfocitos pequeños no neoplásico. En adultos, algunos de ellos presentan translocaciones que fusionan a *BCL6* o a *BCL2* con *MYC*, denominados linfomas *double-hit* [Johnson et al. 2009; Pillai et al. 2013], asociados a peor pronóstico. Sin embargo, estas variantes no se presentan en niños.

Los análisis de expresión han identificado dos tipos de linfomas difusos de células B grandes entre aquellos que comparten, por otro lado, morfología e inmunofenotipo: El tipo

llamado GCB y el denominado ABC (*activated B cell*) [Alizadeh et al. 2000]. En adultos, el grupo ABC se asocia a peor pronóstico, pero esta asociación no se ha hallado en pacientes pediátricos, en los que predomina el grupo GCB [Oschlies et al. 2006].

Mediante técnicas de secuenciación masiva, se han hallado mutaciones que ocurren predominantemente en el tipo ABC (*MYD88*, *KLHL14*, *CD79B*, *SIGLEC10*) o en el GCB (*GNA13*, *BCL2*, *EZH2*) [Zhang et al. 2013]. Las mutaciones de *EZH2* y *KMT2D* (*MLL2*) podrían cooperar para alterar la transcripción de diversos genes mediante la regulación anómala de las modificaciones de las histonas, lo que las convierte en alteraciones genéticas de interés terapéutico [Morin et al. 2010 y 2011].

En pacientes pediátricos, se presentan dos tipos de linfomas no Hodgkin con más frecuencia que en adultos. Por un lado, los portadores de translocaciones de *IRF4* [Salaverria et al. 2011], y los linfomas de células B grandes primarios del mediastino. Estos últimos aparecen predominantemente en adolescentes y adultas jóvenes, muestran un perfil de expresión distinto al de los grupos GCB y ACB, y presentan ganancias recurrentes de 9p24 [*JAK2*, *CD274* (*PDL1*) y *PDCD1LG2* (*PD-L2*)] y de 2p15 [*REL* y *BCL11A*] [Lenz et al. 2008].

### Referencias

1. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, Dyer MJ, Siebert R, Kuruvilla J, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD, Horsman DE. Lymphomas with concurrent *BCL2* and *MYC* translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114:2273–2279.
2. Pillai RK, Sathanoori M, Van Oss SB, Swerdlow SH. Double-hit B-cell lymphomas with *BCL6* and *MYC* translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from *BCL2* double-hit B-cell lymphomas. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013;37:323–332.

3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J, Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503–511.
4. Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Krams M, Wacker HH, Burkhardt B, Harder L, Siebert R, Reiter A, Parwaresch R. Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM [Berlin-Frankfurt-Munster] Multi-center Trial. *Blood*. 2006;107:4047–4052.
5. Zhang J, Grubor V, Love CL, Banerjee A, Richards KL, Mieczkowski PA, Dunphy C, Choi W, Au WY, Srivastava G, Lugar PL, Rizzieri DA, Lagoo AS, Bernal-Mizrachi L, Mann KP, Flowers C, Naresh K, Evens A, Gordon LI, Czader M, Gill JI, Hsi ED, Liu Q, Fan A, Walsh K, Jima D, Smith LL, Johnson AJ, Byrd JC, Luftig MA, Ni T, Zhu J, Chadburn A, Levy S, Dunson D, Dave SS. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:1398–1403.
6. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, Paul JE, Boyle M, Woolcock BW, Kuchenbauer F, Yap D, Humphries RK, Griffith OL, Shah S, Zhu H, Kimbara M, Shashkin P, Charlot JF, Tcherpakov M, Corbett R, Tam A, Varhol R, Smailus D, Moksa M, Zhao Y, Delaney A, Qian H, Birol I, Schein J, Moore R, Holt R, Horsman DE, Connors JM, Jones S, Aparicio S, Hirst M, Gascoyne RD, Marra MA. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nature Genetics*. 2010;42:181–185.
7. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, Goya R, Mungall KL, Corbett RD, Johnson NA, Severson TM, Chiu R, Field M, Jackman S, Krzywinski M, Scott DW, Trinh DL, Tamura-Wells J, Li S, Firme MR, Rogic S, Griffith M, Chan S, Yakovenko O, Meyer IM, Zhao EY, Smailus D, Moksa M, Chit-taranjan S, Rimsza L, Brooks-Wilson A, Spinelli JJ, Ben-Neriah S, Meissner B, Woolcock B, Boyle M, McDonald H, Tam A, Zhao Y, Delaney A, Zeng T, Tse K, Butterfield Y, Birol I, Holt R, Schein J, Horsman DE, Moore R, Jones SJ, Connors JM, Hirst M, Gascoyne RD, Marra MA. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature*. 2011;476:298–303.
8. Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, Kohler CW, Kreuz M, Szczepanowski M, Burkhardt B, Trautmann H, Gesk S, Andrusiewicz M, Berger H, Fey M, Harder L, Hasenclever D, Hummel M, Loeffler M, Mahn F, Martin-Guerrero I, Pellissery S, Pott C, Pfreundschuh M, Reiter A, Richter J, Rosolowski M, Schwaenen C, Stein H, Trumper L, Wessendorf S, Spang R, Kuppers R, Klapper W, Siebert R. Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche, German High-Grade Lymphoma Study Group. Berlin-Frankfurt-Munster Non-Hodgkin Lymphoma Trial Group Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood*. 2011;118:139–147.
9. Lenz G, Wright GW, Emre NC, Kohlhammer H, Dave SS, Davis RE, Carty S, Lam LT, Shaffer AL, Xiao W, Powell J, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Rimsza LM, Fisher RI, Weisenburger DD, Chan WC, Staudt LM.

Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105:13520–13525.

### Linfoma linfoblástico B

Las neoplasias de linfoblastos de linaje B se presentan mayoritariamente como leucemias linfoblásticas B agudas, o más raramente como linfomas linfoblásticos B. La diferencia entre ellos radica en que la infiltración de la médula ósea en el linfoma es inferior al 25% y la sangre periférica sólo se ve afectada en el caso de la leucemia (Swerdlow et al. 2008). Histológicamente se caracterizan por células de mediano tamaño, con núcleos de cromatina fina y pequeño nucleolo. Suelen presentar abundantes mitosis. Las células tumorales son positivas para TdT, CD19 CD79 y CD22. Presentan un reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Los estudios genómicos en los linfomas linfoblásticos B son limitados debido a la escasez de muestras, pero en los pocos estudios realizados no se han hallado las translocaciones propias de las leucemias linfoblásticas B agudas. Por lo demás, no se han detectado alteraciones recurrentes en los pocos especímenes examinados más allá de la hiperdiploidía (Maitra et al. 2001), y serán necesarios análisis que incluyan un mayor número de casos para poder caracterizar las alteraciones genéticas de este tipo de linfomas.

### Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press; Lyon, France: 2008.
2. Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow invol-

vement and review of the literature. *American Journal of Clinical Pathology*. 2001; 115:868–875.

### Linfoma anaplásico de células grandes

Los linfomas anaplásicos de células grandes representan entre el 10 y el 15% de los linfomas no Hodgkin en la edad pediátrica (Wright et al.1997; Drexler et al. 2000). Se trata del principal linfoma periférico de células T en niños y adultos jóvenes (El Mallawany et al. 2012). Las células de este linfoma se distinguen de otros linfomas no Hodgkin por su gran tamaño, abundante citoplasma y núcleos pleomórficos, así como por su intensa positividad para CD30 (Chiarle et al. 2008, Fornari et al. 2009). Histológicamente se caracterizan por un amplio espectro morfológico. Las células muestran gran pleomorfismo, con núcleos grandes que pueden tener forma de herradura, morfología reniforme, algunas de ellas gigantes e incluso multinucleadas que pueden simular un linfoma de Hodgkin. Pueden tener abundante citoplasma. Las células tumorales expresan CD30 preferentemente con tinción de membrana o de Golgi. También pueden expresar ALK en un 60-85% de casos (Nagasaka et al. 2000) La mayoría de ellos expresan marcadores T como CD3 y también la mayoría de ellos son positivos para EMA.

Este tipo de linfomas se subdividen en dos grupos morfológicamente iguales: los portadores de sobre-expresión del receptor tirosina-quinasa ALK, como consecuencia de una translocación, y los que no sobre-expresan esta proteína (Campo et al. 2011). El 95% de los casos en pacientes pediátricos son ALK-positivos, pero los ALK-negativos se asocian a mejor pronóstico (Perkins et al. 2005; Salaverria et al. 2008), con una supervivencia global en niños del 70-90% (Eyre et al. 2014).

La mayoría de los linfomas ALK-positivos (75-90%) son portadores de la translocación t(2;5) que fusiona el gen *NPM1*, localizado en el cromosoma 5, con *ALK*, en 2p23 (Morris et

al. 1994). Sin embargo, se han descrito otros genes que pueden fusionarse a ALK en el contexto de estos linfomas ALK-positivos. Asimismo, se identifican translocaciones que involucran a *ALK* en tumores de otras estirpes, que incluyen, entre otros, el tumor miofibroblástico inflamatorio, cáncer de colon y de mama [Boi et al. 2015].

La alta prevalencia del gen de fusión *NPM1-ALK* en los linfomas anaplásicos de células grandes pediátricos hace que el análisis de expresión de este gen de fusión resulte de utilidad para el análisis de la enfermedad mínima residual de estos linfomas [Damm-Welk et al. 2014], una información altamente sensible y específica para determinar el estado de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y para detectar precozmente de las recaídas.

La sobre-expresión de ALK como consecuencia de los genes de fusión resulta importante asimismo porque se traduce en la generación de anticuerpos reactivos contra ALK. Se ha descrito que los títulos altos de dichos anticuerpos se asocian con mejor pronóstico [Mussolin et al, 2013].

Por último, dado que se están evaluando inhibidores específicos de ALK para el tratamiento de diversos tumores, la sobre-expresión de esta proteína podría facilitar el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas próximamente. De hecho, ya se han realizado ensayos clínicos con crizotinib en el contexto de pacientes pediátricos afectados de este tipo de linfomas, que han mostrado resultados prometedores [Mosse et al. 2017].

## Referencias

1. Wright D, McKeever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *Journal of Clinical Pathology*. 1997;50:128–134.
2. Drexler HG, Gignac SM, von Wasielewski R, Werner M, Dirks WG. Pathobiology of *NPM-ALK* and variant fusion genes in anaplastic large cell lymphoma and other lymphomas. *Leukemia*. 2000;14:1533–1559.
3. El-Mallawany NK, Frazer JK, Van Vlierberghe P, Ferrando AA, Perkins S, Lim M, Chu Y, Cairo MS. Pediatric T- and NK-cell lymphomas: new biologic insights and treatment strategies. *Blood Cancer Journal*. 2012;2:e65.
4. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8:11–23.
5. Fornari A, Piva R, Chiarle R, Novero D, Inghirami G. Anaplastic large cell lymphoma: one or more entities among T-cell lymphoma? *Hematological Oncology*. 2009;27:161–170.
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117:5019–5032.
7. Perkins SL, Pickering D, Lowe EJ, Zwick D, Abromowitch M, Davenport G, Cairo MS, Sanger WG. Childhood anaplastic large cell lymphoma has a high incidence of ALK gene rearrangement as determined by immunohistochemical staining and fluorescent in situ hybridisation: a genetic and pathological correlation. *British Journal of Haematology*. 2005;131:624–627.
8. Salaverria I, Bea S, Lopez-Guillermo A, Lespinet V, Pinyol M, Burkhardt B, Lamant L, Zettl A, Horsman D, Gascoyne R, Ott G, Siebert R, Delsol G, Campo E. Genomic profiling reveals different genetic aberrations in systemic ALK-positive and ALK-negative anaplastic large cell lymphomas. *British Journal of Haematology*. 2008;140:516–526.
9. Eyre TA, Khan D, Hall GW, Collins GP. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric

- disease. *European Journal of Haematology*. 2014;93:455–468.
10. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, Look AT. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263:1281–1284.
  11. Boi M, Zucca E, Inghirami G, Bertoni F. Advances in understanding the pathogenesis of systemic anaplastic large cell lymphomas. *British Journal of Haematology*. 2015;168:771–783.
  12. Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, Pillon M, Klapper W, Oschlies I, d'Amore ES, Reiter A, Woessmann W, Rosolen A. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123:334–337.
  13. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, Zimmermann M, Franceschetto G, Pulford K, Reiter A, Rosolen A, Woessmann W. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia*. 2013;27:416–422.
  14. Mossé YP, Voss SD, Lim MS, Rolland D, Minard CG, Fox E, Adamson P, Wilner K, Blaney SM, Weigel BJ. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3215-3221. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4830.
  15. Nagasaka T, Nakamura S, Medeiros LJ et al: Anaplastic large cell lymphomas presented as bone lesions: A clinicopathologic study of six cases and review of the literature. *Mod Pathol*, 2000; 13: 1143–49

## TUMORES RICOS EN CÉLULAS GIGANTES

### Tumor de células gigantes del hueso, localmente agresivo

Los tumores de células gigantes del hueso son neoplasias que aparecen habitualmente en las epífisis y/o metáfisis de los huesos largos. Son tumores benignos que pueden ser localmente agresivos pero rara vez metastatizan. Se caracterizan por contener numerosas células mononucleadas con un núcleo vesicular con nucléolo prominente y citoplasma amplio. Entre éstas se identifican múltiples células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto que contienen numerosos núcleos, distribuidas de manera uniforme. Pueden contener abundantes figuras de mitosis y un estroma colagenizado y vascularizado. Inmunoquímica expresan marcadores de estirpe macrofágica como CD68. Recientemente se ha puesto de manifiesto la gran especificidad y sensibilidad inmunohistoquímica para histona H3.3 G34 positiva en tumores de células gigantes del hueso [Amary et al. 2017] Desde el punto de vista molecular, se caracterizan por presentar la mutación G34W en el gen *H3F3A* [Behjati et al. 2013, Lim et al. 2015]. Esta mutación, que puede estar presente también en algunos gliomas de alto grado de línea media, influencia la estructura de la cromatina y la transcripción de un gran número de genes mediante interacción con la maquinaria que procesa el RNA [Lim et al. 2015].

### Referencias

1. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, Wedge DC, Cooke SL, Gundem G, Davies H, Nik-Zainal S, Martin S, McLaren S, Goodie V, Robinson B, Butler A, Teague JW, Halai D, Khatri B, Myklebost O, Baumhoer D, Jundt G, Hamoudi R, Tirabosco R, Amary MF, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Flanagan AM. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chon-

- droblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1479-82. doi: 10.1038/ng.2814.
2. Lim J, Park JH, Baude A, Yoo Y, Lee YK, Schmidt CR, Park JB, Fellenberg J, Zustin J, Haller F, Krücken I, Kang HG, Park YJ, Plass C, Lindroth AM. The histone variant H3.3 G34W substitution in giant cell tumor of the bone link chromatin and RNA processing. *Sci Rep.* 2017 Oct 18;7(1):13459. doi: 10.1038/s41598-017-13887-y.
  3. Amary F, Berisha F, Ye H, Gupta M, Gutteridge A, Baumhoer D, Gibbons R, Tirabosco R, O'Donnell P, Flanagan AM. H3F3A (Histone 3.3) G34W Immunohistochemistry: A Reliable Marker Defining Benign and Malignant Giant Cell Tumor of Bone. *Am J Surg Pathol.* 2017 Aug;41(8):1059-1068. doi: 10.1097/PAS.0000000000000859.

## TUMORES DE NOTOCORDA

### Cordoma

Los cordomas son neoplasias malignas que principalmente afectan a pacientes adultos. Cuando se presentan en niños, suelen ser más agresivos y de localización eseno-occipital. Macroscópicamente son tumores formados por lóbulos separados por tractos fibrosos. La consistencia es variable desde mixoide a condroide o consistencia firme. Histológicamente los cordomas están constituidos por células grandes, de citoplasma amplio y vacuolado, las llamadas células fisalíforas. Se disponen en cintas o cordones sobre un fondo mixoide. Existe un amplio rango de pleomorfismo y atipia citológica que identifica varios grados de malignidad. Así pues, los cordomas de bajo grado muestran escasa atipia citológica y escasas figuras de mitosis y, por el contrario los cordomas de alto grado presentan mayor atipia citológica y mayor número de mitosis. Los cordomas expresan marcadores epiteliales como AE1/AE3 y EMA así como proteína S100. Brachyury es un marcador altamente

específico de cordomas. Por otra parte se han identificado un subtipo de cordomas malignos que muestran pérdida de expresión de INI1. [Yadav et al. 2014].

Desde el punto de vista molecular, se ha descrito que los cordomas son portadores de pérdida de expresión de SMARCB1 debido a alteraciones bialélicas del gen que codifica esta proteína en forma de mutaciones de un alelo y pérdida del otro [Mobley et al. 2010, Owosho et al. 2017]. La inactivación bialélica de *SMARCB1* fue descrita inicialmente en tumores rabdoideos/teratoides, pero posteriormente se ha hallado en otros tumores sólidos.

### Referencias

1. Mobley BC, McKenney JK, Bangs CD, Callahan K, Yeom KW, Schneppenheim R, Hayden MG, Cherry AM, Gokden M, Edwards MS, Fisher PG, Vogel H. Loss of SMARCB1/INI1 expression in poorly differentiated chordomas. *Acta Neuropathol.* 2010 Dec;120(6):745-53. doi: 10.1007/s00401-010-0767-x.
2. Owosho AA, Zhang L, Rosenblum MK, Antonescu CR. High sensitivity of FISH analysis in detecting homozygous SMARCB1 deletions in poorly differentiated chordoma: a clinicopathologic and molecular study of nine cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017 Nov 9. doi: 10.1002/gcc.22511.
3. Yadav R, Sharma MC, Malgulwar PB, Pathak P, Sigamani E, Suri V, Sarkar C, Kumar A, Singh M, Sharma BS, Garg A, Bakhshi S, Faruq M. Prognostic value of MIB-1, p53, epidermal growth factor receptor, and INI1 in childhood chordomas. *Neuro Oncol.* 2014 Mar;16(3):372-81. doi: 10.1093/neuonc/not228. Epub 2013 Dec 4.

## TUMORES VASCULARES

### Angiosarcoma

Los angiosarcomas son tumores mesenquimales que se originan como consecuencia de una diferenciación endotelial anómala

(Young et al. 2010). Se han asociado a diversos factores de riesgo que incluyen, entre otros, las radiaciones, el linfedema crónico (síndrome de Stewart-Treves) y diversas toxinas. El pronóstico de estos pacientes no es bueno y, a pesar de que se han desarrollado algunos tratamientos basados en dianas específicas que muestran propiedades antiangiogénicas (como el pazopanib, axitinib y regorafenib), sigue persistiendo la necesidad de hallar nuevas y más efectivas terapias, ya que el pronóstico de los pacientes con angiosarcomas avanzados no ha mejorado sustancialmente. Macroscópicamente son tumores grandes y hemorrágicos que se extienden a partes blandas. Desde el punto de vista histológico las células muestran una morfología fusiforme o epitelioides y se disponen difusamente o rodeando luces vasculares. Se identifican hematíes extravasados, hemosiderina y suelen observarse abundantes figuras de mitosis. Las células tumorales expresan diferentes marcadores vasculares como CD31, CD34 pero también pueden expresar marcadores epiteliales como citoqueratina o EMA, principalmente en el tipo epitelioides y también pueden expresar actina de músculo liso o D2-40.

Hasta la fecha, se han caracterizado algunas de las alteraciones genéticas potencialmente responsables de la patogénesis y la evolución de los angiosarcomas. Entre ellas, no figura ningún gen de fusión, pero sí la amplificación de *MYC* y *FLT4* en angiosarcomas inducidos por radiación (Manner et al. 2010, Guo et al. 2011), las mutaciones de *KDR* (Antonescu et al. 2009) así como las variantes patogénicas de *PLCG1* y de *PTPRB* (Behjati et al, 2014). Asimismo, aproximadamente la mitad de los angiosarcomas son portadores de mutaciones en la vía MAPK, entre ellas las que afectan a los genes *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MAPK1* y *NF1*, así como en forma de amplificaciones de *MAPK1/CRKL*, *CRAF* o *BRAF* (Murali et al. 2015).

## Referencias

1. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):983-91. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70023-1.
2. Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P, Mössinger K, Küffer S, Sauer C, Belharazem D, Zettl A, Coindre JM, Hallermann C, Hartmann JT, Katenkamp D, Katenkamp K, Schöffski P, Sciort R, Wozniak A, Lichter P, Marx A, Ströbel P. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):34-9. doi: 10.2353/ajpath.2010.090637.
3. Guo T, Zhang L, Chang NE, Singer S, Maki RG, Antonescu CR. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 Jan;50(1):25-33. doi: 10.1002/gcc.20827.
4. Antonescu CR, Yoshida A, Guo T, Chang NE, Zhang L, Agaram NP, Qin LX, Brennan MF, Singer S, Maki RG. KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Res.* 2009 Sep 15;69(18):7175-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2068.
5. Behjati S, Tarpey PS, Sheldon H, Martincorena I, Van Loo P, Gundem G, Wedge DC, Ramakrishna M, Cooke SL, Pillay N, Vollandt H, Papaemmanuil E, Koss H, Bunney TD, Hardy C, Joseph OR, Martin S, Mudie L, Butler A, Teague JW, Patil M, Steers G, Cao Y, Gumbs C, Ingram D, Lazar AJ, Little L, Mahadeshwar H, Protopopov A, Al Sanna GA, Seth S, Song X, Tang J, Zhang J, Ravi V, Torres KE, Khatri B, Halai D, Roxanis I, Baumhoer D, Tirabosco R, Amary MF, Boshoff C, McDermott U, Katan M, Stratton MR, Futreal PA, Flanagan AM, Harris A, Campbell PJ. Recurrent PTPRB and PLCG1 mutations in angiosarcoma. *Nat Genet.* 2014 Apr;46(4):376-379. doi: 10.1038/ng.2921.

6. Murali R, Chandramohan R, Möller I, Scholz SL, Berger M, Huberman K, Viale A, Pirun M, Socci ND, Bouvier N, Bauer S, Artl M, Schilling B, Schimming T, Sucker A, Schwindhammer B, Grabellus F, Speicher MR, Schaller J, Hillen U, Schadendorf D, Mentzel T, Cheng DT, Wiesner T, Griewank KG. Targeted massively parallel sequencing of angiosarcomas reveals frequent activation of the mitogen activated protein kinase pathway. *Oncotarget*. 2015 Nov 3;6(34):36041-52. doi: 10.18632/oncotarget.5936.

### Hemangioendotelioma epitelioides

Los tumores vasculares epitelioides conforman un espectro histológico amplio que incluye a los hemangiomas epitelioides, que son tumores benignos, los hemangioendoteliomas epitelioides, tumores de bajo o intermedio grado de malignidad y los angiosarcomas epitelioides, un grupo de neoplasias malignas (Wenger et al. 2000, O'Connell et al. 2001). El Hemangioendotelioma epitelioides es un tumor constituido por estructuras vasculares de pequeño tamaño rodeadas de células endoteliales de morfología epitelioides. Las células muestran una luz intracitoplasmática semejante a una vacuola que puede contener eritrocitos. Es frecuente que las estructuras vasculares sean escasas y las células se dispongan en nidos o cordones, sobre un fondo mixoide. Pueden mostrar cierta atipia citológica y pueden tener figuras de mitosis. Las células tumorales expresan CD31, FLI-1, CD34, factor VIII, D2-40, ERG y pueden ser positivos para citoqueratinas y EMA. Aunque algunos de estos tumores se identifican fácilmente por sus características histológicas, otros constituyen un reto diagnóstico que dificulta su correcta clasificación anatomopatológica. Por ello, el identificar una alteración genético-molecular patognomónica que facilite su diagnóstico ha constituido un objetivo de particular interés para diversos grupos.

En línea con dicho objetivo, se describieron en 2001 dos hemangiomas epitelioides portadores de la traslocación t(1;3)(p36.3;q25) (Mendlick et al. 2001), por lo que se propuso que esta alteración podría ser recurrente en este tipo de tumores vasculares. Sin embargo, no fue hasta 2011 cuando el grupo de C. Antonescu confirmó que dicha traslocación es una anomalía consistente que caracteriza a los hemangioendoteliomas epitelioides cualquiera que sea su localización anatómica o grado de malignidad (Errani et al. 2011). Este equipo confirmó que la mencionada traslocación, que produce la fusión del gen *CAMTA1*, localizado en la región cromosómica 1p36.23, con el gen *WWTR1*, también llamado TAZ, que mapa en 3q25.1, no se halla presente, en cambio, en tumores con histología similar como son los hemangiomas epitelioides y los angiosarcomas epitelioides. Por tanto, al tratarse de una alteración exclusiva de los hemangioendoteliomas epitelioides, permite diagnosticarlos con precisión. Además, este hallazgo podría resultar en el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la inhibición de la vía de señalización Hippo facilitada por la hiperactivación de TAZ (Chan et al. 2011, Liu-Chittenden et al. 2012).

### Referencias

1. Wenger DE, Wold LE. Malignant vascular lesions of bone: radiologic and pathologic features. *Skeletal Radiol*. 2000;29:619-631.
2. O'Connell JX, Nielsen GP, Rosenberg AE. Epithelioid vascular tumors of bone: a review and proposal of a classification scheme. *Adv Anat Pathol*. 2001;8:74-82.
3. Mendlick MR, Nelson M, Pickering D, Johansson SL, Seemayer TA, Neff JR, Vergara G, Rosenthal H, Bridge JA. Translocation t(1;3)(p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:684-687.
4. Errani C, Zhang L, Sung YS, Hajdu M, Singer S, Maki RG, Healey JH, Antonescu CR. A

novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Aug;50(8):644-53. doi: 10.1002/gcc. 20886.

5. Chan SW, Lim CJ, Chen L, Chong YF, Huang C, Song H, Hong W. The Hippo pathway in biological control and cancer development. *J Cell Physiol*. 2011;226:928–939.
6. Liu-Chittenden Y, Huang B, Shim JS, Chen Q, Lee SJ, Anders RA, Liu JO, Pan D. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP. *Genes Dev*. 2012 Jun 15;26(12):1300-5. doi: 10.1101/gad. 192856.112.

## TUMORES MIOGÉNICOS Y EPITELIALES

### Leiomiomasarcoma

Los leiomiomasarcomas conforman un grupo de sarcomas relativamente frecuentes, pudiendo alcanzar cerca del 25% de todos los sarcomas (Toro et al. 2006). La mayoría se presenta en el útero, aunque pueden afectar a otros tejidos blandos. Para el diagnóstico de leiomiomasarcoma de origen óseo antes debe haberse descartado que se trate en realidad de una metástasis de otros orígenes, especialmente genital o del tracto gastrointestinal. La histología más frecuente es de haces entrelazados de células fusiformes de núcleo elongado con morfología en cigarro puro y citoplasma eosinófilo. Desde el punto de vista inmunohistoquímico se confirma su origen muscular mediante tinciones de actina o desmina. Se trata de un grupo de tumores heterogéneo pero caracterizado por una pobre respuesta a la quimioterapia convencional y a la radioterapia. Por ello, se han analizado sus características moleculares con el fin de identificar terapias específicamente dirigidas a dichas alteraciones.

En 2010, se describieron 3 grupos de leiomiomasarcomas caracterizados por alteraciones específicas en el número de copias de diver-

sos genes analizados mediante *arrays* de CGH (Beck et al. 2010). Este mismo grupo de investigación publicó posteriormente un estudio más amplio realizado mediante RNA-seq que confirmó este hallazgo y permitió identificar marcadores para dos de los subgrupos de leiomiomasarcomas, LMOD1 para el subtipo I y ARL4C para el subtipo II. Estos marcadores pueden ser analizados mediante inmunohistoquímica, facilitando pues su análisis en ámbitos clínicos (Guo et al. 2015).

Más aún, con el fin de identificar dianas terapéuticas, un grupo cooperativo multi-institucional realizó un análisis integrado de mutaciones, alteraciones en el número de copias, patrones de expresión y genes de fusión en una serie de 84 leiomiomasarcomas uterinos (Cuppens et al 2017). Este trabajo mostró que estos tumores se caracterizan por presentar aberraciones que afectan a los genes *TP53*, *RB1*, *PTEN*, *MED12*, *YWHAE* y *VIPR2*. En concreto, se hallaron amplificaciones y sobre-expresión de oncogenes conocidos (*CCNE1*, *TDO2*), así como deleciones y expresión reducida de genes supresores de tumores como *PTEN* y *PRDM16*. El gen más frecuentemente afectado fue *VIPR2* (96%), cuya deleción se correlacionó con un peor pronóstico. Por último, el análisis de vías de señalización mostró como principalmente afectadas las que involucran a PI3K/AKT/mTOR, la entrada en fase S mediada por estrógenos y la respuesta al daño del DNA, vías que son potencialmente modulables mediante intervención farmacológica.

### Referencias

1. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006 Dec 15;119(12):2922-30.
2. Beck AH, Lee CH, Witten DM, Gleason BC, Edris B, Espinosa I, Zhu S, Li R, Montgomery

KD, Marinelli RJ, Tibshirani R, Hastie T, Jablons DM, Rubin BP, Fletcher CD, West RB, van de Rijn M. Discovery of molecular subtypes in leiomyosarcoma through integrative molecular profiling. *Oncogene*. 2010 Feb 11;29(6):845-54. doi: 10.1038/onc.2009.381.

3. Guo X, Jo VY, Mills AM, Zhu SX, Lee CH, Espinosa I, Nucci MR, Varma S, Forgó E, Hastie T, Anderson S, Ganjoo K, Beck AH, West RB, Fletcher CD, van de Rijn M. Clinically Relevant Molecular Subtypes in Leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2015 Aug 1;21(15):3501-11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3141.
4. Cuppens T, Moisse M, Depreeuw J, Annibaldi D, Colas E, Gil-Moreno A, Huvila J, Carpén O, Zikán M, Matias-Guiu X, Moerman P, Croce S, Lambrechts D, Amant F. Integrated genome analysis of uterine leiomyosarcoma to identify novel driver genes and targetable pathways. *Int J Cancer*. 2017 Oct 24. doi: 10.1002/ijc.31129.

### Adamantinoma

Los adamantinomas son un grupo de tumores óseos de bajo grado cuya histogénesis permanece sin esclarecer. Se localizan predominantemente en la tibia e histológicamente se caracterizan por un patrón bifásico, que contiene componentes epiteliales y osteofibrosos entremezclados, en distintas proporciones y con diversos patrones de diferenciación [revisado en Jain et al. 2008]. Puede existir un patrón basaloide que consisten en nidos grandes de células tumorales con empalizada periférica. Un segundo patrón puede ser fusocelular, similar al basaloide pero no suelen tener empalizada periférica. Un patrón tubular que consisten en nidos de células epiteliales formando estructuras tubulares entre un estroma fibroso. Y, un patrón escamoso que se trata de células queratinizadas dentro del patrón basaloide. Inmunohistoquímicamente expresan marca-

dores epiteliales como AE1/AE3 y EMA y vimentina para el componente estromal.

Se ha postulado que los tumores osteofibrosos displásicos, o *displasia-like*, evolucionan a adamantinomas mediante transformación mesénquima-epitelio. Sin embargo, esta posibilidad es todavía una hipótesis por confirmar. Con el fin de contribuir a distinguir ambas entidades, se han realizado diversos estudios citogenéticos, que han mostrado la presencia de ganancias en los cromosomas 7, 8, 12, 19, y/o 21 en adamantinomas clásicos y diferenciados [Mandahl et al. 1989, Sozzi et al. 1990, Hazelbag et al. 1997, Kanamori et al. 2001]. Es de recalcar que se halló que las alteraciones del cromosoma 19 se hallaban también en la displasia osteofibrosa, apoyando una posible relación entre ambas entidades.

### Referencias

1. Jain D, Jain VK, Vasishta RK, Ranjan P, Kumar Y. Adamantinoma: a clinicopathological review and update. *Diagn Pathol*. 2008 Feb 15;3:8. doi: 10.1186/1746-1596-3-8.
2. Czerniak B, Rojas-Corona RR, Dorfman HD. Morphologic diversity of long bone adamantinoma. The concept of differentiated [regressing] adamantinoma and its relationship to osteofibrous dysplasia. *Cancer*. 1989 Dec 1;64(11):2319-34.
3. Mandahl N, Heim S, Rydholm A, Willen H, Mitelman F. Structural chromosome aberrations in an adamantinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1989;42:187-190. doi: 10.1016/0165-4608(89)90086-1.
4. Sozzi G, Miozzo M, Palma SD, Minelli A, Calderone C, Danesino C, Pastorino U, Pierotti MA, Porta GD. Involvement of the region 13q14 in a patient with adamantinoma of the long bones. *Hum Genet*. 1990;85:513-515. doi: 10.1007/BF00194227.
5. Hazelbag HM, Wessels JW, Mollevangers P, Van den Berg E, Molenaar WM, Hogendoorn PCW. Cytogenetic analysis of adamantinoma of long bones: further indications for a

common histogenesis with osteofibrous dysplasia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 97:5–11. doi: 10.1016/S0165-4608(96)00308-1.

6. Kanamori M, Antonescu CR, Scott M, Bridge RS Jr, Neff JR, Spanier SS, Scarborough MT, Vergara G, Rosenthal HG, Bridge JA. Extra copies of chromosomes 7, 8, 12, 19, and 21 are recurrent in adamantinoma. *J Mol Diagn.* 2001 Feb;3(1):16-21.
7. Bishop JA, Alaggio R, Zhang L, Seethala RR, Antonescu CR. Adamantinoma-like Ewing family tumors of the head and neck: a pitfall in the differential diagnosis of basaloid and myoepithelial carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2015 Sep;39(9):1267-74. doi: 10.1097/PAS.0000000000000460.

## LESIONES QUÍSTICAS

### Quiste óseo aneurismático, potencialmente recurrente agresivo

Los quistes óseos aneurismáticos son lesiones quísticas del hueso localmente agresivas, que fueron consideradas como potencialmente no neoplásicas durante un tiempo. Sin embargo, esta posibilidad quedó descartada cuando se demostró que son portadoras de una traslocación característica,  $t(16;17)(q22;p13)$ , que resulta en la fusión del promotor del gen *CDH11*, localizado en la región cromosómica 19q22, con la región codificante completa del gen *USP6* (también llamado *TRE2* o *TRE17*), localizado en 17p13 [Panoutsakopoulos et al. 1999, Oliveira et al. 2004]. Histológicamente muestran múltiples espacios quísticos repletos de sangre y bordeados de septos fibrosos sin recubrimiento endotelial. En los septos se pueden identificar células gigantes multinucleadas y también células mononucleadas. Es frecuente identificar sustancia osteoide así como material calcificado y hueso neoformado. También se puede identificar cambios mixoides y cartilago. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el tumor de

células gigantes del hueso. [Vergel De Dios et al. 1992].

Se han descrito posteriormente otros genes *partner* de *USP6*, como son *COL1A1*, *CDH11*, *TRAP150*, *ZNF90* and *OMD* [Oliveira et al. 2005, Panagopoulos et al. 2008, Warren et al. 2017, Guseva et al. 2017]. Todos estos genes de fusión promueven la sobre-expresión de *USP*, que a su vez genera una sobre-activación de la vía *WNT* [Madan et al. 2016], lo que podría generar nuevas opciones terapéuticas para este grupo de tumores [Huang X et al. 2016].

## Referencias

1. Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, Gustafson P, Mertens F, Mandahl N. Recurrent  $t(16;17)(q22;p13)$  in aneurysmal bone cysts. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999 Nov;26(3):265-6.
2. Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Inwards CY, Medeiros F, Derr V, Hsi BL, Gebhardt MC, Rosenberg AE, Fletcher JA. *USP6* and *CDH11* oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurysmal bone cysts and are absent in so-called secondary aneurysmal bone cysts. *Am J Pathol.* 2004 Nov;165(5):1773-80.
3. Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Dal Cin P, Gebhardt MC, Chen CJ, Neff JR, Demetri GD, Rosenberg AE, Bridge JA, Fletcher JA. Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate *USP6* transcription by promoter swapping with the *ZNF9*, *COL1A1*, *TRAP150*, and *OMD* genes. *Oncogene.* 2005 May 12;24(21):3419-26.
4. Panagopoulos I, Mertens F, Löfvenberg R, Mandahl N. Fusion of the *COL1A1* and *USP6* genes in a benign bone tumor. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Jan 1;180(1):70-3.
5. Warren M, Xu D, Li X. Gene fusions *PFAH1B1-USP6* and *RUNX2-USP6* in aneurysmal bone cysts identified by next generation sequencing. *Cancer Genet.* 2017 Apr; 212-213:13-18. doi: 10.1016/j.cancergen.2017.03.007.

6. Guseva NV, Jaber O, Tanas MR, Stence AA, Sompallae R, Schade J, Fillman AN, Miller BJ, Bossler AD, Ma D. Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing reveals recurrent and novel USP6 fusions and upregulation of USP6 expression in aneurysmal bone cyst. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017 Apr;56(4):266-277. doi: 10.1002/gcc.22432.
7. Madan B, Walker MP, Young R, Quick L, Orgel KA, Ryan M, Gupta P, Henrich IC, Ferrer M, Marine S, Roberts BS, Arthur WT, Berndt JD, Oliveira AM, Moon RT, Virshup DM, Chou MM, Major MB. USP6 oncogene promotes Wnt signaling by deubiquitylating Frizzleds. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 May 24;113(21):E2945-54. doi:10.1073/pnas.1605691113.
8. Huang X, Dixit VM. Drugging the undruggables: exploring the ubiquitin system for drug development. *Cell Res*. 2016 Apr; 26(4):484-98. doi: 10.1038/cr.2016.31.
9. Vergel De Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer*, 1992 Jun 15;69(12):2921-31.

## LESIONES HISTIOCITARIAS

### Histiocitosis de células de Langerhans

Las neoplasias histiocitarias engloban a las histiocitosis de células de Langerhans y a las histiocitosis no-Langerhans, incluidas la enfermedad Erdheim-Chester, la de Rosai-Dorfmann y el xantogranuloma juvenil.

La histiocitosis de células de Langerhans se caracteriza por una proliferación de células de núcleos ovalados, algunos de ellos con una característica hendidura central o con morfología en grano de café y citoplasma eosinófilo que se disponen en agregados. Se acompañan de abundante componente inflamatorio en el que predominan linfocitos, células plasmáticas y abundantes eosinófilos. Las células tumorales expresan CD1a y Langerina con positividad de membrana y proteína S100

citoplasmática (Geissmann et al. 2001). La positividad para ciclina D1 evidencia el carácter tumoral de las células de Langerhans frente a procesos reactivos. (Shanmugam et al. 2017).

La histiocitosis de células de Langerhans puede presentarse como una lesión benigna, autoinvolutiva, afectando sólo la piel o un hueso, o bien de manera diseminada en un 20% de casos. En estos últimos, puede cursar de manera tórpida e incluso ser mortal. Su histogénesis permaneció sin esclarecer durante largo tiempo y fue considerada en el espectro de las lesiones inflamatorias (Broadbent et al. 1984), hasta que se halló, por un lado, que se trataba de lesiones clonales (Willman et al. 1994, Yu et al. 1994) y, por otro, que se caracterizaban por presentar mutaciones de BRAF en un 50% porcentaje de casos (Badalian-Very et al 2010, Berres ML et al. 2014). Así pues, tras una serie de estudios publicados en los últimos 6 años, hoy se puede afirmar que la histiocitosis de células de Langerhans es una neoplasia mieloides caracterizada por lesiones inflamatorias en las que proliferan las células dendríticas CD1a<sup>+</sup>/CD207<sup>+</sup> portadoras de mutaciones activadoras de genes de la vía MAPK, siendo la más frecuente de ellas la variante patogénica de BRAF V600E (50-65% de casos). Otras alteraciones que promueven la activación de esta vía de señalización caracterizadas hasta la fecha en este tipo de histiocitosis son *MAP2K1* (10%-20%) (Chakraborty et al. 2014, y mutaciones de *ARAF* and *ERBB3* (Nelson DS 2014 y 2015, Diamond et al. 2016) Las alteraciones responsables de la activación patológica de ERK en el 25% restante de histiocitosis de células de Langerhans son todavía desconocidas. Dichas alteraciones son las responsables de la proliferación anómala de precursores mielomonocíticos (Berres ML et al. 2014), lo que se ha demostrado por su buena respuesta a inhibidores específicos de dichas mutaciones, como es el caso de los inhibidores de BRAF V600E tanto en las histiocitosis de

células de Langerhans como en la enfermedad de Erdheim-Chester (Haroche J et al, 2013).

Más aún, la mutación BRAF V600E se ha asociado a mal pronóstico (Heritier et al. 2016), y puede ser utilizado como marcador de enfermedad mínima residual o enfermedad circulante con alta sensibilidad (Héritier S et al. 2017).

Entre otras alteraciones genéticas halladas en histiocitosis de células de Langerhans, destacan las fusiones que involucran a los genes *BRAF*, *ALK* y *NTRK1* (Diamond EL et al. 2016), ya que podrían resultar en nuevas estrategias terapéuticas.

## Referencias

1. Broadbent V, Pritchard J, Davies EG, Levinsky RJ, Heaf D, Atherton DJ, Pincott JR, Tucker S. Spontaneous remission of multi-system histiocytosis X. *Lancet*. 1984;1(8371):253–254.
2. Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, Gilliland DG. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): a clonal proliferative disease. *N Engl J Med*. 1994;331(3):154–160.
3. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet*. 1994;343(8900):767–768.
4. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, Garraway LA, Hahn WC, Meyerson M, Fleming MD, Rollins BJ. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1919-23. doi: 10.1182/blood-2010-04-279083.
5. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, Idoyaga J, Ruzo A, Lupo PJ, Hicks MJ, Shih A, Simko SJ, Abhyankar H, Chakraborty R, Leboeuf M, Beltrão M, Lira SA, Heym KM, Bigley V, Collin M, Manz MG, McClain K, Merad M, Allen CE. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014 Apr 7;211(4):669-83. doi: 10.1084/jem.20130977.
6. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, Lim KP, Covington KR, Trevino L, Dewal N, Muzny DM, Doddapaneni H, Hu J, Wang L, Lupo PJ, Hicks MJ, Bonilla DL, Dwyer KC, Berres ML, Poulidakos PI, Merad M, McClain KL, Wheeler DA, Allen CE, Parsons DW. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):3007-15. doi: 10.1182/blood-2014-05-577825.
7. Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G, van Halteren AG, van den Bos C, Bovée JV, Tian SY, Van Hummelen P, Ducar M, MacConaill LE, Egeler RM, Rollins BJ. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014 May 15;123(20): 3152-5. doi: 10.1182/blood-2013-06-511139.
8. Nelson DS, van Halteren A, Quispel WT, van den Bos C, Bovée JV, Patel B, Badalian-Very G, van Hummelen P, Ducar M, Lin L, MacConaill LE, Egeler RM, Rollins BJ. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015 Jun;54(6): 361-8. doi: 10.1002/gcc.22247.
9. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, Yao Z, Ma J, Parikh SA, Wang Z, Choi J, Kim E, Cohen-Aubart F, Lee SC, Gao Y, Micol JB, Campbell P, Walsh MP, Sylvester B, Dolgalev I, Aminova O, Heguy A, Zappile P, Nakitandwe J, Ganzel C, Dalton JD, Ellison DW, Estrada-Veras J, Lacouture M, Gahl WA, Stephens PJ, Miller VA, Ross JS, Ali SM, Briggs SR, Fasan O, Block J, Héritier S, Donadieu J, Solit DB, Hyman DM, Baselga J, Janku F, Taylor BS, Park CY, Amoura Z, Dogan A, Emile JF, Rosen N, Gruber TA, Abdel-Wahab O. Diverse and Targetable

- Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov.* 2016 Feb; 6(2):154-65. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0913.
10. Chakraborty R, Burke TM, Hampton OA, Zinn DJ, Lim KP, Abhyankar H, Scull B, Kumar V, Kakkar N, Wheeler DA, Roy A, Poulidakos PI, Merad M, McClain KL, Parsons DW, Allen CE. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2016 Nov 24;128(21):2533-2537.
  11. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, Cluzel P, Drier A, Hervier B, Benameur N, Besnard S, Donadieu J, Amoura Z. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood.* 2013 Feb 28;121(9):1495-500. doi: 10.1182/blood-2012-07-446286.
  12. Hérítier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraitag S, Boudjemaa S, Renaud F, Moreau A, Peuchmaur M, Chassagne-Clément C, Dijoud F, Rigau V, Moshous D, Lambilliotte A, Mazingue F, Kebaili K, Miron J, Jeziorski E, Plat G, Aladjidi N, Ferster A, Pacquement H, Galambrun C, Brugières L, Leverger G, Mansuy L, Paillard C, Deville A, Armari-Alla C, Lutun A, Gillibert-Yvert M, Stephan JL, Cohen-Aubart F, Haroche J, Pellier I, Millot F, Lescoeur B, Gandemer V, Bodemer C, Lacave R, Hélias-Rodzewicz Z, Taly V, Geissmann F, Donadieu J. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3023-30. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
  13. Hérítier S, Hélias-Rodzewicz Z, Lapillonne H, Terrones N, Garrigou S, Normand C, Barkaoui MA, Miron J, Plat G, Aladjidi N, Pagnier A, Deville A, Gillibert-Yvert M, Moshous D, Lefèvre-Utile A, Lutun A, Paillard C, Thomas C, Jeziorski E, Nizard P, Taly V, Emile JF, Donadieu J. Circulating cell-free BRAFV600E as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol.* 2017 Aug;178(3):457-467. doi: 10.1111/bjh.14695.
  14. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, Valladeau J, Bodemer C, Debré M, Leborgne M, Saeland S, Brousse N. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2001 Mar 1;97(5):1241-8.
  15. Shanmugam V, Craig JW, Hornick JL, Morgan EA, Pinkus GS, Pozdnyakova O. Cyclin D1 Is Expressed in Neoplastic Cells of Langerhans Cell Histiocytosis but Not Reactive Langerhans Cell Proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2017 Oct;41(10):1390-1396. doi: 10.1097/PAS.0000000000000897.

#### **SARCOMA PLEOMÓRFICO INDIFERENCIADO DE ALTO GRADO**

Los sarcomas de partes blandas comprenden un conjunto heterogéneo de aproximadamente 80 neoplasias de origen mesenquimal. Entre el 5 y el 10% de ellos no pueden ser clasificados adecuadamente mediante criterios inmunohistoquímicos y/o técnicas moleculares, y son entonces considerados sarcomas pleomórficos indiferenciados. Se trata de lesiones que pueden recurrir localmente y/o desarrollar metástasis. Además, pueden aparecer en regiones anatómicas previamente irradiadas tras un periodo de latencia (Riad et al, 2012). Su principal tratamiento es quirúrgico, y su respuesta a la quimio/radio-terapia varía, hallándose la supervivencia global alrededor de 65%.

El denominado sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado corresponde a una neoplasia maligna sin ningún tipo de diferenciación específica. Histológicamente es un diagnóstico de exclusión y se caracteriza por mostrar marcado pleomorfismo celular. Puede ser muy heterogéneo con morfología fusiforme

me y menos frecuentemente epiteloide, Se puede encontrar un infiltrado inflamatorio asociado. Su diagnóstico es de exclusión por lo que, las tinciones de inmunohistoquímica son de utilidad únicamente para descartar otro tipo de tumores. Solo entre un 15-20% de los casos se han identificado en menores de 20 años.

Teniendo en cuenta que ninguna alteración molecular les es característica, sí se ha descrito que las alteraciones que causan hiperactivación de la vía RAS/MAPK parecen asociarse con un peor pronóstico (Serrano et al. 2016). Más aún, existen evidencias *in vitro* e *in vivo* de la respuesta de estos sarcomas al co-tratamiento con inhibidores de la vía PI3K/mTOR con inhibidores de IGF1R (May et al. 2017). Sin embargo, serán necesarios análisis de series amplias para subclasificar mejor este conjunto heterogéneo de tumores e identificar así dianas terapéuticas específicas para cada uno de los subgrupos potencialmente incluidos en este heterogéneo conjunto de tumores.

## Referencias

1. Riad S, Biau D, Holt GE, Werier J, Turcotte RE, Ferguson PC, Griffin AM, Dickie CI, Chung PW, Catton CN, O'sullivan B, Wunder JS. The clinical and functional outcome for patients with radiation-induced soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2012 May 15;118(10):2682-92. doi: 10.1002/cncr.26543.
2. Serrano C, Romagosa C, Hernández-Losa J, Simonetti S, Valverde C, Moliné T, Somoza R, Pérez M Vélez R, Vergés R, Domínguez R, Carles J, Ramón Y Cajal S. RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas. *Cancer*. 2016 Jan 1;122(1):99-107. doi: 10.1002/cncr.29733.
3. May CD, Landers SM, Bolshakov S, Ma X, Ingram DR, Kivlin CM, Watson KL, Sannaa GAA, Bhalla AD, Wang WL, Lazar AJ, Torres KE. Co-targeting PI3K, mTOR, and IGF1R with

small molecule inhibitors for treating undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Cancer Biol Ther*. 2017 Oct 3;18(10):816-826. doi: 10.1080/15384047.2017.1373230.



**Ignasi Barber Martínez de la Torre**  
**Emilio Inarejos Clemente**

## Introducción:

El diagnóstico de tumoración ósea incluye técnicas de diagnóstico por la imagen y biopsia ósea. Las pruebas de diagnóstico por imagen además de orientar el diagnóstico en fase inicial, ofrecen información sobre la extensión local, la presencia de metástasis a distancia, la respuesta al tratamiento y la detección de recidivas [1,2]. Es importante recordar que las pruebas que utilizan radiación ionizante deberían optimizarse para reducir al mínimo la exposición a la misma.

El diagnóstico y tratamiento precoz tiene influencia directa en un mejor pronóstico, lamentablemente suele existir un retraso entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico [3]. El radiólogo debe formar parte del equipo multidisciplinar dentro de los centros de referencia para tratamiento de sarcomas [4].

## Diagnóstico inicial:

El principal síntoma relacionado con los sarcomas óseos es el dolor. Otras presentaciones son la impotencia funcional o la fractura patológica. El dolor óseo en niños es relativamente frecuente; cuando no se puede establecer una causa basándose en la historia clínica, la exploración física y datos de laboratorio se suelen solicitar pruebas de diagnóstico por imagen. El dolor óseo que despierta durante el sueño también debería considerarse un signo de alerta.

La primera prueba de imagen debería ser la radiografía simple. Debe obtenerse una radiografía en dos proyecciones ortogonales, de calidad diagnóstica, que incluya la totalidad del hueso afecto y articulaciones adyacentes. Las radiografías simples sirven en la mayoría de los casos para confirmar la presencia y locali-

zación de una tumoración, ayuda a obtener una orientación diagnóstica y orienta sobre la obtención de estudios adicionales [5]. La solicitud de la radiografía simple debe estar justificada siempre por el contexto clínico. Tanto el osteosarcoma como el sarcoma de Ewing se presentan habitualmente como lesiones agresivas en la RX simple. Los hallazgos que sugieren que se trata de una lesión ósea agresiva son los siguientes: a) destrucción ósea con patrón permeativo o apolillado o formación de hueso nuevo escleroso. b) La presencia de una zona de transición amplia entre hueso normal y hueso patológico. c) la reacción perióstica interrumpida (triángulo de Codman), multilaminar o espiculada. d) La tumefacción de las partes blandas [6]. Es importante recordar que una radiografía simple normal no excluye un sarcoma óseo. La persistencia del cuadro clínico de dolor puede requerir estudio adicional mediante RM.

El diagnóstico diferencial de una lesión agresiva en radiografía simple es amplio y dependerá mucho de la localización de la lesión y de la edad del paciente. En general debería incluir la osteomielitis aguda/subaguda y, en menores de 5 años la histiocitosis de células de Langerhans o las metástasis de neuroblastoma. Ante la sospecha de sarcoma óseo las claves para diferenciar entre Osteosarcoma y Sarcoma de Ewing en RX simple se resumen en la **Tabla I**.

## Estudio de extensión local

Ante la sospecha clínica y radiológica de sarcoma óseo la resonancia magnética es la técnica de imagen de elección para el estudio local [7,8]. Ofrece alto contraste tisular y alta resolución anatómica aportando información

sobre la localización y extensión intraósea, la extensión transifisaria o intra-articular y el componente de partes blandas asociado a la tumoración ósea. La RM es la técnica de elección en la planificación quirúrgica de los sarcomas óseos. El estudio debe incluir imágenes potenciadas en T1 y T2 con saturación grasa en planos longitudinales incluyendo la totalidad del hueso afecto con el objetivo de definir la extensión intramedular y la presencia de metástasis óseas locales "de salto". Se manifiestan como lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas, aunque de forma heterogénea, en T2. Las secuencias T2 con saturación grasa tipo STIR son muy sensibles en la detección de los sarcomas aunque puede sobrevalorar la extensión intramedular del tumor. En la valoración de partes blandas la RM delimita la extensión y relación con el paquete vásculo-nervioso.

El estudio de extensión local debería realizarse previo a la obtención de la biopsia ya que los cambios secundarios a la intervención pueden limitar la capacidad del estudio para delimitar los márgenes de la lesión. Además la RM es útil en la planificación de la biopsia, tanto por la anatomía compartimental afectada que influye en el trayecto de biopsia, como para la detección de zonas necróticas que podrían afectar al resultado del procedimiento.

La evolución de la resonancia magnética hacia el estudio funcional o cuantitativo permite también una valoración de los sarcomas óseos, incluyendo técnica de difusión y cuantificación del coeficiente de difusión aparente (ADC) y estudio dinámico tras la administración de contraste.

El estudio local mediante TC no suele estar indicado en los casos en los que la radiografía simple muestre claramente una destrucción ósea y la presencia o no de matriz osteogénica tumoral. En los casos en los que predomina el componente de partes blandas como por ejemplo los Sarcoma de Ewing en pared costal o pelvis y la lesión ósea se difícil de identificar en

RX simple el TC puede aportar información adicional sobre el patrón de destrucción cortical o el tipo de reacción perióstica en la valoración del hueso afecto.

### **Estudio de la enfermedad a distancia**

Aproximadamente el 20% de los pacientes con osteosarcoma presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico, la mayoría pulmonares (9). En el caso del sarcoma de Ewing aproximadamente un 25% tienen metástasis detectables en el debut, la mayoría en pulmón (50%) seguidas por metástasis óseas y metástasis en médula ósea. y el 10% de pacientes con sarcoma de Ewing tienen metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico. El estudio de extensión incluye RX de tórax, gammagrafía ósea y TC torácico (2,10). La tomografía computarizada (TC) es la técnica de imagen de elección en la valoración del parénquima pulmonar (11). El estudio se realiza con técnica helicoidal con adquisición volumétrica de ambos pulmones en una sola apnea tras inspiración profunda. Habitualmente no se administra contraste a no ser que exista sospecha de afectación de pared torácica, mediastino o hilios pulmonares. Tiene una alta sensibilidad en la detección de nódulos pulmonares que pueden mostrar zonas de osificación (12). En general se asume que los nódulos pulmonares mayores de 5 mm en niños son metastásicos (13).

La gammagrafía ósea con Tecnecio 99 MDP es parte del estudio inicial para la detección de metástasis óseas. La utilización de técnica SPECT aumenta la sensibilidad de la técnica (8).

El estudio de extensión mediante PET/CT está en estudio aunque existen publicaciones que apoyan su utilidad (14–16). En los casos de sarcoma de Ewing podría tener una sensibilidad mayor que la gammagrafía ósea en la detección de metástasis óseas (15,17,18).

### Evaluación de la respuesta al tratamiento

Tras el diagnóstico y el tratamiento la respuesta Histológica sigue siendo el principal criterio pronóstico en el sarcoma óseo con enfermedad localizada. El reto actual para las técnicas de imagen es el de definir criterios de respuesta terapéutica e identificar factores con valor pronóstico.

En las radiografías simples la osificación en el tumor residual y en las partes blandas y el engrosamiento de la reacción perióstica se han descrito como signos de buena respuesta al tratamiento, aunque son hallazgos muy variables y no muestran buena correlación con la respuesta histológica [8].

Resonancia magnética: debería realizarse al finalizar la quimioterapia adyuvante, previa al tratamiento quirúrgico [19,20]. El estudio de RM post quimioterapia juega un papel fundamental en la planificación del tratamiento local [8]. EL estudio de RM permite delimitar la extensión longitudinal del tumor en el hueso, la posible extensión transfisaria o articular y el desplazamiento o atrapamiento de estructuras vasculares o nerviosas adyacentes. El protocolo de estudio debería ser idéntico al realizado en el momento del diagnóstico y estadiaje. Debe incluir secuencias potenciadas en T1 y T2 (STIR) incluyendo las articulaciones proximal y distal a la zona ósea afecta. Debe obtenerse una volumetría tumoral global tanto del componente óseo como de las partes blandas. La reducción global de volumen tumoral se ha demostrado como un buen marcador de respuesta en el sarcoma de Ewing aunque insuficiente en casos de osteosarcoma [21].

Los cambios en la intensidad de señal del tumor después del tratamiento resultan insuficientes para cuantificar el tumor residual viable. La valoración del realce tardío tras la administración de contraste resulta también insuficiente no pudiendo diferenciar entre tumor residual viable o tejido de granulación secundario a necrosis tumoral. El estudio dinámico tras la administración de puede ayudar a

detectar zonas de tumor viable (que presentan áreas de intenso realce precoz) y zonas de necrosis y fibrosis (avasculares). La valoración cuantitativa con curvas de intensidad de señal versus tiempo permite cuantificar la intensidad del realce, el pico máximo y la pendiente de la curva de realce [20,22–24].

En lesiones tumorales y siempre que se excluyan áreas de necrosis o hemorragia existe un paralelismo entre alta celularidad y difusión. La pérdida de celularidad por la respuesta al tratamiento se traduce en una menor restricción a la difusión con aumento del valor de difusión aparente (ADC). La aplicación de esta técnica de RM para la cuantificación de la respuesta tiene un futuro muy interesante aunque sigue pendiente de una validación clínica [25,26].

En cuanto al FDG-PET existen datos en la literatura que sugieren que el grado metabólico del sarcoma óseo se modifica de forma significativa con el tratamiento quimioterápico y que este cambio podría ser un indicador de buena respuesta al tratamiento, la cuantificación del SUV en el momento del diagnóstico y tras finalizar el tratamiento permitiría cuantificar el grado de respuesta [27–31].

### Diagnóstico por imagen del seguimiento:

El objetivo de este seguimiento es la detección de lesiones que puedan ser tributarias de tratamiento. Las recomendaciones generales se resumen en la *Tabla II*.

**Tabla I.** Diferencias entre Osteosarcoma y Sarcoma de Ewing

	<b>Osteosarcoma</b>	<b>Sarcoma de Ewing</b>
Edad	15-25 años	0-25 años
Localización	Matáfisis de hueso largos	Metadiáfisis de huesos largos. Esqueleto axial y pelvis
Matriz	Mineralización algodonosa (esclerosis / osificación)	No mineralizada No mineralizada
Reacción perióstica	En “rayos de sol”, triángulo de Codman”	En “capas de cebolla”, “ en cepillo”
Metástasis	Pulmón (80%), hueso (20%)	Pulmón, ganglios linfáticos y excepcionalmente a médula ósea

**Tabla II.** Protocolo de seguimiento mediante técnicas de imagen:

Estudio	1 y 2º año	3º y 4º año	5–10 años	posterior
Visita y RX tórax	Cada 2 meses (entre 6 semanas y 3 meses)	Cada 2–4 meses	Cada 6 meses	Cada 6-12 meses
CT Tórax	Cada 4 meses (alternar RX y CT cada 2 meses)	Cada 6 meses (alternar RX y CT cada 3 meses)		
RX de la lesión ósea	Cada 4 meses	Cada 4 meses	Cada año	
Gammagrafía ósea	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada año	

**Bibliografía:**

1. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiol Clin North Am.* 2011 Jul;49(4):749–vii.
2. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep 1;25 (suppl\_3):iii113-iii123.
3. George A, Grimer R. Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas: could they be diagnosed earlier? *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 May;94(4):261–6.
4. Garcia del Muro X, de Alava E, Artigas V, Bague S, Braña A, Cubedo R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:133–46.
5. Brian D. Coley. *Caffey’s Pediatric Diagnostic Imaging.* Twelfth edition. Elsevier Saunders; 2013.
6. Wu JS, Hochman MG. *Bone Tumors: A Practical Guide to Imaging.* Springer Science & Business Media; 2012. 424 p.
7. Wootton-Gorges SL. MR imaging of primary bone tumors and tumor-like conditions in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2009 Aug;17(3):469–487, vi.
8. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KLB, Eary JF, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and

- osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):163–70.
9. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am*. 1997 Aug;44(4):973–89.
  10. Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Casali PG, ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:140–2.
  11. Vanel D, Henry-Amar M, Lumbroso J, Lemalet E, Couanet D, Piekarski JD, et al. Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma: roles of standard radiography, tomography, CT, scintigraphy, and tomoscintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Sep;143(3):519–23.
  12. Picci P, Vanel D, Briccoli A, Talle K, Haakenaasen U, Malaguti C, et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol*. 2001 Nov;12(11):1601–4.
  13. Grampp S, Bankier AA, Zoubek A, Wiesbauer P, Schroth B, Henk CB, et al. Spiral CT of the lung in children with malignant extra-thoracic tumors: distribution of benign vs malignant pulmonary nodules. *Eur Radiol*. 2000;10(8):1318–22.
  14. Quartuccio N, Fox J, Kuk D, Wexler LH, Baldari S, Cistaro A, et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jan;204(1):153–60.
  15. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5435–41.
  16. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DCP, van der Graaf WTA, Vaalburg W, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2004 Feb;30(1):83–101.
  17. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 2000 Sep;27(9):1305–11.
  18. Denecke T, Hundsdörfer P, Misch D, Steffen IG, Schönberger S, Furth C, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):1842–53.
  19. Bajpai J, Gamnagatti S, Kumar R, Sreenivas V, Sharma MC, Khan SA, et al. Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis. *Pediatr Radiol*. 2010 Oct;41(4):441–50.
  20. Brisse H, Ollivier L, Edeline V, Pacquement H, Michon J, Glorion C, et al. Imaging of malignant tumours of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment. *Pediatr Radiol*. 2004 Aug;34(8):595–605.
  21. Abudu A, Davies AM, Pynsent PB, Mangham DC, Tillman RM, Carter SR, et al. Tumour volume as a predictor of necrosis after chemotherapy in Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Mar;81(2):317–22.
  22. Favinger JL, Hippe DS, Davidson DJ, Elojeimy S, Roth ES, Lindberg AW, et al. Soft Tissue Sarcoma Response to Two Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy: A Multireader Analysis of MRI Findings and Agreement with RECIST Criteria and Change in SUVmax. *Acad Radiol*. 2017 Dec 19.

23. Ongolo-Zogo P, Thiesse P, Sau J, Desuzinges C, Blay JY, Bonmartin A, et al. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. *Eur Radiol.* 1999;9(5):907–14.
24. Torricelli P, Montanari N, Spina V, Manfrini M, Bertoni F, Saguatti G, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging subtraction in evaluating osteosarcoma response to chemotherapy. *Radiol Med.* 2001 Mar;101(3):145–51.
25. Degnan AJ, Chung CY, Shah AJ. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging assessment of chemotherapy treatment response of pediatric osteosarcoma and Ewing sarcoma malignant bone tumors. *Clin Imaging.* 2018 Feb;47:9–13.
26. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Ochi M, Adachi N. Value of diffusion-weighted imaging for evaluating chemotherapy response in osteosarcoma: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2017 Jul;7(1):88–92.
27. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2009 Jan; 23(1):89–95.
28. Byun BH, Kong C-B, Lim I, Choi CW, Song WS, Cho WH, et al. Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2013 Jul;54(7):1053–9.
29. Bailly C, Leforestier R, Campion L, Thebaud E, Moreau A, Kraeber-Bodere F, et al. Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *PLoS ONE.* 2017;12(8): e0183841.
30. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, Michalak E, Chaber R, Pogorzala M, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol.* 2016 Feb;18(2):189–95.
31. Kasalak Ö, Overbosch J, Glaudemans AWJM, Boellaard R, Jutte PC, Kwee TC. Primary tumor volume measurements in Ewing sarcoma: MRI inter- and intraobserver variability and comparison with FDG-PET. *Acta Oncol.* 2017 Nov 9;1–7.

## 6. Imagen funcional de los tumores musculoesqueléticos pediátricos

**Salvador Mañé Herrero**

*“Solo se puede diagnosticar lo que se sospecha... Solo se sospecha lo que uno conoce o sabe de su existencia.”*

Los tumores musculoesqueléticos malignos pueden aparecer a cualquier edad, pero cada tipo histológico tiene una edad de presentación característica. Los tumores típicos de la edad pediátrica no son exclusivos de la misma, sino que la mayoría también suelen darse en adultos jóvenes.

Las lesiones malignas musculoesqueléticas están entre los tumores sólidos más frecuentes de la infancia. Los tumores óseos malignos más frecuentes en la edad pediátrica son el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el rhabdomyosarcoma.

En estos tumores, los estudios por imagen se usan para el estadiaje inicial de la enfermedad, para valorar la respuesta al tratamiento y para el control de una posible recidiva. En el estadiaje inicial, es necesario diagnosticar posibles metástasis a distancia. Además de las implicaciones pronósticas, la identificación de enfermedad a distancia puede modificar la pauta de tratamiento. Por ejemplo, en niños con osteosarcoma, las metástasis pueden retrasar el control quirúrgico del tumor primario, mientras que en pacientes con sarcoma de Ewing, cada metástasis a distancia necesita un control terapéutico local.

La utilidad de los diferentes métodos de diagnóstico por la imagen para la valoración de los tumores óseos está por definir y requiere más estudios. Esto es debido, en parte, a la baja prevalencia de estos tumores en niños y la necesidad de hacer extrapolaciones de estudios con pacientes de todas las edades. Algunas lesiones musculoesqueléticas tienen unos hallazgos característicos radiológicos, en la tomografía computarizada

(CT) o en la imagen por resonancia magnética (MRI). En estos casos el diagnóstico se puede hacer por imagen. Sin embargo, muchos tumores requieren la biopsia de la lesión.

La introducción de la PET (Tomografía por emisión de positrones), y especialmente la imagen híbrida con  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT ha transformado la pediatría nuclear oncológica. Muchos grupos de investigación han intentado identificar el papel de  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT para distinguir entre tumores benignos y malignos. Los tumores malignos suelen tener más avidéz de FDG que los tumores benignos. En niños y adultos con tumores óseos hay una buena correlación entre el grado del tumor y la actividad de FDG. Sin embargo, hay un solapamiento en la captación de FDG entre los tumores malignos y benignos por lo que la actividad de FDG no puede usarse para predecir las características del tumor. En particular, los intentos para usar un específico valor SUV como un “cut-off” para predecir malignidad han tenido poco éxito.

Para la mayoría de los tumores musculoesqueléticos malignos, las imágenes de cuerpo entero son esenciales para identificar sitios de enfermedad a distancia. Los estudios de cuerpo entero más utilizados son el scan óseo o la  $^{18}\text{F}$ -FDG/PET dependiendo del tipo de tumor, aunque en muchos casos estos estudios pueden ser complementarios y se tengan que usar ambos. El papel de la MRI de cuerpo entero está evolucionando y se está añadiendo como técnica de imagen de cuerpo entero.

### RADIOFÁRMACOS

Los estudios de medicina nuclear utilizados para valorar los tumores musculoesqueléticos son el **SCAN OSEO** y la  **$^{18}\text{F}$ FDG/PET**.

En el **scan óseo** se usan como radiofármacos complejos fosforados marcados con

	RADIOFÁRMACOS	TÉCNICA
SCAN ÓSEO	$^{99m}\text{Tc}$ -HDP	GAMMAGRAFÍA SPET SPET/CT
	$^{18}\text{F}$ -NaF	PET PET/CT
ESTUDIO METABOLISMO GLUCÍDICO	$^{18}\text{F}$ FDG	PET PET/CT

$^{99m}\text{Tc}$ , como el  $^{99m}\text{Tc}$ -metildifosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -HDP). Con la introducción de la tomografía por emisión de positrones (PET) disponemos de otro radiofármaco, el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro sódico ( $^{18}\text{F}$ -NaF), que también puede utilizarse como trazador óseo para la obtención de imágenes del esqueleto en tumores benignos y malignos.

La  **$^{18}\text{F}$ -fluoruro-2-deoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ FDG)** es un análogo de la glucosa marcado con  $^{18}\text{F}$ . Es el radiofármaco PET más importante por sus características metabólicas y por su aplicación en el estudio de patologías muy diversas. La FDG que entra en las células queda fijada en su interior por un atrapamiento metabólico lo que, como radiofármaco ( $^{18}\text{F}$ FDG), podemos utilizarla para el estudio de la patología tumoral como marcador de metabolismo glucídico celular.

## TÉCNICAS

La **gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$ -difosfonatos (GO)** es la técnica más comúnmente utilizada para el estudio de enfermedad ósea por su disponibilidad, su sensibilidad y por la posibilidad de visualizar todo el esqueleto en un tiempo y coste razonable. (*Figs. 1, 2 y 3*).

El uso de la **tomografía por emisión de fotón único (SPET)** y la incorporación de técnicas híbridas como la **SPET/CT** ha mejorado tanto la sensibilidad como la especificidad de la GO, aumentando la seguridad y precisión diagnóstica.

**¿Qué es una técnica híbrida?** La imagen híbrida es la integración de dos imágenes tomográficas de distintas modalidades de diagnóstico por la imagen con el fin de presentarlas de forma conjunta para facilitar el diagnóstico. Las imágenes tomográficas de medicina nuclear (SPET y PET) reflejan el estado funcional de un proceso, pero son insuficientes para la localización anatómica exacta de la patología. Los sistemas híbridos (PET/CT y SPET/CT) incorporan en un mismo equipo los componentes de medicina nuclear y de radiología y permiten adquirir las imágenes funcionales y anatómicas secuencialmente y generar corregritos en un simple estudio. En estos estudios los resultados son más diagnósticos y precisos.

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** es una técnica que obtiene una alta resolución, proporciona datos de cuerpo entero y permite la cuantificación de las captaciones del radiofármaco. Los dos radiofármacos utilizados para la valoración de tumores musculoesqueléticos pediátricos son el  **$^{18}\text{F}$ -fluoruro** como trazador óseo y la  **$^{18}\text{F}$ FDG** que permite valorar la afectación ósea y la de tejidos blandos.

La captación de  **$^{18}\text{F}$ -fluoruro** en las lesiones óseas malignas refleja el aumento del flujo vascular regional y recambio óseo. La captación de este trazador es mayor que la de los difosfonatos lo que produce un mayor indi-

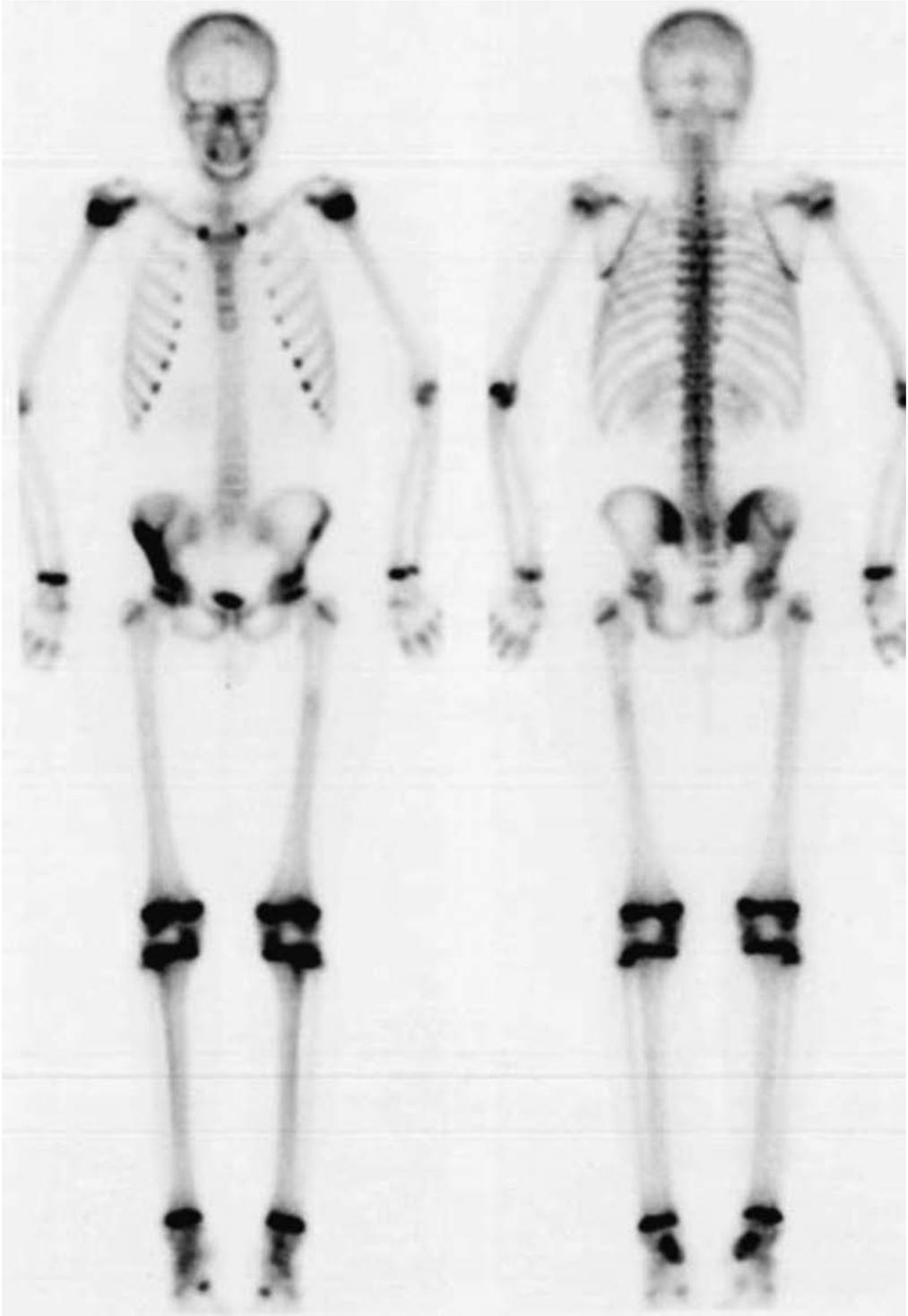


Figura 1. G.OSEA Tc99m-HDP. Lesión osteogénica en pelvis: Osteosarcoma.

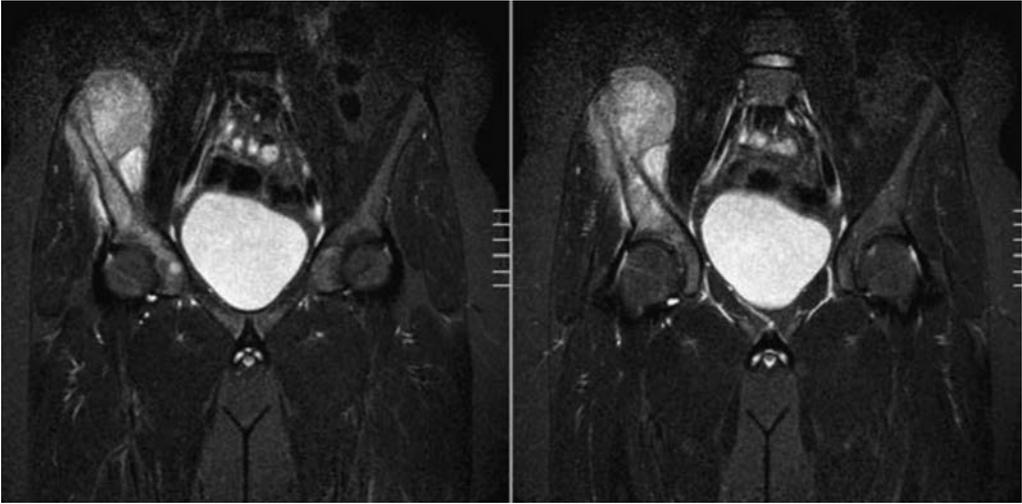


Figura 2. RMN: Lesión pélvica compatible con OS.

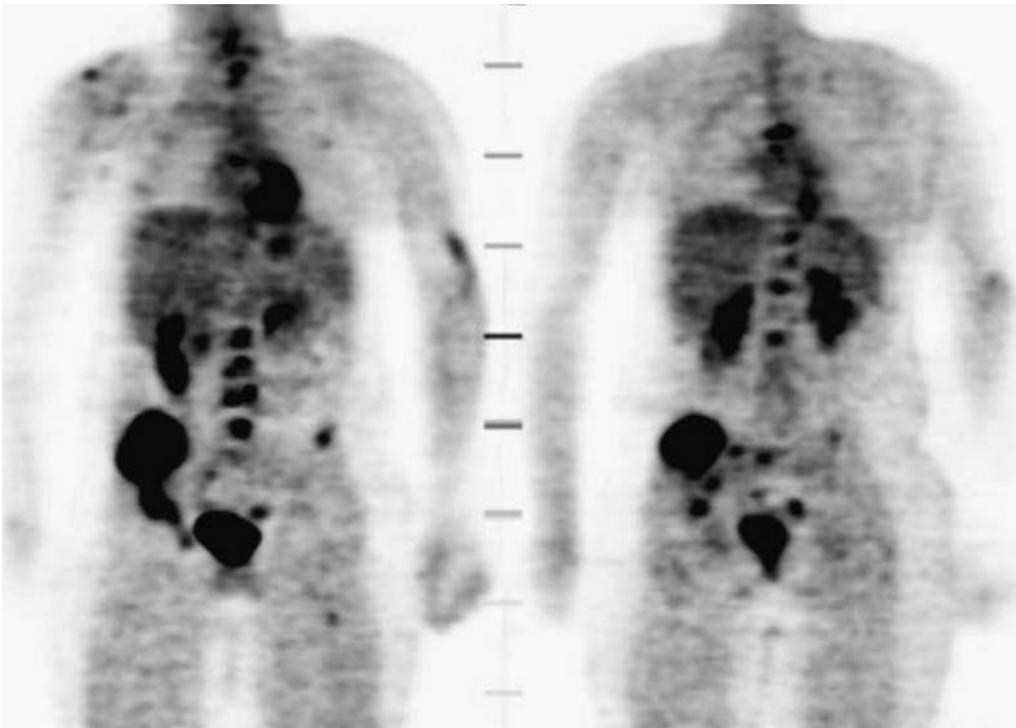


Figura 3.  $^{18}\text{F}$ -FDG. Hipermetabolismo en la lesión iliaca y M1 óseas.

ce tumor/fondo. Existe un aumento de la captación de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro tanto en las lesiones blásticas como líticas, lo que hace la  $^{18}\text{F}$ -fluoruro/PET sea más sensible que la GO.

La  $^{18}\text{F}$ FDG tiene la ventaja de poder detectar tanto la enfermedad ósea como de los tejidos blandos. Este radiofármaco es más sensible en la en la detección de lesiones óseas líticas que blásticas. También se ha observado un aumento de la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en lesiones óseas benignas, especialmente lesiones que contiene histiocitos o células gigantes incluyendo el osteoblastoma, el tumor pardo y el quiste óseo aneurismático.

El sistema híbrido PET/CT aumenta la especificidad y precisión diagnóstica de la técnica PET. (Figs. 4 y 5).

## APLICACIONES CLÍNICAS

### OSTEOSARCOMA

#### *Diagnóstico y estudio de extensión del osteosarcoma*

Durante años, la valoración inicial del osteosarcoma ha incluido un estudio óseo de cuerpo entero (whole-body bone scan) utilizado un agente radiomarcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  como el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metil difosfonato ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP). Recien-

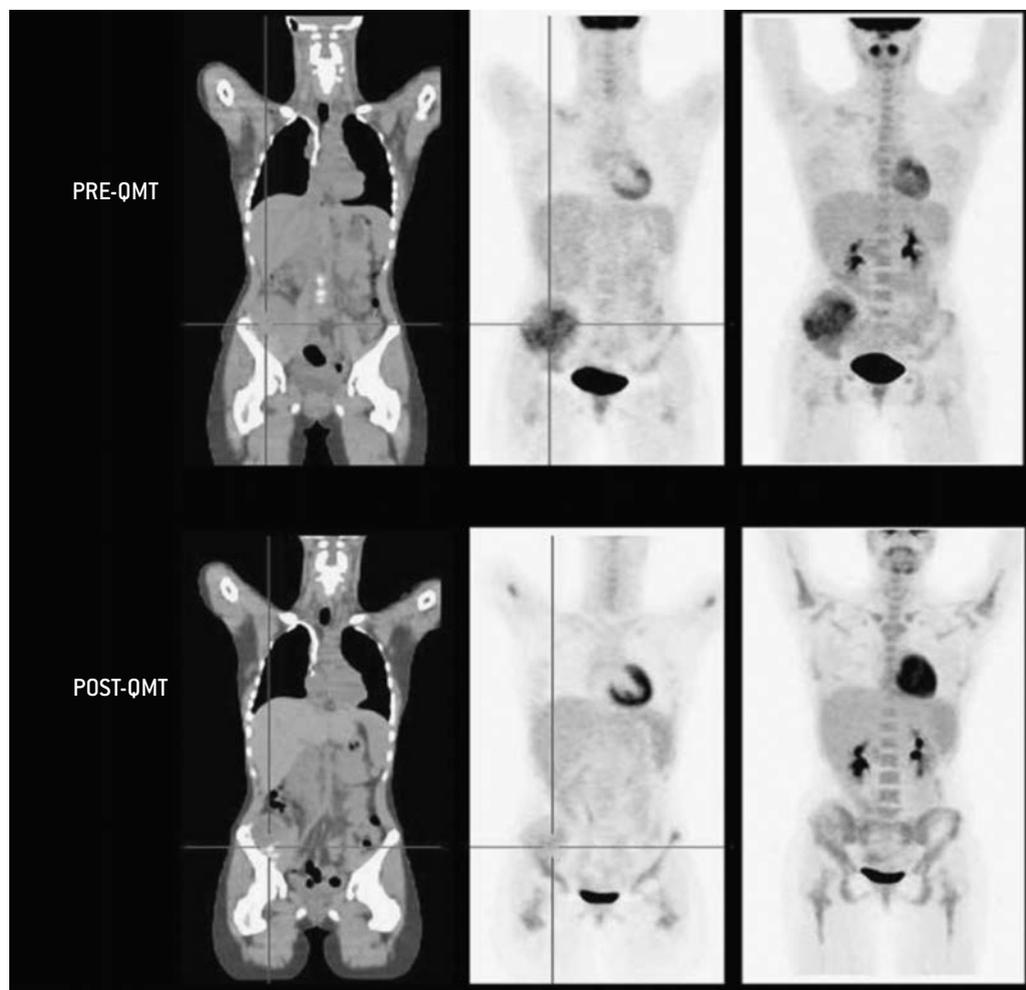


Figura 4. Sarcoma de Ewing. Imágenes de PET-TC al diagnóstico y tras tratamiento quimioterápico.

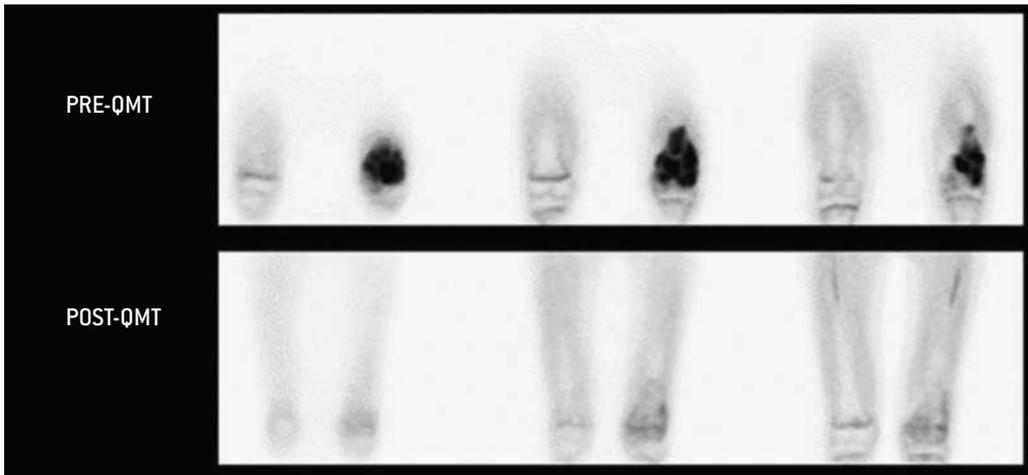


Figura 5. Sarcoma de Ewing. Imágenes localizadas de PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG antes y después de quimioterapia.

temente, también se están usando la  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP SPECT o la  $^{18}\text{F}$ -NaF PET. Los estudios óseos mediante medicina nuclear son sensibles y precisos para demostrar la extensión de la enfermedad osteoblástica local y para identificar enfermedad ósea metastásica. Aunque la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET puede detectar metástasis óseas, hay estudios que demuestran que el **scan óseo con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP o con  $^{18}\text{F}$ -NaF** puede detectar más metástasis óseas que la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. Se ha estudiado la utilidad de la **RM de cuerpo entero** para la valoración inicial del osteosarcoma pero los resultados no han sido mejores que el scan óseo de cuerpo entero.

La **Tomografía computarizada (CT)** es el estudio de elección en la valoración pulmonar, que es el sitio más común de metástasis de los sarcomas óseos.

La  $^{18}\text{F}$ -FDG PET no se usa de rutina para la evaluación inicial de los pacientes niños y adultos jóvenes con osteosarcoma.

#### **Osteosarcoma: valoración de la repuesta al tratamiento**

Los pacientes con osteosarcoma normalmente reciben quimioterapia neoadyudante antes de realizar un control local quirúrgico de la enfermedad. Una respuesta histológica

favorable a la quimioterapia, con más de un 90% de necrosis tumoral, se asocia a una escasa recurrencia local de la enfermedad.

El **scan óseo** y la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET se han usado para la evaluación preoperatoria de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyudante, por si pudieran ser una guía para el abordaje quirúrgico para el control local. Los resultados con la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET han sido mejores que con el **scan óseo** para este propósito, probablemente debido a que la respuesta en el scan óseo es más lenta que los cambios histológicos en el tumor por el tratamiento. Con la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, el  $\text{SUV}_{\text{max}}$  puede ser un buen predictor de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyudante pero es menos seguro para niveles intermedios de captación de FDG. Por tanto, el **scan óseo** y la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET no se usan para la valoración de la respuesta a la quimioterapia antes que la cirugía.

#### **Diagnóstico de la recidiva de un osteosarcoma.**

El mejor método de imagen para abordar el diagnóstico de una recidiva de un osteosarcoma no ha sido determinado.

Debido a la probabilidad de metástasis pulmonares, el seguimiento por imagen del osteo-

osarcoma después del tratamiento incluye la **CT de tórax**. El **scan óseo de cuerpo entero** también se usa en el seguimiento de la enfermedad por su sensibilidad en la detección de metástasis óseas y en partes blandas, incluido pulmones.

La valoración de recidiva local de la enfermedad es particularmente difícil. Las imágenes por **RM** pueden estar afectadas por artefactos debido a los implantes metálicos en el sitio de la cirugía; en el **scan óseo** y en la **<sup>18</sup>F-FDG PET** se pueden ver captaciones crónica por fenómenos de remodelación ósea y stress postquirúrgicos. Todos los estudios por imagen pueden ser inespecíficos. Se considera que el abordaje más adecuado para el diagnóstico de recidiva local de un osteosarcoma es complementar el uso de una imagen anatómica local, normalmente una **RM**, y una imagen funcional de cuerpo entero, normalmente el **scan óseo**.

## SARCOMA DE EWING

### *Diagnóstico y estudio de extensión del sarcoma de Ewing*

La valoración inicial del sarcoma de Ewing incluye la radiología convencional y una **RM** que se usa para evaluar la extensión local de la enfermedad. La **<sup>18</sup>F-FDG PET** no es mejor que la imagen convencional para la evaluación del tumor primario y la avidéz o intensidad de la captación de **FDG** no predice un pronóstico.

Para la identificación de metástasis a distancia se usa la imagen de cuerpo entero. Como el sarcoma de Ewing típicamente infiltra médula ósea y puede ser osteolítico, La **<sup>18</sup>F-FDG PET** será el método de elección aunque también se está utilizando la **RM de cuerpo entero**. Sin embargo, como estos métodos de imagen tienen baja sensibilidad para detectar pequeñas metástasis pulmonares, es necesario realizar una **CT tórax** de alta resolución. También hay estudios comparativos que

demuestran que la **<sup>18</sup>F-FDG PET** y la **RM de cuerpo entero** no son tan sensibles como la **<sup>99m</sup>Tc-MDP SPECT** o la **<sup>18</sup>F-NaF PET** para identificar lesiones óseas lo que indica que el estudio inicial de un sarcoma de Ewing requiere realizar un **scan óseo** y la **<sup>18</sup>F-FDG PET**.

### *Sarcoma de Ewing: valoración de la respuesta al tratamiento*

En el sarcoma de Ewing, la valoración de la respuesta al tratamiento puede requerir varias modalidades de imagen. La **RM** puede no detectar enfermedad residual y no siempre distingue entre tumor residual y necrosis. La **<sup>18</sup>F-FDG PET** puede identificar sitios de mínima enfermedad y es más útil para evaluar la respuesta metabólica al tratamiento.

### *Diagnóstico de la recidiva de un sarcoma de Ewing*

En los pacientes con sarcoma de Ewing, la recidiva local de la enfermedad se diagnóstica mediante **RM**. La **CT de tórax** es la técnica más apropiada para detectar recurrencia de enfermedad pulmonar. El **scan óseo** y la **<sup>18</sup>F-FDG PET** pueden ser útiles para detectar enfermedad a distancia pero siempre realizando un estudio de cuerpo entero incluyendo cráneo y extremidades. (*Figs. 6, 7, 8, 9, 10 y 11*).

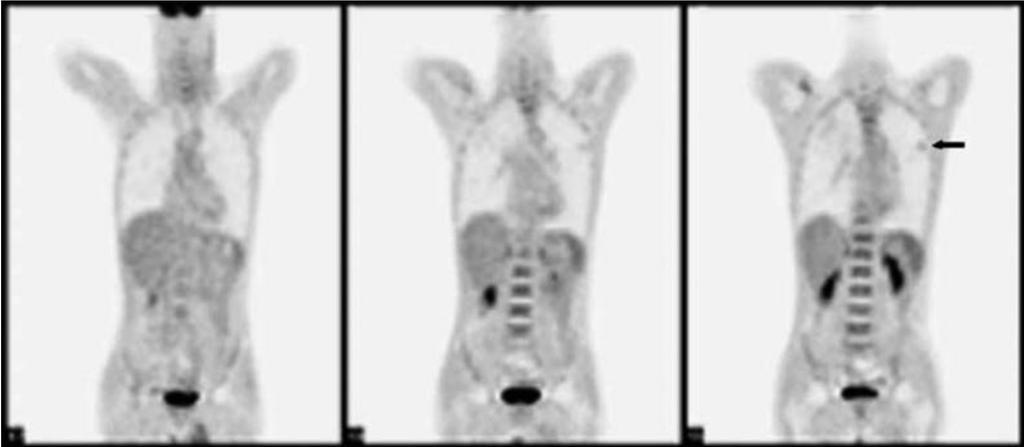


Figura 6. M1 pulmonar de osteosarcoma. Imagen de PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

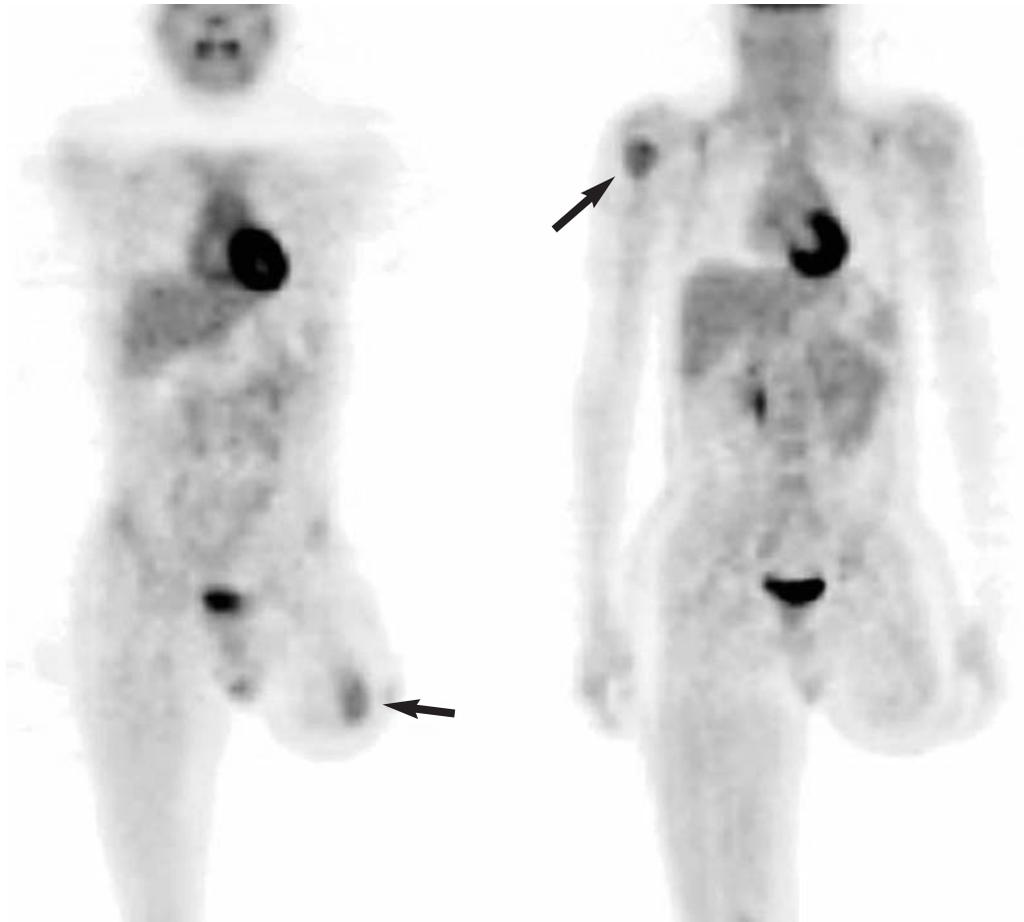


Figura 7. PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Recidiva de OS en muñón de amputación y M1 en cabeza humeral.

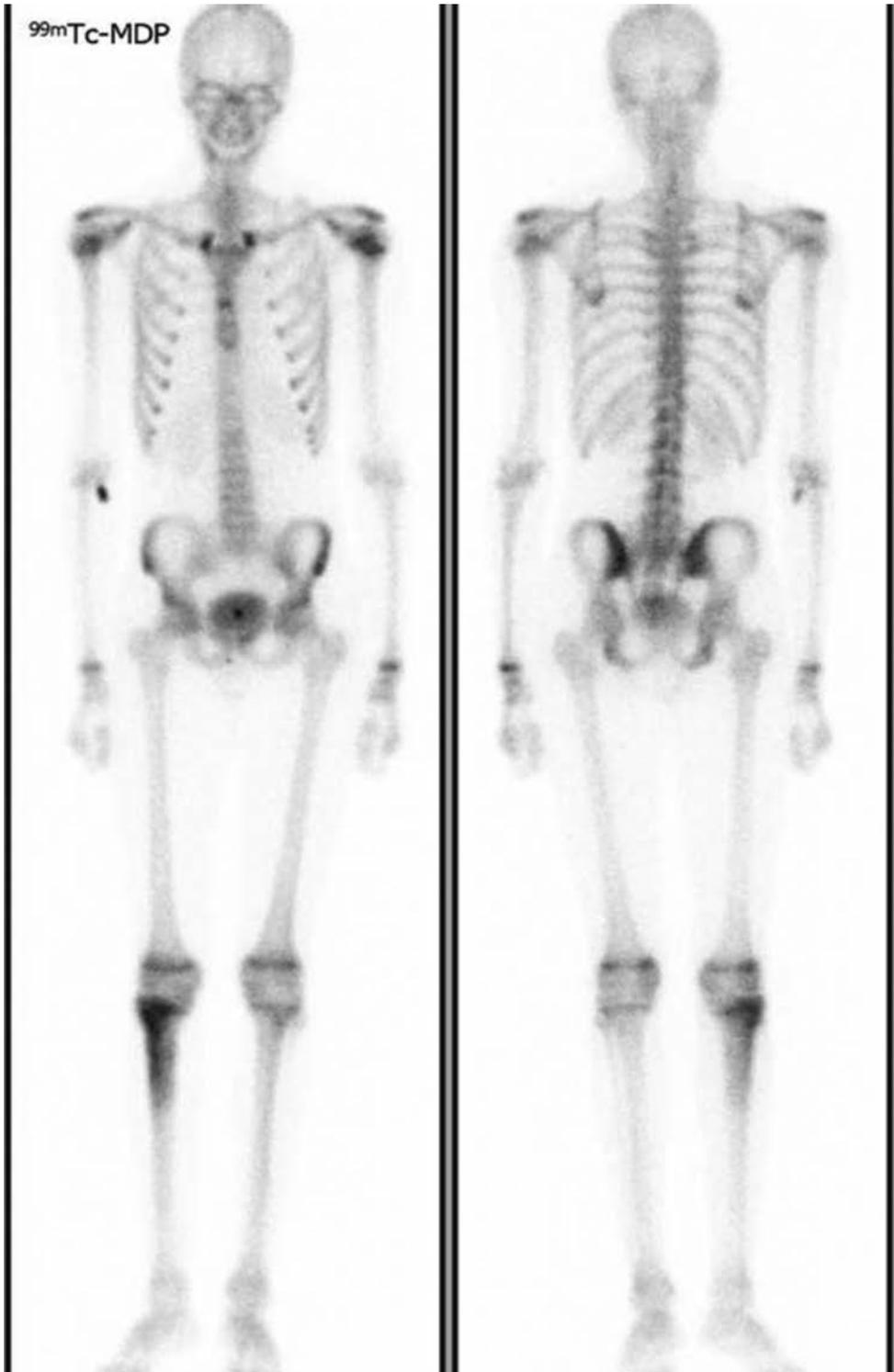


Figura 8. Sarcoma de Ewing tibial. Gammagrafía ósea con Tc99-MDP.

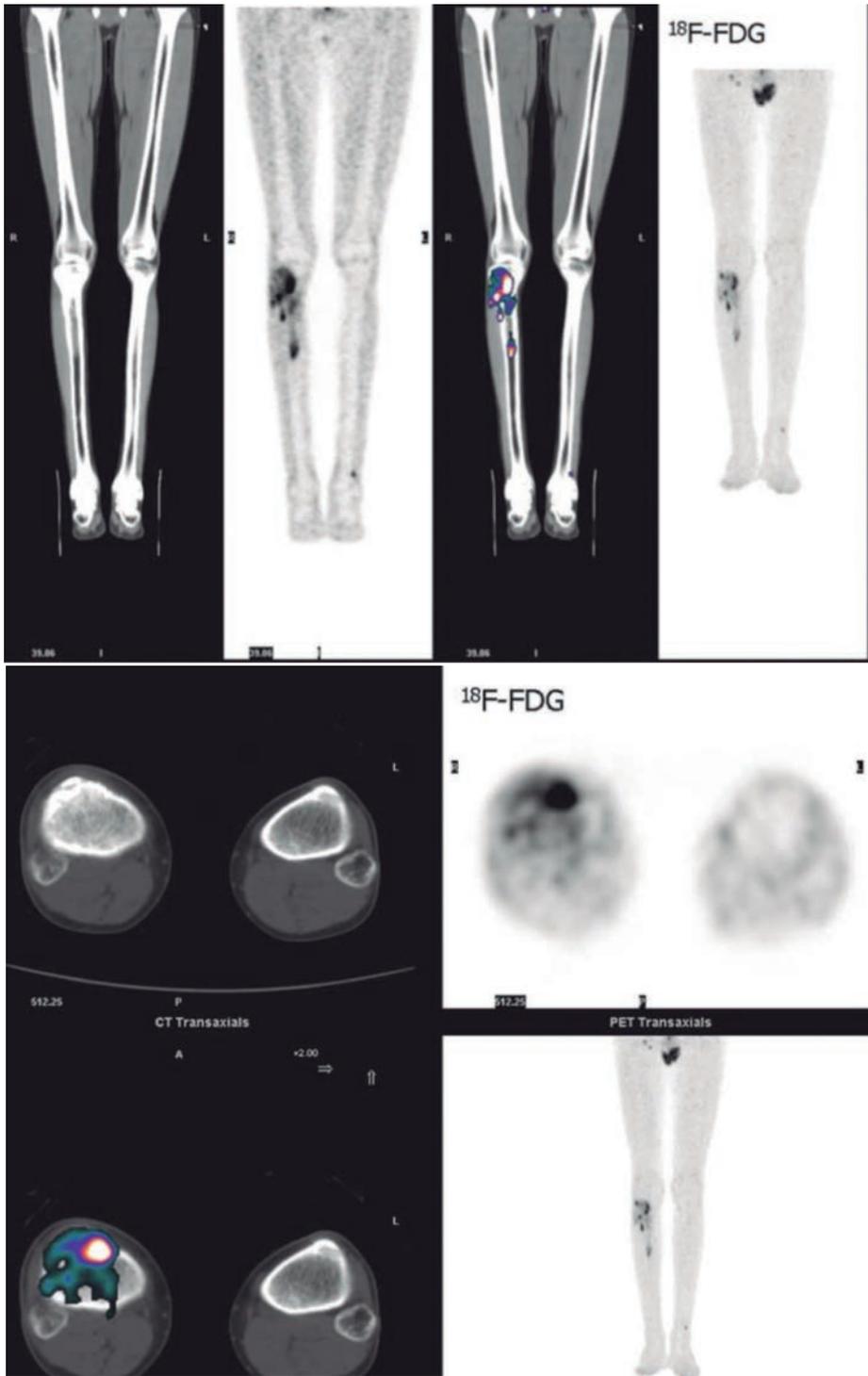


Figura 9. PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Sarcoma de Ewing tibial.

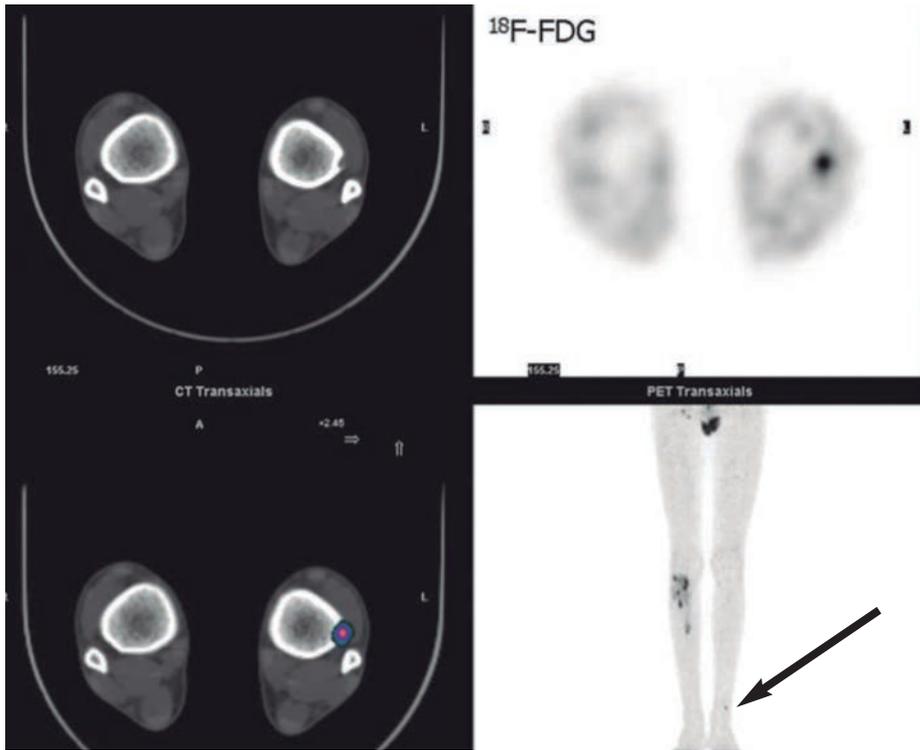


Figura 10. PET-TC CON  $^{18}\text{F}$ -FDG. Lesión osteolítica en maleolo tibial contralateral. Secundarismo óseo.

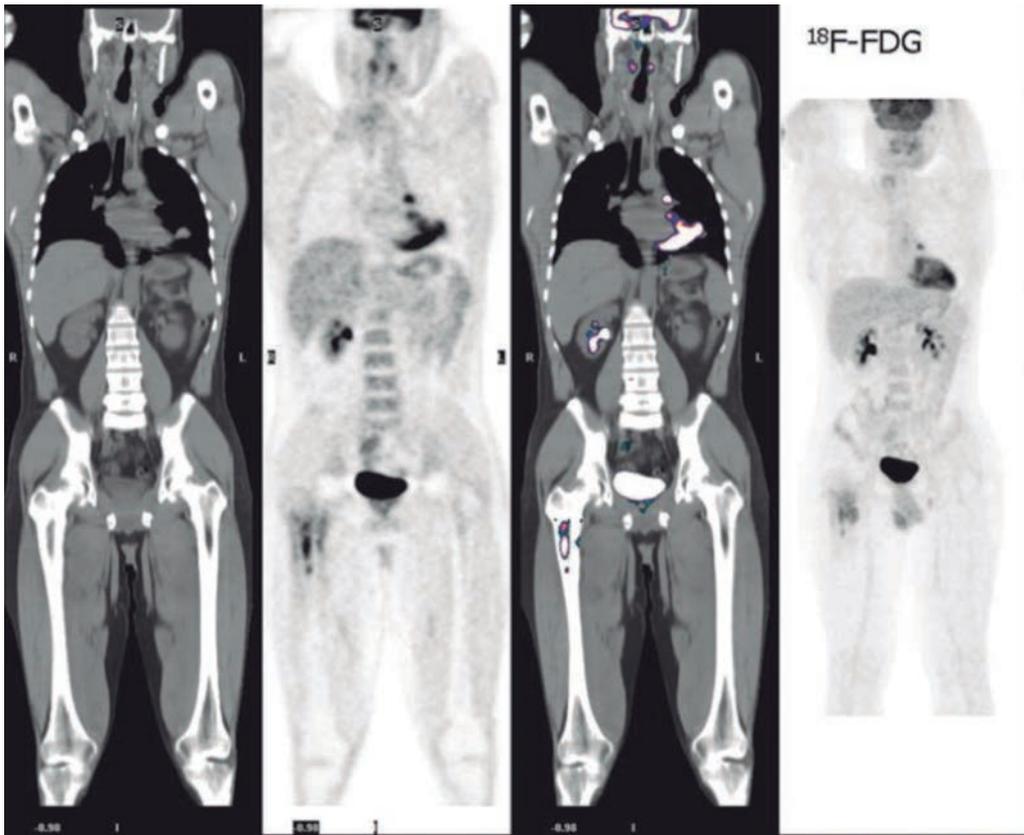


Figura 11. PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en paciente con OS femur derecho.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad III EU, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy- D-glucose positron emission tomography. *Cancer*. 2002;94:3277-84.
2. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, et al. Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg*. 1999;86:550-6.
3. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:339-48.
4. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med*. 2008;49:68-78. <sup>tern</sup> of 18F-FDG uptake is seen in the pelvic mass. Increased uptake also is seen in the bones of the pelvis and proximal femurs, (c) A pelvic MRI shows a large heterogeneously enhancing mass in the lower pelvis that extends through the left obturator foramen. Abnormal marrow signal suggests infiltrative bone marrow disease, (d) Co-registration of PET and MRI images demonstrates that the large pelvic mass is FDG-avid and confirms diffuse bone marrow involvement with FDG-avid rhabdomyosarcoma.

5. 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.
6. Bischoff M, Bischoff G, Buck A, et al. Integrated FDG-PET-CT: its role in the assessment of bone and soft tissue tumors. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 130:819-27.
7. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99ffi1649; 1999.
8. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003 ;348: 694-701.
9. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med*. 2003;44:930-42.
10. Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AHM, Uscinska BM, on behalf of the European Osteosarcoma Group. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2001;37:39-46.
11. Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist*. 2004; 9:422-41.
12. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;204:9-24.
13. Wuisman P, Enneking WF. Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastases. *J Bone Joint Surg Am*. 1990; 72:60-8.
14. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1305-11.
15. Volker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:5435-41.
16. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *Am J Roentgenol*. 2001;177:229-36.
17. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med*. 1999;40:1637-43.
18. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG- PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol*. 2001;12:479-86.
19. Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, et al. Quantitative [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. *Clin Cancer Res*. 1998;4:1215-20.
20. Franzius C, Bielack S, Flege S, Sciuk J, Jurgens H, Schober O. Prognostic significance of 18F-FDG and 99mTc-methylene diphosphonate uptake in primary osteosarcoma. *J Nucl Med*. 2002;43:1012-7.
21. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, Jurgens H, Schober O. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumor with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med*. 2000;25:874-81.
22. Hawkins DS, Conrad III EU, Butrynski JE, Schuetze SM, Eary JF. [F-18]-Fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer*. 2009;115:3519-25.

23. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG- PET. *Ann Nucl Med.* 2009;23:89095.
24. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, et al. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by 1SF-FDG PET and MRI. *J Nucl Med.* 2009;50:1435-40.
25. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol.* 2002;13:157-60.
26. Jadvar H, Gamie S, Ramanna L, Conti PS. Musculoskeletal system. *Semin Nucl Med.* 2004;34:254-61.
27. Hain SF, O'Doherty MJ, Lucas JD, Smith MA. Fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of stumps following amputation for soft tissue sarcoma. *Nucl Med Commun.* 1999;20:845-8.
28. Furth C, Amthauer H, Denecke T, Ruf J, Henze G, Gutberlet M. Impact of whole-body MRI and FDG- PET on staging and assessment of therapy response in a patient with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:607-11.
29. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of the bone: final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1818-29.
30. Marec-Berard P, Philip T. Ewing sarcoma: the pediatrician's point of view. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:477-80.
31. Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:830-8.
32. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup CEwing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3108-14.
33. 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.
34. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. [11F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8828-34.
35. Mazumdar A, Siegel MJ, Narra V, Luchtmann-Jones L. Whole-body fast inversion recovery MR imaging of small cell neoplasms in pediatric patients: a pilot study. *Am J Roentgenol.* 2002;179:1261-6.
36. Mentzel H-J, Kentouche K, Sauner C, et al. Comparison of whole-body STIR-MRI and 99mTc-methylene-diphosphonate scintigraphy in children with suspected multifocal bone lesions. *Eur Radiol.* 2004;14: 2297-302.
37. Arush WM, Israel O, Postovksy S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18Huor-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:901-5.
38. DeLonga D, Baker A, Treves ST, Grant FD. Utility of bone scintigraphy as an adjunct to FDG-PET in the initial evaluation of Ewing's sarcoma. Annual meeting of the Society of Nuclear Medicine, Salt Lake City. 2010. Abstract 1650.
39. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer.* 1999;35:1773-82.
40. McCarville MB, Christie R, Daw NJ, Spunt SL, Kaste SC. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *Am J Roentgenol.* 2005;184:1293-304.

# 7. Papel de la radioterapia en el tratamiento de los tumores óseos malignos de la infancia y la adolescencia

*Mónica Ramos Albiac*

*Jordi Giralte López de Sagredo*

## INTRODUCCIÓN

Los tumores óseos malignos representan alrededor de un 10% de los sarcomas de los pacientes en la edad pediátrica [1]. Las entidades más prevalentes por orden de frecuencia son el Osteosarcoma y el Sarcoma de Ewing. El Rabdomiosarcoma suele ser considerado como un sarcoma de partes blandas, dado su origen mesenquimal, y no propiamente óseo. Por este motivo nos centraremos en el papel terapéutico de la radioterapia en las dos primeras entidades.

La radioterapia tiene un papel fundamental en el tratamiento multidisciplinar recomendado por los diferentes protocolos de tratamiento actuales en el Sarcoma de Ewing y en el Rabdomiosarcoma. En el Osteosarcoma el tratamiento suele consistir en cirugía y quimioterapia reservándose el tratamiento con radioterapia para casos muy específicos.

## INDICACIONES CLÍNICAS EN EL SARCOMA DE EWING

El Sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo primario más frecuente, con un pico de incidencia en la infancia (10 años) y otro durante la adolescencia (14-20 años). Se considera una enfermedad sistémica desde el diagnóstico dada la tendencia a la recidiva en forma de metástasis y el papel fundamental de la quimioterapia en la mejoría del pronóstico de estos pacientes. Con los tratamientos multidisciplinarios de hoy en día que incluyen quimioterapia, cirugía y radioterapia, se alcanza una supervivencia global a 5 años del 70% en los casos de enfermedad localizada al diagnóstico y un 25-30% en aquellos pacientes con enfermedad metatásica o recaídas.

La radioterapia tiene un papel en el control local de la enfermedad junto con la cirugía. No existen ensayos clínicos randomizados que comparen el control local y la supervivencia de ambos tratamientos. Existe una tendencia, en los estudios europeos realizados, a un mayor control local y supervivencia global en aquellos casos en los que la cirugía puede conseguir una resección completa con márgenes negativos amplios (R0) [2]. Los ensayos clínicos europeos en los que se basa la estrategia terapéutica actual del Sarcoma de Ewing son principalmente el CESS (Cooperative Ewing's Sarcoma Studies) 81, 86 y el EICESS (European Intergroup Ewing's Sarcoma Study) 92 en los que se utiliza un tratamiento multidisciplinar que incluye quimioterapia, cirugía y radioterapia. El tratamiento local no se randomizó (esto no se ha hecho en ningún estudio publicado) y se adecuó a las características individuales de cada tumor y paciente. La radioterapia como único tratamiento local sólo se utilizó en aquellos tumores irreseccable. En el EICESS 92 se contempla la opción de radioterapia preoperatoria a dosis de 44-54 Gy, que son las mismas dosis empleadas en los tratamientos postoperatorios en este mismo ensayo clínico. Analizando los pacientes de los tres ensayos los resultados de supervivencia libre de eventos para el control local fueron superiores para la estrategia de cirugía más radioterapia (sea pre o postoperatoria) que para aquellos que recibieron radioterapia exclusivamente con una tasa de recidiva local del 5-6% para con cirugía +/- radioterapia versus el 29% para radioterapia exclusiva [3,4]. La supervivencia libre de eventos a los 5 años fue del 54% en el CESS 81, 61% en el CESS 86 y

62% en el EICESS 92. Este aumento en la supervivencia entre el primer ensayo y los dos siguientes es principalmente debido a la disminución de la tasa de recidivas locales del 13% en el CESS 81 al 4% en el CESS 86 y 5% en el EICESS 92 [4]. Asimismo, la tasa de recidiva local en aquellos pacientes tratados con cirugía sola con una amplia resección pero pobre respuesta histológica a la quimioterapia de inducción fue del doble [12%] que la de los mismos pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria [6%] [4].

Por tanto, la secuencia terapéutica en los protocolos actuales incluye: quimioterapia de inducción, cirugía y posterior quimioterapia adyuvante más radioterapia local en aquellos casos en los que se considera indicada según los datos de los estudios realizados. Dichas indicaciones de esta radioterapia post-operatoria son:

- Mala respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, definida como menos del 90% de necrosis tumoral o más de un 10% de células tumorales viables en la pieza quirúrgica.

- Márgenes quirúrgicos próximos ó margen microscópico (R1) definido como menos de 5 mm en zona de grasa o musculatura, menos de 2 mm en fascia y menos de 10 mm alrededor del hueso afecto.

- Márgenes quirúrgicos afectados con enfermedad macroscópica residual (R2), en aquellos casos en los que no es posible quirúrgicamente obtener un margen negativo. Esta situación debería ser excepcional [2].

- No posibilidad de resección quirúrgica de todos los tejidos afectados al diagnóstico, aunque el margen quirúrgico post-quimioterapia sea negativo.

- Contaminación del lecho tumoral por una fractura desplazada en aquellos casos en los que no sea posible realizar una resección quirúrgica de los tejidos contaminados.

- En determinadas localizaciones donde el control local es más complejo:

- Columna y paraespinales. Dado que la resección en estas localizaciones raramente es completa y a menudo es cirugía intralesional.

- Pelvis y sacro. Puesto que es infrecuente y complicado poder resecar todo el volumen óseo afecto pre-quimioterapia.

- Tumores costales con derrame pleural. En estos casos existe una contaminación del espacio pleural y se debe realizar una irradiación del hemitórax afecto a dosis más bajas según tolerancia del tejido pulmonar (habitualmente entre 15 y 18 Gy, en fracciones de 1,5 Gy, a ajustar según la edad del paciente).

En la **Tabla 1** se especifican las dosis de irradiación recomendadas en cada uno de estos casos [2].

El tiempo adecuado de inicio de esta radioterapia post-operatoria o adyuvante ha sido evaluado en algunos estudios europeos, considerándose apropiado el inicio antes de los 60 días de la cirugía y teniendo un impacto en el control local de la enfermedad: 98% si se inicia antes de los 60 días versus 92% si se inicia posteriormente a dicho plazo [5].

En algunos casos específicos se puede plantear la indicación de radioterapia preoperatoria si se considera que se requerirá igualmente por otros factores (por ejemplo, mala respuesta al tratamiento de inducción) o si se prevee una resección quirúrgica marginal.

En los casos en los que la cirugía no es factible, o supone una morbilidad o riesgo de complicaciones inaceptables, se contempla la irradiación como tratamiento local exclusivo y con intención radical. Para las dosis recomendadas en estos casos ver la **Tabla 1**.

En los pacientes con metástasis pulmonares está indicada la irradiación bipulmonar hasta una dosis total de 15 Gy en 10 fracciones, que aporta un beneficio en el control de la enfermedad pulmonar en aquellos pacientes con respuesta previa a la quimioterapia y una mejoría en la supervivencia global [6].

**Tabla I.** Recomendaciones de dosis de radioterapia

	<b>Dosis (Gy)</b>	<b>Volumen</b>
Tumor macroscópico		
Margen R2	45 + 9	GTV <sub>1</sub> + GTV <sub>2</sub>
No resecable	54*	GTV <sub>1</sub>
Margen microscópico (R1)		
≥10% células tumorales viables	45 + 9	GTV <sub>1</sub> + GTV <sub>2</sub>
<10% células tumorales viables	45	GTV <sub>1</sub>
Resección completa (R0)		
≥10% células tumorales viables	45	GTV <sub>1</sub>
<10% células tumorales viables	0	0

GTV<sub>1</sub> = volumen tumoral pretratamiento

GTV<sub>2</sub> = volumen tumoral tras la quimioterapia de inducción (sobrepresión)

\* Se puede añadir una sobrepresión sobre el tumor (GTV<sub>2</sub>) de 5,4 Gy más si se desea y es factible

## INDICACIONES CLÍNICAS EN EL OSTEOSARCOMA

El Osteosarcoma ha sido históricamente considerado como un tumor resistente a las dosis y fraccionamientos de radioterapia convencional. Tanto es así que el tratamiento habitual de estos tumores incluye la quimioterapia neoadyuvante y posteriormente una estrategia quirúrgica muy agresiva, con márgenes amplios, para el control local de la enfermedad [7]. El uso de la radioterapia no ha sido evaluado en ningún ensayo clínico randomizado. Las recomendaciones del tratamiento local con radioterapia para estos pacientes se basan en resultados publicados por algunos centros especializados. Los grandes ensayos clínicos randomizados han testado diferentes esquemas de quimioterapia pre y post-operatoria, utilizando siempre la cirugía como herramienta exclusiva de tratamiento local.

Según un análisis retrospectivo de 41 pacientes con osteosarcomas irresecables o con márgenes cercanos u afectos tratados con radioterapia (dosis media de 66 Gy) se puede alcanzar un control local a 5 años del 68% (78% si resección total o subtotal versus

40% si únicamente biopsia). Las indicaciones de radioterapia postoperatoria en este estudio fueron aquellos pacientes con pobre respuesta a la quimioterapia de inducción, fractura patológica al debut o recidivas locales [8].

Las dosis de tratamiento no están establecidas, así que es el médico especialista en radioterapia quien las decide. Las dosis más utilizadas según las situaciones clínicas descritas son: 55-60 Gy en los casos de márgenes próximos pero negativos; 60-68 Gy en los casos con márgenes positivos microscópicos (R1); ≥ 68 Gy en los casos con tumor presente (R2 o irresecables) [8]. Para situaciones paliativas suelen emplearse dosis mucho más bajas, por ejemplo: 30 Gy en 10 fracciones.

En resumen, se podría recomendar plantear un tratamiento con radioterapia en las siguientes situaciones:

- Resección quirúrgica con margen microscópico (R1) positivo no ampliable. A plantear una radioterapia adyuvante o postoperatoria. En un estudio realizado en dos centros españoles con experiencia se han reportado resultados de un 82% de control local y un 73% de supervivencia global a los 10 años, en una

cohorte de 72 pacientes con osteosarcoma tratados con esta estrategia de radioterapia postoperatoria tras quimioterapia neoadyuvante y cirugía [9].

- Tumores irresecables localizados. Se utilizaría la radioterapia como única herramienta posible de control local [10,11].
- En pacientes metastásicos para la paliación de síntomas asociados a la invasión tumoral local o de las metástasis [10,11].

### CONSIDERACIONES ESPECIALES EN CUANTO A LA PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EN TUMORES ÓSEOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Previamente a administrar un tratamiento de radioterapia hay un proceso complejo de preparación del tratamiento que consta de varias etapas según podemos visualizar en la **Figura 1**. Cuando hablamos del tratamiento con radioterapia de tumores óseos en edad pediátrica se deben tener en cuenta algunas consideraciones propias de esta situación en

*Figura 1. Esquema del procedimiento habitual en cualquier tratamiento de radioterapia.*



cuanto a los siguientes aspectos del procedimiento:

#### 1. Simulación

Se deberá tener en cuenta la edad del paciente y la localización de la zona a tratar al realizar el procedimiento de colocación e inmovilización.

En niños menores de 3-5 años se puede plantear la necesidad de sedación para garantizar el correcto posicionamiento y la reproductibilidad y seguridad del tratamiento en el acelerador. Una de las maneras de poder evitar la sedación consiste en intentar una adaptación progresiva del niño/a al posicionamiento del tratamiento mediante juegos o rutinas con personal técnico entrenado y la colaboración de los padres.

La localización de dichos tumores óseos en las extremidades o en la pelvis de pacientes menores de 10 años puede suponer un reto a la hora de los sistemas de inmovilización de las articulaciones o la pelvis. Uno de los sistemas más utilizados son los colchones de vacío adaptables, según el tamaño del paciente, a las extremidades, articulaciones y pelvis y que cuentan con sistemas de fijación a la mesa de tratamiento del acelerador lineal (**Figura 2**).



*Figura 2. Sistema de inmovilización de las extremidades con colchón de vacío.*

## 2. Volúmenes de tratamiento

A la hora de definir los volúmenes de tratamiento se utiliza una nomenclatura establecida internacionalmente (ICRU50/83) [12] y que se define como GTV, CTV y PTV con la siguiente definición y consideraciones propias en el caso que nos ocupa:

- GTV (“Gross Tumor Volume”) o volumen tumoral. El médico especialista en Oncología Radioterápica delimita en el TC adquirido en la simulación del paciente el volumen de tumor macroscópico de tumor si lo hubiera, es decir, en los casos de margen quirúrgico R2 o de tumor irreseccable. Se utilizan las pruebas diagnósticas realizadas (RM, PET-TC, TC con contraste, etc) como ayuda para definir el volumen tumoral. Si es posible se fusionarán dichas imágenes diagnósticas con el TC de planificación de radioterapia para una mayor precisión.

- CTV (“Clinical Tumor Volume”) o volumen clínico. Se delimita teniendo en cuenta las zonas de diseminación microscópica tumoral propia de cada tumor. En el caso de los tumores óseos malignos, como el Sarcoma de Ewing y el Osteosarcoma, se consideran zonas de riesgo todas aquellas estructuras que presentaban una invasión tumoral al diagnóstico con un margen adicional alrededor de las mismas de entre 1,5 y 2 cm dependiendo de la localización. Dicho margen nunca traspasará las barreras anatómicas de diseminación tumoral como son las fascias, las fisis de crecimiento, los cartílagos articulares y el propio hueso sano cuando existe un componente tumoral de partes blandas. Las prótesis metálicas, colocadas habitualmente en el lecho tumoral, deberán incluirse en el volumen de CTV aunque no siempre de forma completa (dependerá del tamaño de la prótesis y de la extensión tumoral previa). Asimismo, las cicatrices quirúrgicas y los sitios de drenaje deberán incluirse en la extensión en la que hayan podido ser contaminados por el tumor y no siempre, al igual que las prótesis, de forma

completa; ya que esto incrementaría en exceso el volumen de irradiación y por consecuencia la toxicidad del tratamiento.

- PTV (“Planning Target Volume”) o volumen de planificación. Se tiene en cuenta para la irradiación un margen adicional al CTV debido a las variaciones en el posicionamiento diario y en algunos casos también al movimiento interno de los órganos del paciente (pulmones, vejiga, recto, etc). Este margen es específico de la localización tumoral (tórax, cráneo, extremidades, pelvis, etc.), está influido también por la edad del paciente y es propio de cada institución ya que depende del tipo de posicionamiento e inmovilización utilizadas. Suele estar habitualmente entre 0,5 y 1 cm.

## 3. Órganos de riesgo

Debido a las múltiples localizaciones posibles del Sarcoma de Ewing y del Osteosarcoma los órganos de riesgo a tener en cuenta son casi todos los órganos sanos. Para cada caso serán aquéllos que se encuentren adyacentes a la zona de irradiación en cada localización. Las dosis de tolerancia de cada uno de ellos están recogidas y publicadas en el QUANTEC [13] aunque en el caso de los pacientes pediátricos, sobre todo en pacientes menores de 10 años, se debe ser especialmente cuidadoso con las dosis de referencia, ya que suelen ser menores, y sobre todo si se combina la radioterapia con quimioterapia de forma concomitante. Hay que prestar especial atención a irradiar lo mínimo que sea posible las siguientes estructuras por la repercusión en las posibles secuelas del tratamiento:

- Fisis de crecimiento. A excluir del campo de irradiación siempre que sea posible.
- Cartílagos y articulaciones.
- Testes u ovarios, en el caso de tumores pélvicos.

### TOXICIDADES AGUDAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

Las toxicidades agudas del tratamiento son aquéllas que afectan a los tejidos sanos de rápida proliferación (como por ejemplo la piel) y que suelen aparecer durante el tratamiento de radioterapia, a partir de la segunda semana, y pueden perdurar hasta unas semanas posteriores a la finalización del mismo. Las más frecuentes en estos pacientes pediátricos afectados de tumores óseos malignos son:

- Complicaciones de la herida quirúrgica. Si se inicia el tratamiento de radioterapia antes de haber completado el proceso de cicatrización [9].

- Epitelitis de la zona irradiada, sobre todo en la zona de la cicatriz quirúrgica y los pliegues cutáneos.

La toxicidad aguda severa se observa en un número moderado de pacientes. Esta toxicidad depende de varios factores que hay que tener presentes, como son: las altas dosis de irradiación y la quimioterapia concomitante. Haber presentado toxicidad aguda importante es un factor de riesgo para presentar posteriormente toxicidad crónica o tardía [14].

### TOXICIDADES TARDÍAS DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La toxicidad tardía asociada al tratamiento de radioterapia depende de las dosis de tolerancia de los órganos sanos irradiados y suele aparecer a partir de los 6 meses de completado el tratamiento y hasta años después de finalizado el mismo. Las secuelas o complicaciones más comunes asociadas al uso de la radioterapia en los tumores óseos malignos en edad pediátrica son [9]:

- Asimetría en las extremidades inferiores. Se produce por la irradiación de las fisis de crecimiento de los huesos produciendo un enlentecimiento del crecimiento en esa zona. Afecta en mayor medida a los pacientes de menor edad.

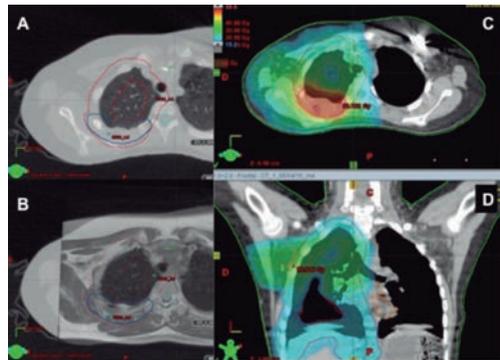
- Contracturas articulares o limitación de la movilidad de la articulación. Normalmente asociada a fibrosis de la zona periarticular.

- Linfedema de la extremidad. En aquellos casos en los que se irradia a dosis altas más de dos tercios de la circunferencia de la extremidad, con la consecuente fibrosis del tejido conectivo y dificultad de drenaje de la misma.

- Fracturas patológicas. Por exceso de dosis en el hueso.

- Segundos tumores. Efecto estocástico de la irradiación asociado a la edad y predisposición genética de los pacientes, y no tanto a dosis altas de irradiación.

Las técnicas de irradiación más modernas, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la arcoterapia volumétrica (VMAT) o los protones, nos permiten una mayor preservación de los tejidos sanos disminuyendo de forma significativa la dosis recibida por éstos, y por tanto la incidencia de las secuelas tardías más frecuentes.



**Figura 3.** Delimitación de un sarcoma de Ewing costal.

A) En rojo toda la pleura, en azul el tumor.

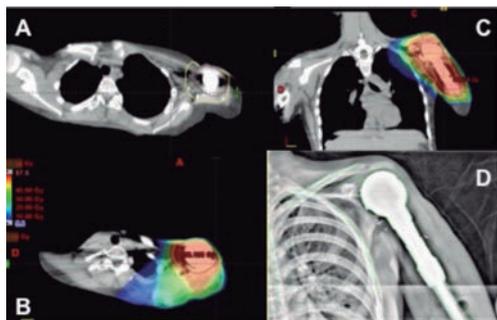
B) Fusión con la RM diagnóstica.

C) Distribución de dosis en un plano axial.

En rojo dosis > 50 Gy.

D) Distribución de dosis en un plano coronal.

En azul dosis de 18-20 Gy.



**Figura 4.** Delimitación post-operatoria de un sarcoma de Ewing de húmero.

- A) En marrón el tumor inicial, en amarillo el volumen de tratamiento.
- B) Distribución de dosis en un plano axial.  
En rojo dosis > 50 Gy.
- C) Distribución de dosis en un plano coronal.
- D) Radiografía de verificación de la posición, en la unidad de tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burningham et al. The Epidemiology of Sarcoma. *Clinical Sarcoma Research* [Internet]. 2012 [publicado 4 Oct 2012]; 2:14. Disponible en: <http://www.clinicalsarcoma-research.com/content/2/1/14>.
- Donaldson S. Ewing Sarcoma: Radiation Doses and Target Volume. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:471-476.
- Schuck A 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 Radiation Oncology Biol Phys*. 2003; 55(1):168-177.
- Dunst J and Schuck A. Role of Radiotherapy in Ewing Tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42:465-470.
- Schuck A, Rube C, Konemann S et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of Ewing tumors: Influence of the interval between surgery and radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2002;178:25-31.
- Dunst J, Paulussen M, Juergens H et al. Lung irradiation for Ewing's sarcoma with pulmonary metastases at diagnosis: Results of the CESS-studies. *Strahlenther Onkol* 1993;169:621-623.
- Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, et al. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Ann Oncol*. 2012; 23:1607-16.
- DeLaney TF et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2005; 61(2):492-498.
- Sole CV et al. Adjuvant radiation therapy in resected high-grade localized skeletal osteosarcomas treated with neoadjuvant chemotherapy: Long-term outcomes. *Radiotherapy and Oncology*. 2016; 119:30-34.
- Gutowski CJ, Basu-Mallick A, Abraham JA. Management of Bone Sarcoma. *Surg Clin N Am*. 2016; 96:1077-1106.
- Luetke A et al. Osteosarcoma treatment – Where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treatment Reviews*. 2014; 40:523-532.
- Menzel H-G et al. Prescribing, recording and reporting photon-beam IMRT. The International Commission on Radiation Units and Measurements. *Journal of the ICRU Report 83*. Oxford University Press. 2010; 10(1):1-92.
- Marks LB et al. Use of Normal Tissue Complication Probability models in the clinic. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2010; 76(3):S10-S19.
- Pixberg C et al. Acute Toxicity Grade 3 and 4 After Irradiation in Children and Adolescents: Results from the IPPARCA Collaboration. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2016; 94(4):792-799.



*Luis Rafael Ramos Pascua*  
*Javier López Goenaga*  
*María Ángela Mellado Romero*  
*Marta Arroyo Hernández*  
*Rafael Marti Ciruelos*  
*Rafael Viña Fernández*

### Palabras clave

Sarcoma.  
PAAF.  
Trucut.  
Biopsia incisional.  
Biopsia escisional

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de sospecha de un sarcoma músculo-esquelético se basa en datos clínicos y de imagen. La confirmación es anatómo-patológica a través del estudio de una muestra tumoral obtenida mediante biopsia [1]. A partir de ella un tumor puede ser estadiado y, su tratamiento, planificado [2]. Sus principios en los niños y adolescentes no difieren de los mismos en el adulto, con la particularidad de que aquéllos suelen ser menos colaboradores para las biopsias cerradas si se quieren realizar con anestesia local.

De forma general y aplicable a pacientes de cualquier edad, todo tumor músculo-esquelético de naturaleza incierta debe ser biopsiado si hubiera de ser resecado quirúrgicamente. Cuando se hace una resección intralesional o la fijación interna con algún método de síntesis en un hueso con una lesión que inesperadamente resulta ser un tumor maligno primario, la lesión se extiende localmente y puede ser muy difícil la conservación del miembro para el control local de la enfermedad en su tratamiento posterior. Por el mismo motivo el pronóstico general del paciente pudiera verse comprometido [3,4].

Es incorrecto no planificar la biopsia (por adelantarla al estudio de extensión de la enfermedad o por no consultar con radiólogos o patólogos, cuando se precise su opinión), realizar el procedimiento técnico de forma inadecuada, o equivocarse en la toma de la muestra (que puede ser insuficiente o no representativa), en su transporte o en su procesado. En sentido inverso, una biopsia se considera correcta cuando provee de suficiente material

para el diagnóstico definitivo de la enfermedad y no compromete su tratamiento ni su curso clínico posterior. Una vez hecha la indicación, debe realizarse después de haber completado el estudio de extensión de la enfermedad, sobre todo en lo que se refiere a las pruebas complementarias de imagen locales para que los resultados de éstas no se vean modificados por la agresión tisular de la biopsia, que puede causar hematomas e inflamación [5]. El siguiente paso será la planificación técnica, que incluirá la decisión de quién la realizará, el tipo, si precisará ser guiada por imágenes, el trayecto que seguirá y la zona tumoral de donde se hará la toma. Para todo ello es recomendable consultar con el radiólogo y con el patólogo del equipo. Este, por ejemplo, podría orientar sobre la cantidad de tejido necesario según el caso y su experiencia.

En este capítulo comenzaremos definiendo y resaltando la importancia de las biopsias en el contexto que nos ocupa, repasaremos las indicaciones, los diferentes tipos de biopsia y las normas comunes a todas ellas. Finalizaremos con algunas instrucciones relativas específicamente al manejo, transporte e interpretación de las muestras. Aun siendo éste un libro sobre sarcomas óseos del niño y del adolescente, indistintamente nos referiremos a las biopsias óseas y a las de lesiones de partes blandas, por compartir fundamentos y técnicas. Por el mismo motivo muchos conceptos son aplicables a lesiones no sarcomatosas y extrapolables a los tumores del adulto, obviando repetir que podamos referirnos a pacientes de diferentes edades para no ser reiterativo.

## CONCEPTO E IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA MÚSCULO-ESQUELÉTICA

Una biopsia es la extracción y análisis de una muestra de tejido de un ser vivo con fines diagnósticos, condicionando, por lo tanto, el tratamiento y, en consecuencia, el pronóstico de la enfermedad. La biopsia define la estirpe mesenquimal del tumor y su naturaleza maligna. Incluiría un estudio morfológico y, en ciertos casos, inmuno-histoquímico y molecular. El estudio morfológico intenta determinar el tipo histológico del tumor según la clasificación de la OMS, el subtipo y el grado de malignidad. Los estudios de inmuno-histoquímica permiten determinar el tipo de diferenciación tumoral (muscular, neural, adiposo, etc) y descartar otros tumores no mesenquimales (carcinoma, melanoma o linfoma), pero en ningún caso informan sobre la benignidad o malignidad lesional. El estudio molecular, por su parte, pretende identificar anomalías cromosómicas y sus fusiones génicas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la técnica de la hibridación in situ fluorescente (FISH). Está indicado particularmente ante variantes morfológicas poco habituales, como puede ser un sarcoma sinovial con morfología de células redondas; en sarcomas de edad y/o en localizaciones anómalas; para la detección de mutaciones puntuales en genes clave para la señalización celular; y cuando pueda tener relevancia pronóstica-predictiva.

Siendo tanta la importancia de la biopsia, sorprende que los pacientes con tumores músculo-esqueléticos biopsiados por traumatólogos generales tengan más complicaciones que los que lo son por facultativos especializados (3) y que existan pocas evidencias científicas sobre el tema (6). En 2006, de hecho, la Sociedad de Tumores Musculo-Esqueléticos nombró un subcomité de medicina basada en la evidencia con cuatro cirujanos ortopédicos oncológicos con amplia experiencia clínica para contestar a las principales cuestiones que se planteaban en torno

a las biopsias y presentar unas conclusiones de consenso. Tras una selección cuidadosa de artículos, encontraron 32 referidos a biopsias de masas de partes blandas y sólo dos con evidencia I ó II (5).

## INDICACIONES DE LA BIOPSIA MÚSCULO-ESQUELÉTICA

No todas las lesiones musculo-esqueléticas precisan ser biopsiadas puesto que muchas de ellas tienen un comportamiento clínico y radiográfico suficientemente característico como para decidir la actitud a seguir sin necesidad de aquélla. Entre los tumores óseos sería el caso de muchas lesiones pseudotumorales (defectos fibrosos corticales, fibromas no osificantes, quistes óseos simples típicos y displasias fibrosas) y tumores óseos benignos inactivos (osteomas) y, algunos, activos (osteochondromas), así como el de lesiones condrales de bajo grado. Entre los tumores de partes blandas, estimándose que un cuarto de los adultos tienen bultos en algún momento de su vida, sería el caso de lesiones subcutáneas de pequeño tamaño compatibles con quistes, pequeños lipomas, nódulos inflamatorios, dermatofibromas o similares. Por otra parte, cuando se trata de masas grandes y profundas, la biopsia podría obviarse si una resonancia magnética mostrara la señal propia de los lipomas. En el ámbito de los sarcomas de los niños y adolescentes, desde la misma sospecha, la biopsia es una obligación.

En lesiones con metástasis al diagnóstico, lo que se estima que ocurre en el 11-18% de los osteosarcomas, algunos han sugerido la posibilidad de realizar las biopsias sólo del lugar de la supuesta metástasis (7). De esta forma se evitarían los efectos adversos potenciales en el lugar de biopsia de la lesión primaria, así como la necesidad de la resección del tracto de la biopsia.

Las lesiones músculo-esqueléticas que presentan un comportamiento clínico y radio-

gráfico característico, usualmente benignas, sobre todo en manos de profesionales expertos, pueden ser resecadas directamente sin biopsia previa. Las que muestran signos radiográficos de agresividad o, en el caso de tumores de partes blandas, aquellos que son mayores de 3-4 cm de diámetro, muestran un crecimiento activo o son sintomáticos, obligatoriamente deben ser biopsiadas [5]. El mismo planteamiento ha de hacerse ante supuestos hematomas de partes blandas que no se asocian con traumatismos y en ausencia de antecedentes de sangrado, sobre todo si no se resuelven espontáneamente y aumentan de tamaño [5]. Siempre hay que tener presente que un tumor mixoide o necrótico puede simular un quiste, y que tumores óseos benignos, como pudiera ser un quiste óseo aneurismático, puede confundirse con un osteosarcoma telangiectásico.

En los sarcomas de Ewing no metastásicos de población pediátrica y en adultos jóvenes, finalmente, la necesidad de una biopsia aspiración de médula ósea como parte del protocolo diagnóstico de estadificación es controvertida [8].

El conocimiento de las indicaciones de la biopsia es, pues, fundamental para maximizar la seguridad diagnóstica de una lesión y para minimizar la morbilidad del procedimiento. Con todo, podríamos concluir diciendo que una biopsia está indicada ante una masa o lesión biológicamente activa, cuando se piensa que con el resultado de aquélla se realizará un tratamiento diferente a la simple observación [5]. Así sería ante lesiones cuya naturaleza benigna no puede asegurarse por imágenes o cuando se sospecha que es maligna, para caracterizar el diagnóstico histopatológico antes del tratamiento [6]. El incumplimiento de la premisa de una correcta indicación de la biopsia, fundamental en el manejo de los tumores musculoesqueléticos, depara errores fatales en muchos casos. Se trata de los conocidos como “whoops procedures”, sín-

nimo de “resecciones no planificadas de sarcomas” o de “diagnósticos imprevistos de malignidad”. Algunos sarcomas, no obstante, como son el osteosarcoma parostal, el condrosarcoma de bajo grado o el secundario a la degeneración de un osteocondroma se podrían tratar sin biopsia en determinadas circunstancias y en manos expertas. Sin embargo, las tres entidades son excepcionales en el niño y en el adolescente, por lo que no merecen atención en este capítulo.

Las indicaciones de las biopsias en lesiones músculo-esqueléticas que pueden ser malignas en los niños y adolescentes suelen referirse a sospechas de osteosarcomas, sarcomas de Ewing y rhabdomyosarcomas, aunque no pueden excluirse otras estirpes tumorales histológicas, incluyendo metástasis de neuroblastomas. En tumores óseos con un gran componente extraóseo y en sarcomas de partes blandas las biopsias más frecuentemente indicadas son las cerradas con Trucut, que pueden guiarse por imágenes para mejorar su rendimiento. La PAAF, salvo en centros con gran experiencia, sólo sería rentable para el diagnóstico de sarcomas de células redondas y en caso de recidivas o metástasis de sarcomas conocidos. Las abiertas incisionales podrían contemplarse en casos seleccionados, del mismo modo que las escisionales se permiten en lesiones superficiales de menos de 5 cm de tamaño. En tumores óseos intracompartimentales la biopsia podría ser igualmente cerrada guiada por imágenes o, preferiblemente, si bien dependiendo del caso, abierta incisional. En el contexto de malignidad que nos ocupa las biopsias intraoperatorias no están indicadas. Los diferentes tipos de biopsia músculo-esquelética que hemos avanzado se detallan a continuación.

#### TIPOS DE BIOPSIA MÚSCULO-ESQUELÉTICA

Existen dos grandes tipos de biopsia: cerradas y abiertas [2]. Aquéllas incluyen la punción aspiración con aguja fina (PAAF) (Fig.

1) y la biopsia Trucut (Fig. 2). Las abiertas pueden ser incisionales o escisionales. Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes, resumidas en una creciente seguridad diagnóstica y, como punto negativo, proporcional mayor morbilidad y gasto. De cualquier forma, se considera que cualquier tipo sería válido con propósitos diagnósticos [1]. Las biopsias líquidas para la detección y cuantificación de células tumorales circulantes no está generalizada [9].

Las biopsias cerradas, de forma general, están indicadas cuando se supone que basta una pequeña muestra de tejido para el diagnóstico y en tumores de difícil acceso, como serían los de la pelvis y el raquis. Son biopsias simples, coste-efectivas (con una seguridad diagnóstica del 81-98%), eficientes (más baratas que las abiertas) y no cierran el paso, en el supuesto de no ser concluyentes, a una segunda biopsia cerrada [7] o a una biopsia abierta. La PAAF y la biopsia Trucut también pueden combinarse para obtener una mayor efectividad [300]. Otras de sus ventajas son que tienen menos complicaciones que las biopsias abiertas (<1% de los pacientes), son rápidas (con lo que aceleran el comienzo del tratamiento de la enfermedad), no interfieren

ni retrasan la radioterapia y/o la quimioterapia preoperatoria y pueden realizarse en una consulta externa ambulatoria bajo anestesia local o sin anestesia [10], aunque en el contexto pediátrico la sedación suele ser la norma [11]. Por otra parte, ambas se pueden realizar con una misma aguja introductora coaxial que permite el muestreo múltiple a través de una misma punción percutánea, minimizando la contaminación y el daño al tejido circundante. Su principal desventaja estriba en que aportan una reducida cantidad de tejido para su estudio, aunque esta menor capacidad diagnóstica no ha sido demostrada [12]. Las realizadas con Trucut con muy útiles en casos de diagnóstico sugerido por la clínica y la imagen, si bien no tanto en tumores osteocondensantes o con envoltura cortical ósea.

Las biopsias abiertas, incisionales o escisionales, consisten en hacer una toma y analizar parte o todo el tumor, respectivamente. Las incisionales se entienden como el tipo de biopsia de elección y están especialmente indicadas en tumores de diagnóstico difícil o con tejido completamente osificado que no puede seccionarse con micrótopo, como serían algunos casos de osteosarcomas de la superficie. También cuando han fracasado en

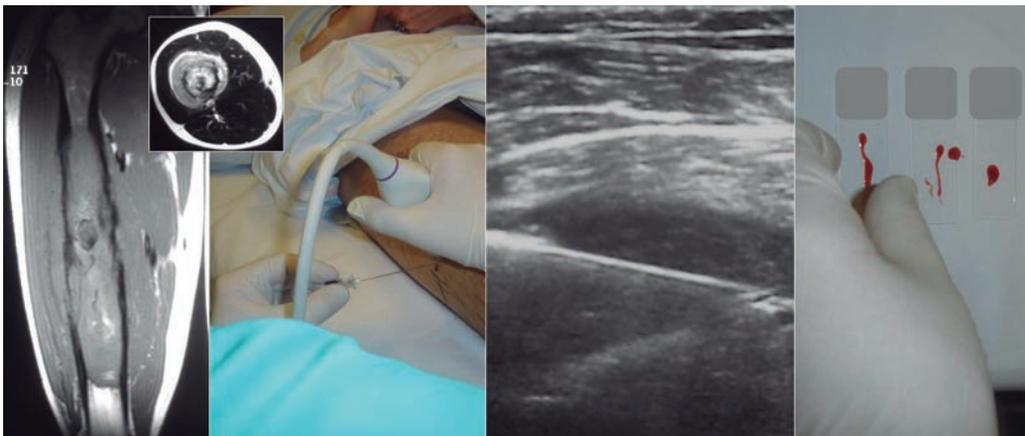
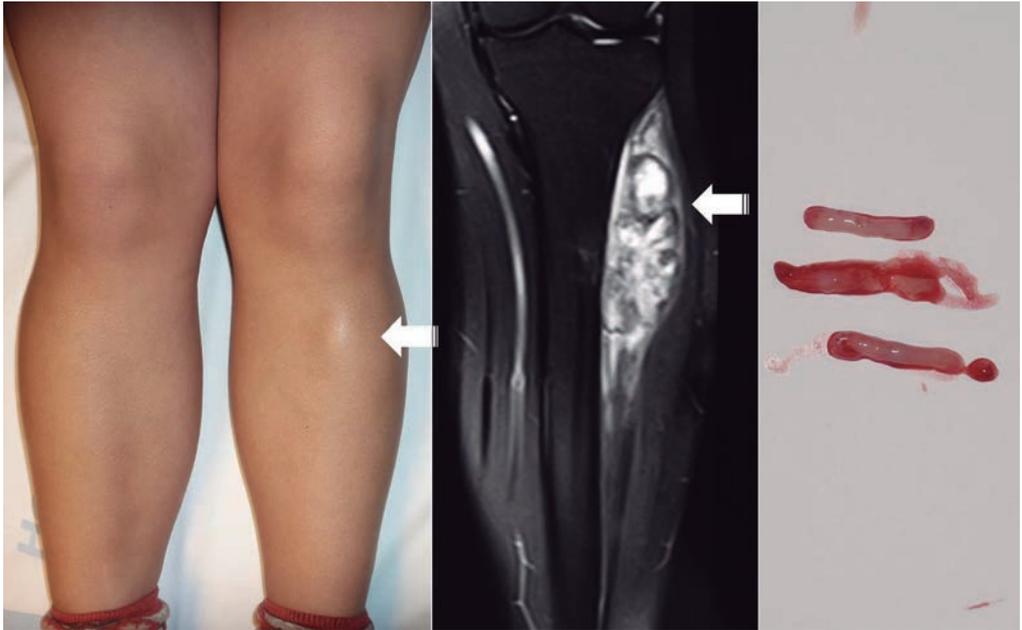


Figura 1. Paciente varón de 15 años de edad con sarcoma de Ewing estadio IIB de la diáfisis de fémur diagnosticado mediante PAAF guiada por ecografía.



*Figura 2. Paciente mujer de 17 años de edad con osteosarcoma perióstico estadio IIB de tibia proximal diagnosticado mediante biopsia cerrada con trucut realizada en la consulta externa con anestesia local y guía clínica. Las flechas representan la dirección de la aguja.*

la tarea diagnóstica las biopsias cerradas. El análisis intraoperatorio en forma de biopsia extemporánea obliga a que la lesión no esté calcificada ni osificada y a que no se precisen con absoluta seguridad tratamientos adyuvantes preoperatorios.

Las biopsias escisionales se podrían indicar en casos de diagnóstico radiológico seguro, como son los osteocondromas y otros tumores benignos muy característicos, máxime si asientan en huesos o segmentos óseos prescindibles; y excepcionalmente en tumores malignos. Podría plantearse en un osteosarcoma parostal en su asiento típico en la cortical posterior de la metáfisis distal del fémur para evitar los riesgos de contaminación local con una biopsia previa, en algún condrosarcoma central de bajo grado y en condrosarcomas secundarios a la degeneración de un osteocondroma. Ninguno de estos casos suele implicar a niños o adolescentes. No es el caso de pequeños tumores subcutá-

neos con señal de imagen característica, aunque el tamaño para indicar una biopsia escisional es controvertido.

### **Biopsia cerrada mediante PAAF**

La PAAF como alternativa a las biopsias abiertas en el diagnóstico primario de los sarcomas es controvertida [13]. Aunque distingue de forma fiable tumores metastáticos de tumores mesenquimales, lesiones benignas de malignas y sarcomas de bajo y alto grado, únicamente se considera efectiva si se dispone de un patólogo experimentado [14] y sus resultados se interpretan en el contexto clínico y radiográfico del paciente por un equipo multidisciplinario [13]. Con estas premisas podría considerarse en todos los casos como primer método diagnóstico, obviando las lesiones óseas que parecen fibróticas y difíciles de puncionar, en las que se preferiría una biopsia con trocar o abierta. Idealmente, no

obstante, se utilizaría para confirmar el diagnóstico de sospecha de una lesión de presentación clínico-radiográfica típica [10] y para documentar metástasis y recurrencias locales, especialmente si hay muestras previas disponibles para comparación [10,14].

Las ventajas de la PAAF, además de que apenas duelen, incluyen un mínimo riesgo de contaminación tumoral, ínfima morbi-mortalidad, un fácil aprendizaje y realización, y una interpretación inmediata, especialmente en sarcomas pediátricos [13,14]. En este sentido, en apenas 30 minutos puede tenerse un resultado y la decisión terapéutica [13]. Los inconvenientes incluyen que la muestra, salvo en manos expertas, puede tener un bajo rendimiento celular y no permite analizar la arquitectura tisular, haciendo imposible la realización de estudios inmunohistoquímicos, citogenéticos, de citometría de flujo o con microscopía electrónica, con lo que el análisis citopatológico es difícil y el diagnóstico del subtipo histológico poco seguro, sobre todo en los sarcomas de partes blandas de adultos [13]. Aunque este diagnóstico no sea necesario para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas del adulto, en el caso de los sarcomas de Ewing, de los rhabdomyosarcomas y de los osteosarcomas sí se precisaría para definir el protocolo de quimioterapia [13].

La dificultad en la interpretación de los aspirados mediante PAAF aumenta por la posibilidad de que la muestra se contamine con células de tejidos próximos sanos o se haga de áreas quísticas, hemorrágicas o necróticas, no representativas, y por el hecho de que haya lesiones cuyas características citológicas no se hayan descrito. En relación con la primera afirmación, lipocitos reactivos, fibroblastos, miofibroblastos y otras células sanas pueden confundirse por su aspecto citomorfológico con las de los liposarcomas o de sarcomas pleomórficos; del mismo modo que las fascitis nodulares y la miositis osificante pueden parecer sarcomas [13].

En cuanto a las características predictivas de la PAAF, los tumores benignos diagnosticados como malignos (falsos positivos) se estiman en menos del 1-5%; y los malignos diagnosticados como benignos (falsos negativos), en el 2-15% [14]. La seguridad para clasificar sarcomas de partes blandas en subtipos se estima en un 21-74%, mientras que para los tumores óseos sería del 82%, una cifra más elevada debido a que en ellos la historia clínica y las pruebas de imagen ayudan más al diagnóstico, con menos entidades en el diagnóstico diferencial [14]. Sin embargo, en estos mismos casos óseos, el grado de aspirados inadecuados oscilaría entre el 0% y el 38% [15].

El área más problemática en el diagnóstico de lesiones óseas primarias mediante PAAF es el grupo de las lesiones de bajo grado, benignas y pseudotumorales, que se diagnosticarían en el 72% de las veces [15]. Cuando nos referimos a las lesiones de partes blandas, las mayores dificultades se observan con los tumores lipomatosos puesto que es difícil distinguir entre grasa subcutánea, lipoma o lipoma bien diferenciado-like liposarcoma. Puesto que todas estas lesiones pueden contener áreas de tejido adiposo de aspecto normal, las lesiones profundas que por imagen parecen tener predominio de grasa quizás debieran ser evaluadas mediante biopsia abierta [14].

De cualquier forma, y para terminar, la interpretación de material citológico obtenido mediante PAAF está limitado por la experiencia del citopatólogo y, por ende, por la calidad y cantidad del material aspirado, así como por el grado de representación del aspirado en la lesión entera. En todos los casos, si la prueba no fuera diagnóstica, el paciente debiera ser sometido a otro procedimiento.

### **Biopsia cerrada mediante Trucut o trocart**

El rendimiento diagnóstico y la seguridad de las biopsias Trucut varía ampliamente

entre el 70% y el 90% [6], siendo mayor en la experiencia de Wu y cols. [16] en lesiones osteolíticas y en lesiones de partes blandas de mayor tamaño y con muestras más largas. En el estudio de Adams y cols. [12], entre 233 biopsias de lesiones de partes blandas realizadas en una consulta externa y que cumplieron criterios de inclusión, 212 (91%) fueron diagnósticas y aseguraron malignidad. Además, 188 (80,7%) también lo fueron para el diagnóstico histopatológico y el grado. Este fue acertado en el 94% de las ocasiones. En cuatro de las 14 no diagnósticas se hizo una biopsia abierta, mientras que en las 10 restantes se consideró una sospecha alta de malignidad y el paciente fue tratado como si se hubiera confirmado sin necesidad de repetir la biopsia. Con todo, ninguna de las biopsias que no resultaron diagnósticas incurrieron en un error terapéutico.

Adams y cols. [12] analizaron el tratamiento quirúrgico definitivo en las biopsias no diagnósticas y en las biopsias cerradas, considerando como error mayor el establecimiento de un diagnóstico de benignidad en lesiones malignas (lo que puede repercutir en el trata-

miento y en el pronóstico si no se reconoce); y como error menor al de diagnóstico histopatológico o de grado que, si bien también puede influir en el tratamiento, tendría un impacto más difícil de cuantificar debido a las variaciones institucionales en la administración de los tratamientos complementarios. Los autores no identificaron errores con la biopsia Trucut que repercutieran en el tratamiento puesto que todos fueron reconocidos en sesiones multidisciplinarias correlacionando los datos patológicos con los clínicos y los de imagen; y apuntaron que la observación de que la biopsia y su interpretación fuera realizada en un centro y por profesionales con formación específica en patología ortopédica oncológica hace que los resultados no sean extrapolables a centros sin experiencia [12].

#### Biopsias cerradas guiadas por imágenes

Con respecto a la decisión de si es necesario guiar una biopsia cerrada por imágenes, que puede hacerse empleando la ecografía (Figs. 1 y 3), la TC o la RM, es recomendable en tumores de asiento profundo y no accesibles a la palpación en los que el acceso sin

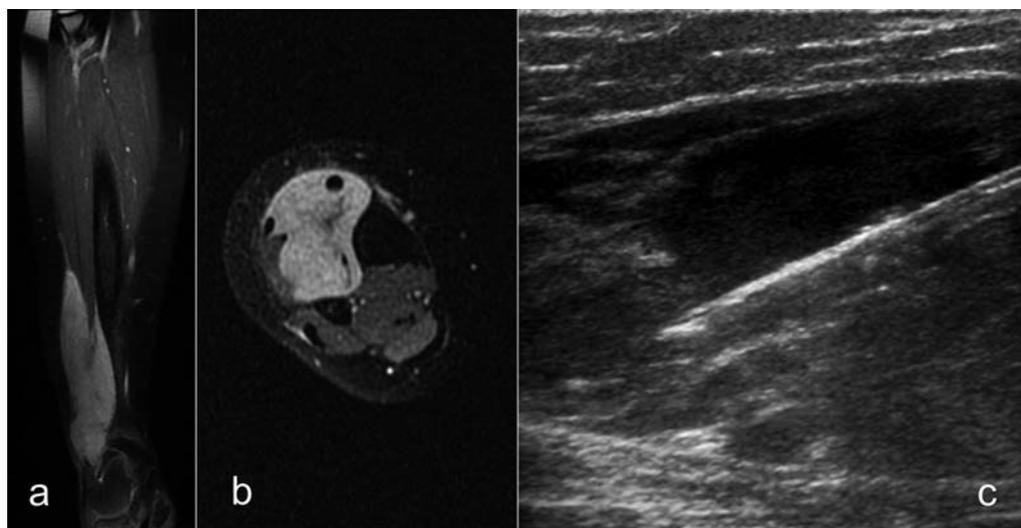


Figura 3. Paciente mujer de 8 años de edad con rhabdomyosarcoma de la pierna diagnosticado mediante biopsia trucut guiada por ecografía.

aquéllas sería arriesgado por poder dañarse o contaminar estructuras sanas [11,12]. También está indicado para asegurar la toma de una zona representativa de la lesión, en aquéllas en las que la señal no sea homogénea, para que el rendimiento diagnóstico de la biopsia sea máximo [17]. Esto haría que factores tales como la longitud, el tamaño o el calibre de las muestras obtenidas por punción fuera de menos valor [6]. En todos esos casos la coordinación con el radiólogo que la realizará, que idealmente debiera ser siempre el mismo y formar parte del equipo multidisciplinario de tratamiento de la patología, es fundamental, al igual que es recomendable que el cirujano también esté presente en el procedimiento para asegurar que el trayecto de la biopsia siga el que seguirá la hipotética cirugía de salvamento del miembro posterior [18].

La comunicación con el radiólogo que realizará la biopsia es, pues, fundamental, porque la necesidad de coordinar el plan quirúrgico con el trayecto de la biopsia es único para la patología tumoral musculoesquelética y aquél puede no saberlo [18]. Hay que conocer los abordajes quirúrgicos para la cirugía de salvamento de los miembros y tener en cuenta las relaciones del tumor con las estructuras óseas y neurovasculares, así como con la anatomía compartimental [18].

La ecografía, incluyendo el Doppler color, como guía de una biopsia con Trucut guiada se ha demostrado eficaz y fiable [6], y el rendimiento diagnóstico mejoraría con el desarrollo técnico de los procedimientos (*Figs. 1 y 3*). Por cuanto respecta a otras pruebas de imagen, teniendo en cuenta que la RM es la exploración de imagen que mejor delinea los límites tumorales y las relaciones con los límites de los compartimentos y las estructuras neurovasculares, y que la TAC demuestra especialmente el estado de la cortical ósea, así como la calcificación de la matriz, sirven para guiar la aguja en su trayecto hasta la lesión de forma segura y eficaz.

De cualquier forma, no hay evidencias actuales sobre el mejor rendimiento diagnóstico de las biopsias guiadas por imágenes [5]. En todos los casos se precisa de la máxima colaboración del paciente y esta no siempre es posible en el caso de los niños portadores de sarcomas. Sí lo sería, teóricamente, en el caso de muchos adolescentes.

### **Biopsia incisional abierta**

La biopsia incisional abierta es el patrón oro de las biopsias por proporcionar una muestra tisular amplia, confirmación visual de la idoneidad de la misma y por permitir el estudio de la arquitectura histológica completa. Su seguridad diagnóstica, en definitiva, es mayor que la de las biopsias cerradas, estimándose en un 94% de los casos. Sin embargo, precisa de anestesia general y de cuidados postoperatorios como los de cualquier intervención quirúrgica programada, y se complica en el 4-19% de las ocasiones con seromas, hematomas, infecciones, dehiscencias de la herida quirúrgica o fracturas [12]. Además, tiene un mayor riesgo de siembra o contaminación tumoral local.

### **Biopsia escisional**

Las biopsias escisionales, entendidas como aquéllas en las que se extirpa la totalidad de la lesión para su análisis posterior, deben ser decididas con mucha precaución. Resecar un tumor maligno pensando que era benigno obliga a una reintervención debido a que ni la radioterapia ni la quimioterapia garantizan el control local de la enfermedad. Habría que volver a estadificar el tumor, lo cual es difícil, y planear una nueva resección con márgenes adecuados. La reintervención también sería más difícil por faltar la referencia del tumor original, pudiendo obligar a una amputación difícilmente asumible por el paciente.

## NORMAS DE LAS BIOPSIAS MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

### ¿Quién debe realizar la biopsia?

Teniendo en cuenta que una biopsia inadecuada puede comprometer el control local de la enfermedad y el resultado funcional y general de su tratamiento [19], aunque pudiera parecer un gesto técnico sencillo, se considera que si el cirujano o la institución en la que trabaja no están preparados para realizar estudios diagnósticos exactos o tratamientos definitivos para estos pacientes, máxime si no se está habituado en tratar esta patología, aquéllos con lesiones músculo-esqueléticas que puedan ser malignas deben remitirse a centros de referencia antes de realizar la biopsia [6,20,21]. En la misma línea, pudiendo plantearse que fuera un médico de Atención Primaria, un radiólogo, un cirujano general, un traumatólogo general o un traumatólogo oncológico [5], el más competente sería el último mencionado o un radiólogo intervencionista con conocimientos específicos o asesorado por un cirujano ortopédico oncológico, que velaría porque no se infringieran los principios básicos de la biopsia [20]. No obstante, no se han demostrado diferencias en la seguridad diagnóstica entre las biopsias realizadas por facultativos con diferente especialización [5], incluyendo médicos internos residentes supervisados [6].

Por lo tanto, las biopsias musculo-esqueléticas en lesiones que pueden ser malignas deben ser realizadas por el especialista oncológico que operará al paciente, en el supuesto de necesitarlo, o por alguien supervisado por él, siempre en el contexto de un equipo multidisciplinario [6]. De esta manera disminuyen los trascendentes errores que pueden producirse por una incorrecta planificación y realización de la técnica, y aumenta el rendimiento diagnóstico de la prueba [6].

### ¿Qué tipo de biopsia realizar?

La decisión del tipo de biopsia depende de la cantidad de muestra que se estime precisa y el tipo de paciente al que se realizará [10,14,15,20]. En general, cuando la biopsia quiere confirmar una enfermedad recurrente, cuando la lesión es homogénea y cuando no se precisa una evaluación patológica extensa suelen bastar pequeñas cantidades de tejido [10,14,15]. En otros casos podría ser necesaria una muestra de mayor tamaño.

No hay datos definitivos relativos al rendimiento diagnóstico y a la seguridad de cada tipo de biopsia, de lo que ya hemos hablado, lo que supone que la óptima sigue siendo controvertida y depende, a menudo, de las preferencias del cirujano. Aunque según Rougraff y cols. [5] la evidencia disponible sugiere que las biopsias abiertas tienen mayor seguridad diagnóstica, estas suelen reservarse para casos particulares, como suele ser cuando una biopsia cerrada previa no es concluyente [6]. De cualquier forma, debiera decidirse en función de cada caso individual puesto que el mismo tipo nunca puede utilizarse para todos los pacientes, teniendo en cuenta que, además de la técnica, prima la calidad y la representatividad de las muestras. Otra norma general sería que en tumores con un componente de partes blandas grande y accesible a la punción parece lógico plantear, de entrada, una biopsia cerrada, como lo es evitar las biopsias escisionales en lesiones en las que cupiera la posibilidad de no ser benignas. En el apartado relativo a los tipos de biopsias músculo-esqueléticas nos hemos extendido al respecto.

### Normas quirúrgicas generales (Tabla I)

Las normas estrictamente quirúrgicas de la biopsia, que deben respetarse de forma escrupulosa en todos los casos, comienzan con la decisión del trayecto para no contaminar estructuras y compartimentos sanos (articulaciones, paquetes neurovasculares

**Tabla I.** Resumen de las normas de las biopsias de lesiones sospechosas de ser tumores musculoesqueléticos

## 1. Normas generales

- 1.1. Se realizará después de haber completado el estudio de extensión de la enfermedad.
- 1.2. Se planificará con anterioridad a su realización el tipo de biopsia, si precisará ser guiada por imágenes, su trayecto y la zona tumoral de donde se hará la toma (que debe ser representativa de una zona viable y no reactiva), lo que puede aconsejar la valoración del caso por el radiólogo y el patólogo.
- 1.3. La realizará o estará presente el cirujano ortopédico oncológico que llevará a cabo la intervención quirúrgica definitiva.

## 2. Normas técnicas

- 2.1. Para facilitar la técnica quirúrgica, en biopsias incisionales, se puede realizar con isquemia del miembro, que se hará por elevación, evitando la expresión que facilite la diseminación de émbolos del tumor con la presurización.
- 2.2. Para no comprometer el tratamiento posterior del tumor, el abordaje será el mismo que se emplee en la hipotética cirugía de salvamento del miembro posterior, longitudinal y evitando paquetes neurovasculares mayores, planos intercompartmentales, articulaciones y, en definitiva, estructuras y compartimentos sanos que no hay que contaminar para no tener que sacrificarlos después y que serán útiles desde el punto de vista funcional o para la cobertura con partes blandas de un defecto óseo.
- 2.3. Para no fragilizar el hueso y reducir el riesgo de una fractura patológica (Figs. 6-8):
  - 2.3.1. Cuando la lesión sea extracompartimental se procurará obtener la muestra del componente extraóseo.
  - 2.3.2. Cuando la lesión sea intracompartimental y haya que hacer una ventana en el hueso, ésta se procurará hacer en la zona de mayor debilidad cortical y será pequeña, redonda u ovalada, sin ángulos.
- 2.4. Para reducir el sangrado y la hipotética contaminación de tejidos sanos por el hematoma:
  - 2.4.1. Se realizará una técnica quirúrgica cuidadosa, con hemostasia meticulosa.
  - 2.4.2. Se sellará con cemento las ventanas realizadas en el hueso, pudiendo emplear un material hemostático para reducir el sangrado.
  - 2.4.3. El cierre de la herida quirúrgica se hará después de haber retirado la isquemia, si se usó, con la pertinente hemostasia y suturando los diferentes planos tisulares de forma hermética y rigurosa.
  - 2.4.4. Si se decide colocar un drenaje, éste saldrá a través de la incisión de la biopsia o a muy corta distancia de ella, en su misma dirección, para poder ser extirpado conjuntamente con la pieza de resección.
- 2.5. Si se trata de una biopsia intraoperatoria que se siguiera del tratamiento definitivo del tumor en el mismo acto quirúrgico, todo el material potencialmente contaminado sería sustituido por otro nuevo después de la biopsia.

- 2.6. Los puntos de sutura de la piel no se alejarán mucho de la incisión, pues también deberán extirparse como parte del trayecto de la biopsia.
- 2.7. Se colocará un vendaje compresivo y, en caso de riesgo de fractura patológica, una férula de yeso como protección.

### 3. Normas relativas a la muestra

- 3.1. La toma se intentará repartir para estudio anatomopatológico, citológico y microbiológico [siguiendo la máxima de “cultivar tumores y analizar infecciones”].
- 3.2. La muestra para el patólogo se colocará en el medio apropiado, idealmente en un recipiente con suero fisiológico donde será transportada “en fresco” y de forma rápida y segura para su procesamiento y estudio.

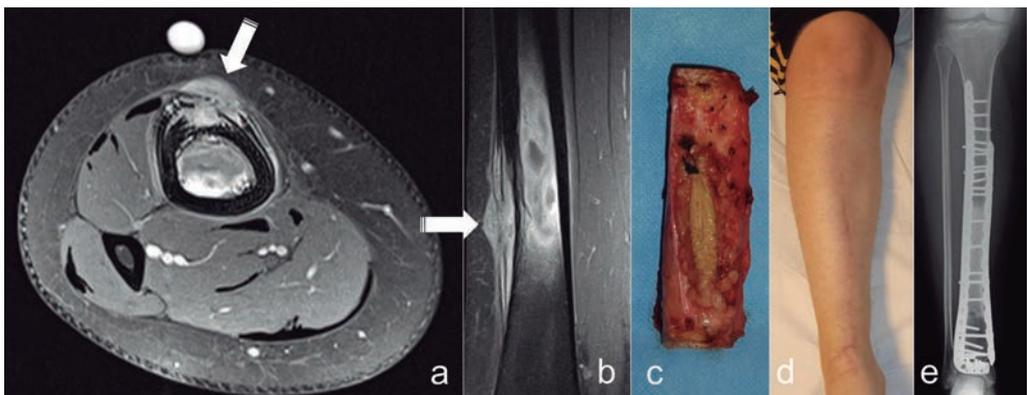
### 4. Normas posteriores a la biopsia

- 4.1. Se realizarán las curas de rigor de cualquier herida quirúrgica.
- 4.2. Se recomendará al paciente una actividad moderada para evitar sangrados, tumefacciones innecesarias y/o fracturas.
- 4.3. Si se hizo una ventana ósea en un hueso de carga y existe riesgo de fractura patológica, se evitará la carga hasta la intervención quirúrgica definitiva o se protegerá con soportes externos.

mayores, planos faciales y huesos sanos], de tal forma que todo el compartimento pueda ser resecao en el momento de la resección y se disminuya el riesgo de una recidiva local [18]. Para ello, la incisión sería directa y atravesaría grupos musculares, situándose de manera que esté en el trayecto de la resección quirúrgica posterior (*Fig. 4, Tabla II*). Por

el mismo motivo, como ya se ha anticipado, debería ser realizada por quien vaya a realizar la intervención.

Aunque no hay estudios que analicen el impacto de la situación de la aguja en el control local o en la supervivencia de los pacientes con sarcomas de partes blandas, a pesar de que se haya podido demostrar que el



**Figura 4.** Paciente mujer de 13 años de edad con sarcoma de Ewing estadio IIB de la diáfisis de la tibia [a y b]. Pieza de resección incluyendo el trayecto de la biopsia [c]. Resultado clínico [d] y radiológico [e] a los 2 años de la intervención.

**Tabla II.** Trayecto de biopsia y estructuras anatómicas que hay que respetar en tumores músculoesqueléticos en los diferentes segmentos del cuerpo

<b>Región anatómica</b>	<b>Abordaje (trayecto)</b>	<b>Estructuras anatómicas a evitar</b>
Hombro	Ántero-lateral.	Surco interdeltopectoral y vena cefálica, tendón de la porción larga del músculo bíceps, nervio radial.
Brazo	Lateral, idealmente sobre la inserción del deltoides.	
Codo	Longitudinal directa, mejor posterior.	Cavidad articular. Paquetes neurovasculares.
Antebrazo	Diáfisis del radio: Lateral, entre músculo braquio-radial y extensor carpi radialis longus. Volar posible. Diáfisis del cúbito: Pósterio-lateral a lo largo de su borde subcutáneo.	Tendones del primer compartimento dorsal, músculo y tendón cubital posterior.
Muñeca Mano	Longitudinal sobre la lesión. Dorsal o lateral.	Tendones y vainas tendinosas. Paquetes neurovasculares.
Cadera	Cabeza femoral: ventana ántero-superior del cuello o a través del lugar de inserción del ligamento redondo, luxando previamente la cadera. Cuello a 6-8 cm distal al trocánter menor: Lateral, a través del tensor de la fascia lata, con ventana en la base del trocánter mayor.	Cavidad articular coxofemoral. Bursa. Paquete neurovascular femoral.
Muslo	Diáfisis del fémur: idealmente a través de la fascia lata y del vasto lateral.	Músculos recto anterior y vasto intermedio del cuádriceps. Nervio ciático y arteria femoral profunda Evitar que separadores rodeen el fémur para no contaminar los tres compartimentos.
Rodilla	Parapaterlar ántero-medial (ideal) o ántero-lateral.	Paquete NV del canal aductor. Tendón del cuádriceps y recto femoral. Cavidad articular de la rodilla. Hueco poplíteo.
Pierna	Diáfisis de tibia: Medial. Peroné: Cabeza y lateral.	Tendón patelar. Nervio peroneo común (en cuello del peroné). Compartimentos musculares.
Tobillo	Maleolo peroneo: Lateral directa. Tibia distal: Medial.	Tendones de músculos peroneos. Paquete NV tibial posterior.
Pie	Retropié: Longitudinal y lateral. Medio y antepié: Longitudinal y dorsal. Primer metatarsiano: Longitudinal y medial.	Paquete NV tibial posterior. Vainas tendinosas extrínsecas. Piel plantar. Articulaciones.

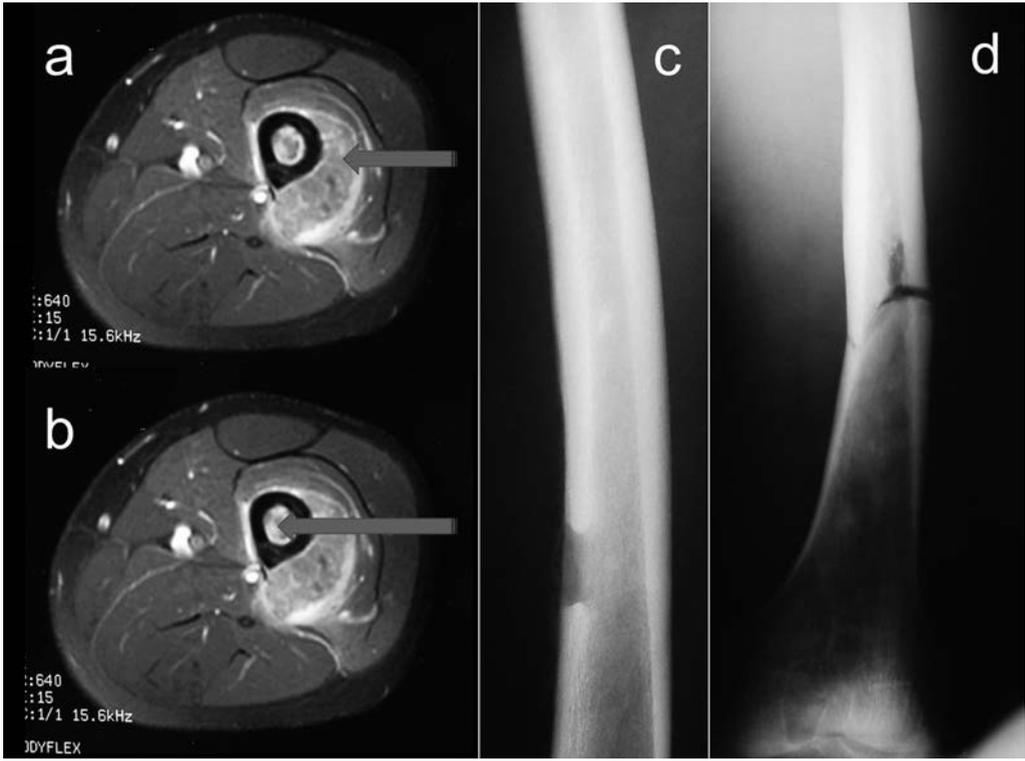
trayecto de una PAAF no plantea un riesgo significativo de siembra [14], sí hay casos publicados de recidivas en el trayecto no resecaado de biopsias realizadas con agujas. También se han descrito recidivas de sarcomas óseos por siembra tumoral en el trayecto de una biopsia con Trucut [22,23], habiéndose estimado que el riesgo de una recidiva local en sarcomas después de una biopsia abierta aumenta del 7% al 38% cuando la cicatriz de la biopsia no es extirpada en el momento de la resección definitiva del tumor [22]. Con esos argumentos, Liu y cols. [18] han publicado guías para la planificación óptima de las biopsias Trucut en tumores de huesos largos de las extremidades, revisando las consecuencias quirúrgicas de los abordajes mal planificados e incidiendo en los defectos de conocimiento sobre la planificación de las biopsias en la comunidad radiológica general.

En las extremidades, la incisión se situaría longitudinalmente, evitando las transversales que dificulten la extirpación posterior sin morbilidad y que obliguen a utilizar colgajos para la cobertura. Es decir, las incisiones transversas, realizadas en paralelo a las líneas de Langer de la piel con la equivocada idea de deparar una menor cicatriz, son un grave error en las biopsias incisionales puesto que todo el trayecto de la biopsia debe researse y es más fácil hacerlo con un cierre primario cuando la incisión es longitudinal que transversal. Por lo mismo la incisión de la biopsia deberá respetar las partes blandas que puedan utilizarse como colgajos para una hipotética cobertura en el tratamiento definitivo del tumor. Es lo que habría que hacer, por ejemplo, en una biopsia en un sarcoma de la pelvis, cuya biopsia debiera evitar la contaminación de los músculos glúteos. La alternativa a no extirpar el trayecto de una biopsia incisional o por punción, en casos excepcionales, sería irradiarlo, siempre y cuando el tumor fuera radiosensible. Lo anterior, obviamente, no es aplicable a lesiones óseas múltiples que pare-

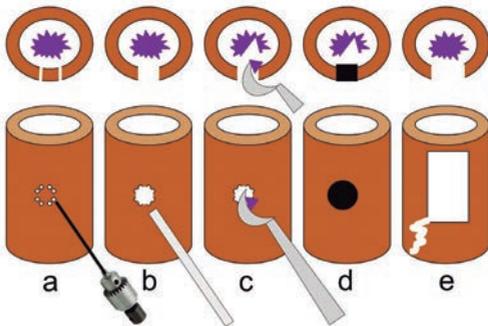
cen metastásicas, en las que la biopsia, si se considerara indicada, se planificaría para ser realizada por la vía más fácil [18].

Siguiendo con las biopsias incisionales de tumores óseos, siempre se intentará evitar fragilizar el hueso y que éste pueda romperse. Así, las tomas se harían de los componentes tumorales extraóseos (Fig. 5) o, cuando no se pueda, de dentro del hueso, accediendo a él a través de ventanas pequeñas y redondeadas u ovaladas, evitando los ángulos, que facilitan las fracturas (Figs. 6 y 7). La localización de la ventana sería tal que intentara aprovechar zonas corticales debilitadas y preservara el máximo tejido óseo sano. Con ese fin los estudios de imagen y, en particular, la TAC, que define con más detalle el estado del hueso cortical, es fundamental en la planificación.

Obtenida la muestra, habitualmente mediante cucharilla o, cuando el tejido tumoral es elástico, mediante bisturí, la ventana se sella con cemento óseo (Figs. 6 y 8). Antes es conveniente realizar un cultivo sistemático en todos los casos puesto que muchas veces una osteomielitis se confunde con un sarcoma de Ewing, con una histiocitosis o con un linfoma [20]. El cemento de sellado sirve como hemostático y contribuye a reducir la contaminación local por el sangrado, que también reduce una técnica quirúrgica cuidadosa, durante el abordaje y durante el cierre, y la misma isquemia. Esta se recomienda en biopsias abiertas y se realizaría sin exprimir el miembro para evitar la posibilidad teórica de la diseminación de émbolos tumorales por la presurización. Con el mismo fin de reducir la extensión local de un eventual hematoma contaminado con células tumorales, cuando se suponga esa posibilidad, se colocarían drenajes en la profundidad de la herida de la biopsia, situándolos, en la piel, en línea con la incisión, a poca distancia de ella o incluso entre dos puntos o grapas, para que pudiera ser resecaado con facilidad todo el trayecto que atraviesan si fuera necesario. Con un objetivo



**Figura 5.** Paciente varón de 17 años de edad con sarcoma de Ewing estadio IIB del fémur al que inadecuadamente se realizó biopsia incisional con ventana ósea rectangular (b y c) que facilitó una fractura patológica (d). Una biopsia cerrada del componente tumoral extraóseo la hubiera evitado (a).



**Figura 6.** Secuencia de pasos para la realización correcta de una biopsia incisional en un tumor óseo intracompartmental (a-d). Deben evitarse las ventanas con ángulos que faciliten fracturas (e).

parecido, en la planificación de la biopsia, habría que investigar la existencia de factores que faciliten el sangrado, como pueden ser trastornos de la coagulación o la toma de medicación anticoagulante, para corregirlos o modificarla, respectivamente.

Por otra parte, el hecho de que los tumores musculo-esqueléticos tengan facilidad para implantarse en tejidos sanos durante la realización de una biopsia obliga a extremar las precauciones en relación con la separación de los distintos sitios quirúrgicos en el supuesto de que se decidiera una biopsia intraoperatoria. Hay que ser muy cuidadoso con la instrumentación, los guantes y el resto de la vestimenta, aunque en el caso de los sarcomas, habida cuenta de que la biopsia y el tratamiento definitivo están separados temporalmente, no tendría tanta trascendencia.

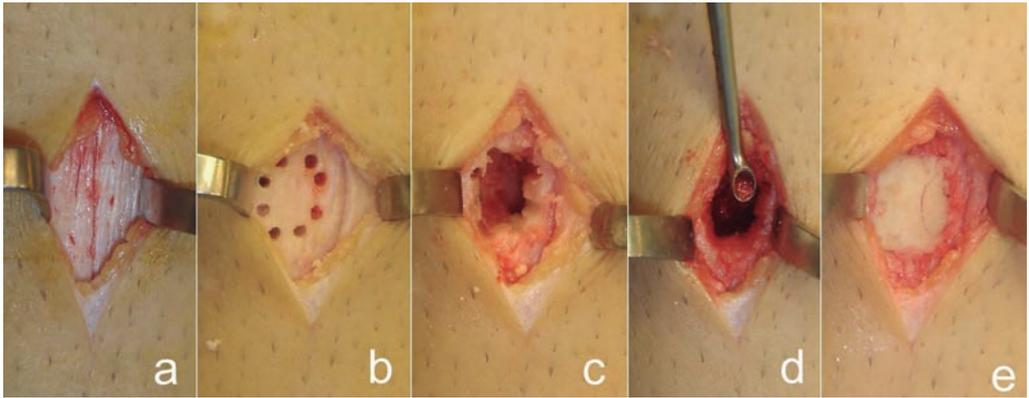


Figura 7. Secuencia de pasos de una biopsia incisional en un tumor óseo intracompartimental.

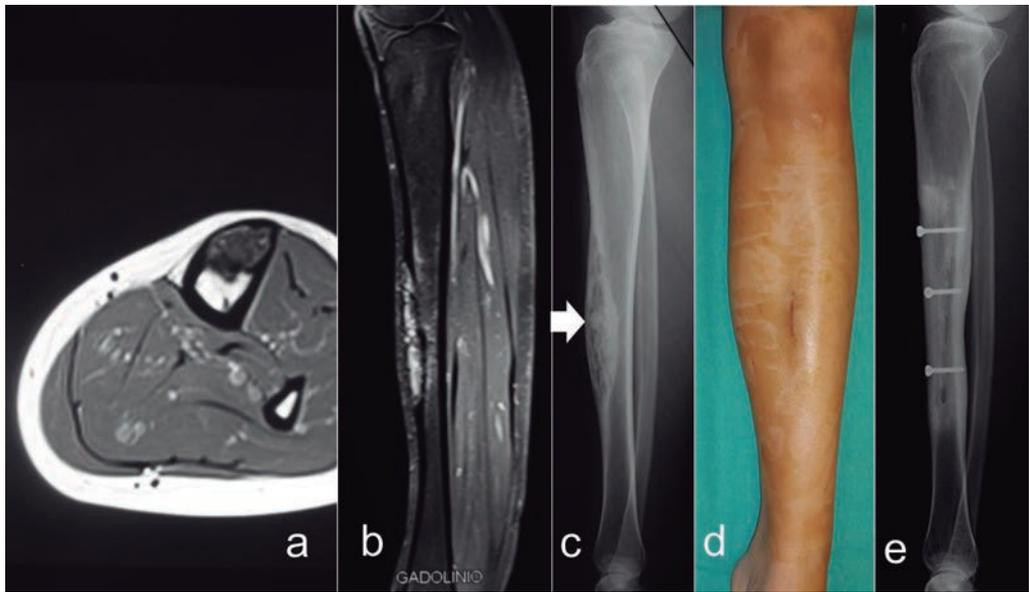


Figura 8. Paciente mujer de 16 años de edad con adamantinoma de la tibia estadio IA [a y b] diagnosticado mediante biopsia incisional [c y d]. En la Rx se observa el sello de cemento [d, flecha]. A la derecha (e), resultado radiográfico a 4 años de la intervención.

## LA MUESTRA EN LA BIOPSIA MÚSCULO-ESQUELÉTICA

### ¿De dónde se hace la toma de la muestra?

La toma de la biopsia es el factor fundamental en la calidad de la muestra. Se elegirían las zonas vitales del tumor, evitando las reactivas y los fenómenos regresivos, representados por áreas necróticas, hemorrágicas

y calcificadas, que pueden adivinarse por estudio ecográfico o mediante RM o TAC con contraste, sobre todo cuando el observador es experto [6]. Esta experiencia en la realización de una biopsia es tan importante que, en opinión de algunos, minimiza la importancia de factores tales como el tipo y tamaño lesional, el tamaño de la aguja o el número y tamaño de las muestras [6].

Los ultrasonidos, por ejemplo, identifican áreas vasculares de tejido tumoral viables y otras avasculares probablemente necróticas o quísticas. La elección tendrá en cuenta el conocimiento de la biología del crecimiento tumoral, además de los estudios de imagen. Puesto que los sarcomas crecen de manera centrífuga y el centro del tumor es más maduro que la periferia, la parte central es más propensa a experimentar necrosis y hemorragias y, por ese motivo, no es la zona ideal de donde obtener la muestra, al contrario que la periférica. De cualquier forma, además de consultar con el radiólogo el lugar ideal de donde hacer la toma de la muestra, una vez hecha sería conveniente un primer análisis patológico sobre su idoneidad en los casos en los que se pueda para hacer más tomas si fuera necesario. Esto sería posible si la biopsia se hiciera en el contexto de una intervención programada, en forma de biopsia intraoperatoria, donde las tomas podrían repetirse.

### ¿Qué cantidad de muestra tomar?

En las biopsias cerradas con Trucut se puede cuestionar el número, la longitud y el calibre de los cilindros (*Fig. 2*). Con respecto a su longitud, no parece importar que sea de 9 ó de 13 cm; como tampoco que las agujas sean de 14 ó de 16 cm de calibre [6,16]. Con respecto al número de cilindros, mientras que en algún estudio no parece influir en los resultados [6,16], en otros se ha apuntado un mayor rendimiento diagnóstico cuando se obtenía un mayor número de muestras y cuando eran de mayor longitud, recomendándose tres especímenes en lesiones óseas y cuatro en lesiones de partes blandas [12]. Peer y cols. [6] estimaron que de 3 a 5 eran suficientes y que más de este número no tenía ningún sentido. En lesiones óseas que pueden sarcomas, Rosenberg recomienda que no sean menos de 3 [2], sugiriendo que el primero sirva para hacer una sección congelada y para confirmar la idoneidad de la muestra, proporcionando un

diagnóstico provisional y permitiendo análisis de hibridación in situ. Una parte del segundo cilindro serviría para el análisis del cariotipo; y los cilindros restantes se incluirían en formol y se procesarían de forma rutinaria para tinciones de hematoxilina-eosina. Si el tejido requiriera descalcificación se debiera hacer con soluciones que preserven el ARN y el ADN, como el EDTA.

### ¿Cómo manejar y transportar la muestra una vez obtenida?

Obtenida la muestra, debe colocarse en el medio apropiado, idealmente estéril y en fresco, y transportarse con prontitud para su procesamiento por el patólogo. Así se podrían realizar estudios citogenéticos, que requieren tejido estéril en un medio de cultivo; de citometría de flujo, que requieren tejido fresco; y de microscopía electrónica, que precisan de medios específicos. El formol como medio de transporte lo impediría. Con interés práctico, el hecho de que un laboratorio de anatomía patológica pueda no recepcionar muestras en fresco a partir de una hora determinada obliga a conocer estos horarios y a programar las biopsias, cuando sea el caso, en el momento adecuado.

### Errores en la interpretación patológica de la muestra de una biopsia músculo-esquelética

Los errores en la interpretación de la muestra de una biopsia músculo-esquelética son relativamente comunes en patólogos inexpertos o sin información clínica y radiológica adicional. Contribuye a ello el hecho de la relativa poca frecuencia lesional, el gran número de entidades y, a veces, las diferencias morfológicas sutiles entre tumores benignos y malignos [24]. En los tumores óseos y de partes blandas pediátricos la falta de experiencia suele ser más notoria porque el diagnóstico y la clasificación de estas lesiones está en continua evolución, en parte debi-

do a los avances en el conocimiento de genética molecular. Por todo sería incorrecto por parte del traumatólogo no dar información al patólogo sobre el caso biopsiado, del mismo modo que lo es cuando el patólogo no la solicita [25]. Patológicamente, no siempre en el contexto oncológico del niño y del adolescente, un callo de fractura puede confundirse con un osteosarcoma, un osteosarcoma parostal con una displasia fibrosa, condromas con condrosarcomas de bajo grado [25], tumores de células gigantes con fibromas no osificantes [25], etc. En otras ocasiones la dificultad estriba en el amplio espectro morfológico que pueden mostrar algunos tumores, como los condroblastomas, aunque nos alejaríamos del propósito de este libro. Por lo tanto, teniendo en cuenta que el patólogo es el último eslabón en el diagnóstico definitivo de un tumor músculo-esquelético y que la mayoría de ellos tienen poca experiencia en el diagnóstico de esta patología, una dedicación específica y, en los casos que lo precisen, una segunda opinión patológica, son fundamentales [24]. Clásicamente se han clasificado en segundas opiniones "obligatorias" y "voluntarias". Las primeras son aquéllas en las que el patólogo es trasladado a una segunda institución; las voluntarias corresponden a los casos que se consultan entre patólogos, considerando al segundo experto.

Con respecto a la segunda opinión patológica, partiendo de que las muestras de las biopsias están siempre disponibles y pueden ser reevaluadas por diferentes observadores en momentos de tiempo diferentes, conociendo la facilidad y trascendencia de los errores y que está justificado posponer el comienzo del tratamiento para evitarlos, la revisión de los casos conflictivos por un segundo patólogo es una práctica segura, eficaz y eficiente. Se justifica más por la complejidad e infrecuencia de la patología, a la que ya hemos hecho referencia, porque las muestras suelen proceder de biopsias cerradas y a menudo son limitadas

en tamaño, y porque pueden ser necesarias pruebas o test que no están disponibles en todos los medios [26]. Los cambios en la nomenclatura de las patologías es otro motivo de confusión. Con respecto al coste, el resultante de diagnósticos y tratamientos erróneos supera al de las segundas opiniones [26].

En estudios de segunda opinión, de hecho, se han publicado grados de discrepancia con respecto a la patología quirúrgica general, entendidos como la diferencia en la opinión entre el diagnóstico original y el resultante de la nueva interpretación, que oscilan entre el 0,26% y el 9,1%, con aproximadamente un 6% de significación terapéutica mayor [26,27]. En la serie de Arbiser y cols. [27] se notificaron discrepancias mayores en el 25% de los casos remitidos con diagnóstico. Entre ellos, el 45% fueron lesiones mesenquimales benignas diagnosticadas como sarcomas, el 23% fueron sarcomas diagnosticados como lesiones benignas, el 20% lesiones no mesenquimales diagnosticadas como sarcomas y el 12%, discrepancias mayores en el grado. Las lesiones problemáticas fueron los lipomas y fascitis y sus variantes, y el melanoma desmoplásico neurotrópico. Por otra parte, resultó de interés la observación que hacen sobre que la ausencia de análisis inmunohistoquímico no puede tomarse como causa de las discrepancias. Con la excepción de un grupo de casos, la mayoría podrían ser diagnosticados virtualmente sobre la base de la técnica de la hematoxilina-eosina. Incluso los carcinomas, linfomas y melanomas mal diagnosticados como sarcomas requerirían poco más que inmunotinción para pancitokeratina, CD45 y marcadores asociados al melanoma, que son marcadores que suelen estar disponibles en la mayoría de los hospitales y laboratorios. Los autores, en definitiva, apuntaron que su impresión general era que había casos en los que el diagnóstico correcto podría conseguirse únicamente con el estudio histopatológico y que un aumento de los inmunomarcadores podría confundir al patólogo.

Esto pasaría en una fascitis nodular mitóticamente activa, en la que una actina positiva, que evidencia diferenciación muscular lisa, puede tomarse por un leiomiosarcoma. Aunque muchas de estas reflexiones escapen a la práctica habitual de las biopsias en los sarcomas de los niños y adolescentes, también es común en este contexto el hecho de que la falta de familiaridad con muchas lesiones de partes blandas raras y sus variantes probablemente sea la causa fundamental de las discrepancias diagnósticas y no tanto el aumento de las biopsias cerradas o el fallo en realizar suficiente análisis inmunohistoquímico. En un estudio concreto sobre tumores mesenquimales pediátricos, el grado de acuerdo diagnóstico fue idéntico al de la referida serie de Arbiser y cols. de lesiones en adultos y niños [24]. Sin embargo, el grado de desacuerdos mayores y menores en el estudio de Al Ilbraheemi y cols. [24] fue mucho menor (8% vs 24%) y mayor (21% vs 8%), respectivamente. La explicación probablemente estribe en que los desacuerdos mayores son más propios en la población adulta, donde los equívocos suelen afectar a tumores no mesenquimales y sarcomas, lo que no suele ocurrir en niños. De cualquier forma, las discrepancias diagnósticas no deben interpretarse como errores, sino como un reflejo de la incertidumbre diagnóstica y la necesidad de una asistencia especializada [24].

## CONCLUSIÓN

La biopsia es la única forma de descartar malignidad con alta especificidad [6]. No obstante, el diagnóstico definitivo de un tumor se establece con la confrontación de los datos clínicos, de imagen y anatómo-patológicos [14,15,25,28,29], a los que se sumarían análisis moleculares y de citogenética en algún caso [30]. El conocimiento de los tipos de biopsia, de sus indicaciones y de las normas técnicas de realización es fundamental para no incurrir en errores que pueden ser trascendentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reed DR, Hayashi M, Wagner L, Binitie O, Steppan DA, Brohl AS, et al. Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Cancer* 2017;123:2206-18.
2. Rosenberg AE. Bone sarcoma pathology: Diagnostic approach for optimal therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:794-8.
3. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg* 1982;64A:1121-7.
4. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. *Members of the Musculoskeletal Tumor Society. J Bone Joint Surg* 1996;78A:656-63.
5. Rougraff BT, Abouafia A, Biermann JS, Healey J. Biopsy of soft tissue masses. *Evidence-based Medicine for the Musculoskeletal Tumor Society. Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2783-91.
6. Peer S, Freuis T, Loizides A, Gruber H. Ultrasound guided core needle biopsy of soft tissue tumors; a fool proof technique? *Medical Ultrasonography* 2011;13:187-94.
7. Interiano RB, Malkan AD, Loh AHP, Hinkle N, Wahid FN, Bahrami A, et al. Initial diagnostic management of pediatric bone tumors. *J Pediatr Surg* 2016;51(6):981-5.
8. Kopp LM, Hu C, Roza B, White-Collins A, Huh WW, Yarborough A, et al. Utility of bone marrow aspiration and biopsy in initial staging of Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:12-5.
9. Zhang H, Gao P, Xiao X, Heger M, Geng L, Fan B, et al. A liquid biopsy-based method for the detection and quantification of circulating tumor cells in surgical osteosarcoma patients. *Int J Oncol* 2017;50:1075-86.
10. Ward WG, Savage P, Boles CA, Kilpatrick SE. Fine-needle aspiration biopsy of sarcomas and related tumors. *Cancer Control* 2000; 8:232-8.

11. Patel K, Kinnear D, Quintanilla NM, Hicks J, Castro E, Curry C, Dormans J, Ashton DJ, Hernandez A, Wu H. Optimal diagnostic yield achieved with on-site pathology evaluation of fine-needle aspiration-assisted core biopsies for pediatric osseous lesions. A single-center experience. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(5):678-83.
12. Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ, Temple HT. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies. An accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2774-80.
13. Ng VY, Thomas K, Crist M, Wakely Jr PE, Mayerson J. Fine needle aspiration for clinical triage of extremity soft tissue masses. *Clin Orthop* 2010;468:1120-8.
14. Kilpatrick SE, Cappellari JO, Bos GD, Gold SH, Ward WG. Is fine-needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? *Am J Clin Pathol* 2001;115:59-68.
15. Jorda M, Rey L, Hanly A, Ganjei-Azar P. Fine-needle aspiration cytology of bone. Accuracy and pitfalls of cytodiagnosis. *Cancer* 2000;90:47-54.
16. Wu JS, Goldsmith JD, Horwich PJ, Shetty SK, Hochman MG. Bone and soft tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy. *Radiology* 2008;248:962-70.
17. Loizides A, Widmann G, Freuis T, Peer S, Gruber H. Optimizing Ultrasound-Guided Biopsy of Musculoskeletal Masses by Application of an Ultrasound Contrast Agent. *Ultraschall Med* 2011;32:307-10.
18. Liu PT, Valadez SD, Chivers FS, Roberts CC, Beauchamp CP. Anatomically based guidelines for core needle biopsy of bone tumors: implications for limb-sparing surgery. *Radiographics* 2007;27:189-206.
19. Aboulafia AJ. Biopsy. *Instructional Course Lectures* 1999;48:587-90.
20. Scarborough MT. The biopsy. *Instructional Course Lectures* 2004;53:639-44.
21. Springfield DS, Rosenberg A. Biopsy: complicated and risky. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:639-43.
22. Schwartz HS, Spengler DM. Needle tract recurrences after closed biopsy for sarcoma: three cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(3):228-236.
23. Davies NM, Livesley PJ, Cannon SR. Recurrence of an osteosarcoma in a needle biopsy track. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:977-8.
24. Al-Ibraheemi A, Folpe AL. Voluntary second opinions in pediatric bone and soft tissue pathology: a retrospective review of 1601 cases from a single mesenchymal tumor consultation service. *Int J Surg Pathol* 2016;24(8):685-91.
25. Kilpatrick SE, Ward WG. The pathologist's role in the diagnosis of bone tumors: informed versus uninformed. *Instructional Course Lect* 1999;48:613-6.
26. Sharif MA, Hamdani SN. Second opinion and discrepancy in the diagnosis of soft tissue lesions at surgical pathology. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:460-4.
27. Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW. Consultative [expert] second opinions in soft tissue pathology. Analysis of problem-prone diagnostic situations. *Am J Clin Pathol* 2001;116:473-6.
28. Ward GW. Orthopaedic oncology for the nononcologist orthopaedist: introduction and common errors to avoid. *Instructional Course Lectures* 1999;48:577-86.
29. Yang J, Frassica FJ, Fayad L, Clark DP, Weber KL. Analysis of nondiagnostic results after image-guided needle biopsies of musculoskeletal lesions. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3103-11.
30. Uwer L, Rios M, Sommelet D, Mole D, Sirveaux F, Verhaeghe JL, et al. Comment améliorer la prise en charge initiale des

patients adultes atteints de tumeurs des os et parties molles: experience d'un comité de concertation pluridisciplinaire du réseau Oncolor, avant la diffusion des référentiels régionaux. Bull Cancer 2003; 90:269-77.

# 9. Técnicas quirúrgicas no reconstructivas: resección simple; amputación; Van Ness

129

*Marta Salom Taverner*

*Alberto Pérez García*

*Francisco Baixauli García*

**Palabras clave**

Amputación;

plastia de rotación.

La introducción de la quimioterapia en el tratamiento sistémico de los tumores malignos, la mejora de las técnicas de imagen, sobre todo gracias a la Resonancia Magnética (RM), un mejor conocimiento de la pato-fisiología de los tumores malignos, la mejora de las técnicas quirúrgicas y los avances en la ingeniería biomédica han revolucionado el tratamiento y la supervivencia de los niños con tumores óseos (1). Hoy en día el 85% de los pacientes son tratados con cirugías de preservación del miembro con una supervivencia mayor del 60% (2).

Sin embargo, al planificar el tratamiento quirúrgico de un tumor maligno, la resección del tumor con márgenes libres y seguros es la parte más importante del tratamiento y no debe estar condicionada por la cirugía reconstructiva que se haya planeado. Hay que considerar muchos factores a la hora de decidir si realizar una cirugía reconstructiva o una amputación como el tipo de tumor, la localización, la proximidad de las estructuras neurovasculares, la respuesta a la quimioterapia, la morbilidad y las posibles complicaciones de la técnica que se vaya a utilizar. Además, hay que tener en cuenta, siempre, la edad del paciente y el crecimiento remanente, ya que la disimetría final que se va a crear puede condicionar nuestra decisión. Si se considera realizar una cirugía de preservación del miembro los resultados funcionales y estéticos deben ser iguales o superiores a la amputación y la tasa de riesgos y complicaciones debe ser bien analizada y discutida con el paciente y sus padres. Tanto el paciente como la familia deben formar parte de la toma de decisiones.

En este capítulo se va a tratar las técnicas quirúrgicas no reconstructivas tras la resección

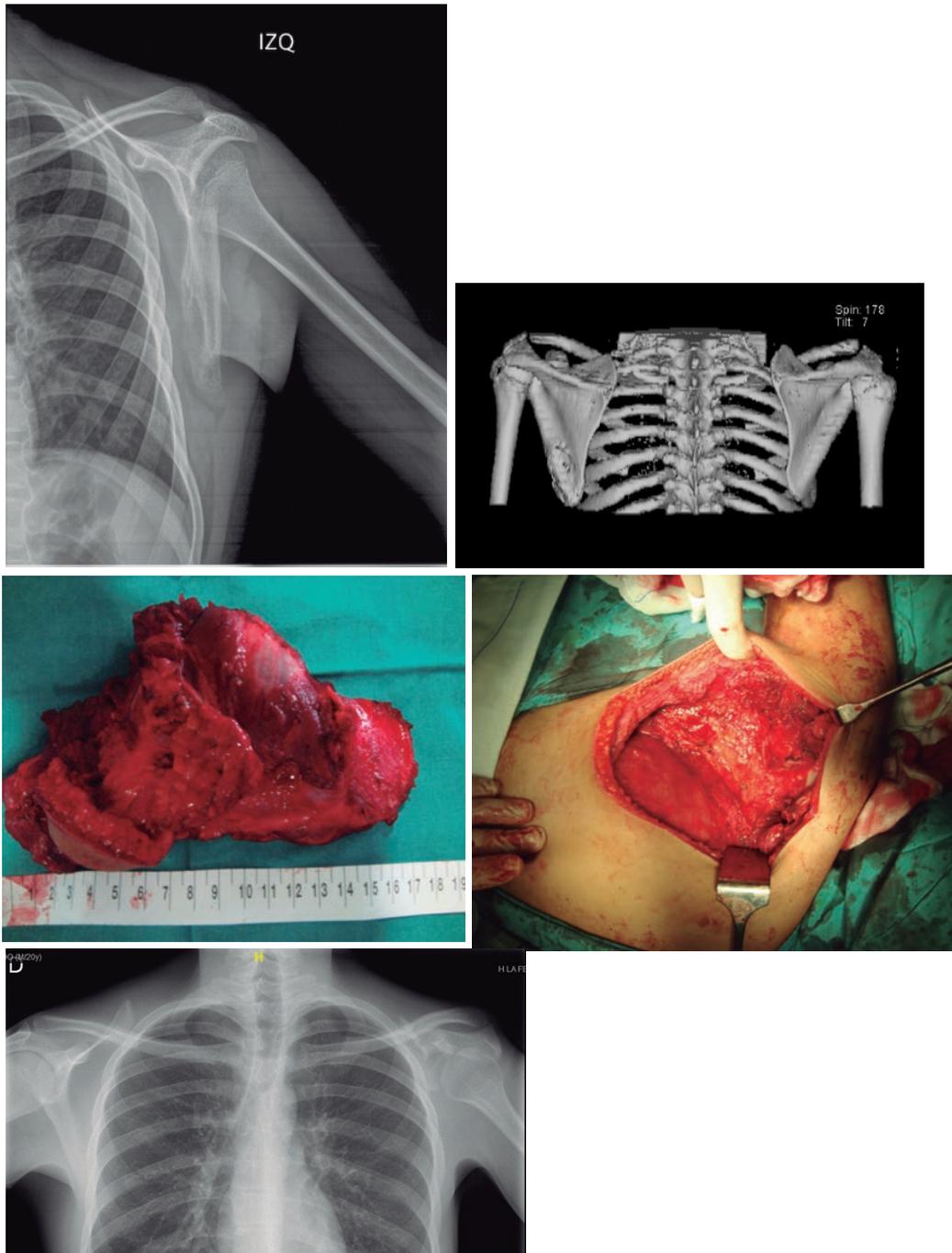
del tumor, las amputaciones y la plastia de rotación como un tipo de amputación especial.

## RESECCIÓN SIMPLE DEL TUMOR

En algunas situaciones tras la resección del tumor pueden no ser necesarias utilizar cirugías reconstructivas. Esta sería la situación ideal, poder reseccionar el tumor con márgenes libres y seguros y que las consecuencias de la cirugía no causaran un déficit funcional o estético que precisará de ninguna técnica de reconstrucción. Pero esto, rara vez, es posible.

En algunos tumores de baja agresividad se puede utilizar esta técnica como en los osteosarcomas paraostales en los que, en algunos casos, se puede hacer una resección amplia, extirpar el tumor y parte de la diáfisis sin alterar la estructura del hueso y por lo tanto puede no ser necesario una reconstrucción (3). Sin embargo, aunque el osteosarcoma paraostal es un tumor maligno de bajo grado y de crecimiento lento y por lo tanto se puede ser menos agresivos en la extirpación del tumor, esto no debe ser a costa de no conseguir unos buenos márgenes quirúrgicos ya que se ha demostrado que la extirpación incompleta del tumor se asocia con un aumento de las recidivas locales y tiene un gran impacto en la supervivencia final (3).

También hay algunas localizaciones de los tumores que permiten hacer una resección simple del tumor sin la necesidad de utilizar técnicas reconstructivas. Un ejemplo serían los tumores localizados en el peroné (4,5), en la escápula (6) (*Fig. 1*), en el radio proximal o en el cúbito distal (7) donde se pueden obtener resultados funcionales buenos sin realizar técnicas reconstructivas.



**Figura 1.** A.- Imagen radiográfica de un paciente de 13 años con un sarcoma de Ewing de la escápula izquierda que afecta al cuerpo. B.- Reconstrucción de imágenes de TC donde se observa la localización del tumor. C.- Fotografía de la pieza reseçada. Se reseca toda la escápula preservando la zona de la glena. D.- Imagen intraoperatoria una vez reseçado el tumor. No se empleó ninguna técnica reconstructiva. E.- Imagen radiográfica 8 años después de la intervención quirúrgica donde se observa la resección del cuerpo de la escápula izquierda. El paciente se encuentra libre de enfermedad.

## AMPUTACIONES

La amputación está indicada cuando no podemos realizar una extirpación del tumor con márgenes seguros, cuando los resultados de las técnicas de preservación del miembro no consigan unos resultados funcionales o estéticos superiores a la amputación o los riesgos y complicaciones sean demasiados altos. En algunos casos en niños muy pequeños con tumores malignos del miembro inferior en los que el crecimiento remanente es muy grande, es imposible realizar técnicas de salvamento que nos ofrezcan buenos resultados funcionales y estéticos al final del crecimiento del niño y por tanto una amputación puede estar más indicada [8].

Aunque parece que la tasa de recurrencia local es algo menor con la amputación, los resultados en cuanto a la supervivencia son similares entre los dos tipos de técnicas. [1,7,9,10].

Las ventajas de la amputación son que, generalmente, es una sola intervención con pocas complicaciones, en comparación con otras técnicas reconstructivas, y definitiva porque no suele precisar de nuevas intervenciones con el crecimiento del niño. El hecho de que presente menos complicaciones es realmente importante a la hora de no dilatar el periodo de tiempo que el niño está sin tratamiento quimioterápico, especialmente en tumores malignos muy agresivos. Además con el avance en el diseño de las prótesis externas la función conseguida es excelente incluso para las actividades deportivas [1,10].

Las desventajas son que el niño precisará de una prótesis externa el resto de su vida que habrá que ir adaptando según su crecimiento y el hecho de que será un paciente amputado con las connotaciones sociales que ello implica.

Hay muchos trabajos en la literatura que estudian el impacto funcional y social de los pacientes amputados en comparación a los que se ha realizado técnicas de conservación

del miembro con resultados muy parecidos entre los 2 grupos y aunque es difícil hacer comparaciones por la disparidad de los casos y las escalas funcionales y de calidad de vida utilizadas, no se ha podido demostrar que uno de los dos enfoques terapéuticos sea superior al otro [9,11] aunque algunos autores han encontrado mejores resultados funcionales en los pacientes con preservación del miembro pero sin afectar a la calidad de vida [12].

Además, pocos son los trabajos que se centran en la población infantil o adolescente, donde se suma la dificultad del potencial de crecimiento. Las series con seguimientos más largos son de 10-15 años y pueden estar menospreciando complicaciones a largo plazo de las técnicas de preservación del miembro como recambios tumorales o necesidad de amputaciones tardías [11].

Otros autores también han estudiado la repercusión de las amputaciones en otros aspectos como el nivel de estudios, empleo, seguro médico y estado civil, sin encontrar diferencias entre los apacientes amputados y en los que se ha realizado una cirugía de preservación del miembro pero si en comparación con la población normal [13].

### Aspectos técnicos generales

Cuando se va a planificar una amputación, siempre se debe elegir el nivel más distal posible y proporcionar una buena cobertura del muñón. En el caso de las amputaciones por tumores malignos aumenta la dificultad porque muchas veces se necesita realizar amputaciones a niveles no habituales o colgajos de parte blandas no estandarizados. Además cuando las amputaciones las vamos a realizar en niños debemos seguir los principios que describió Krajbich [10]:

1.- Preservar la longitud.

2.- Preservar las fisis de crecimiento.

3.- Realizar desarticulaciones mejor que amputaciones transóseas, siempre que sea posible.

4.- Intentar preservar la rodilla.

5.- Estabilizar y normalizar la porción proximal del miembro.

Preservar la longitud es crucial teniendo en cuenta el crecimiento remanente del niño. Si realizamos una amputación transfemoral estamos eliminando el crecimiento de la fisis distal del fémur (que contribuye al 75% de la longitud total del fémur) y dejaremos un muñón excesivamente corto en la edad adulta. La desarticulación de la rodilla en los niños proporciona un muñón estable y resistente para el apoyo y preserva las zonas de crecimiento. Además evita el problema del sobrecrecimiento del hueso terminal.

Este fenómeno se produce por aposición de nuevo hueso no por el crecimiento de la fisis. El hueso neoformado tiene forma afilada produciendo edema, dolor, y formación de una bursa incluso puede penetrar la piel. Es más frecuente en niños pequeños y en el húmero y el peroné. El tratamiento es la resección quirúrgica del hueso sobrante. La epifisiodesis está contraindicada. Se han intentado distintas técnicas para evitar nuevos sobrecrecimientos, como la utilización de materiales sintéticos o injertos tricorticales de cresta iliaca (Fig. 2).

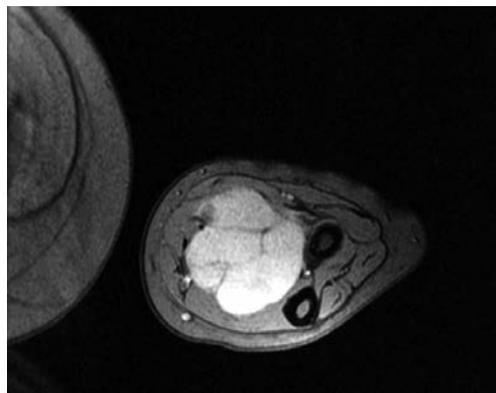
Los colgajos de cobertura del muñón deben ser gruesos y hay que ser cuidadosos con la disección de partes blandas para evitar la desvascularización de los tejidos. La localización de la cicatriz, hoy en día, con la utilización de prótesis de contacto total, ya no es tan importante pero si que no esté adherida al hueso. Los músculos se dividen hasta 5 cm distal al nivel de resección ósea para poder realizar una "miodesis" (suturar el músculo o tendón al hueso) o "mioplastia" (suturar el músculo al periostio o a la fascia de la musculatura opuesta). Siempre que sea posible se debe realizar una miodesis para maximizar la fuerza y minimizar la atrofia muscular que se produce inevitablemente con el tiempo (10).

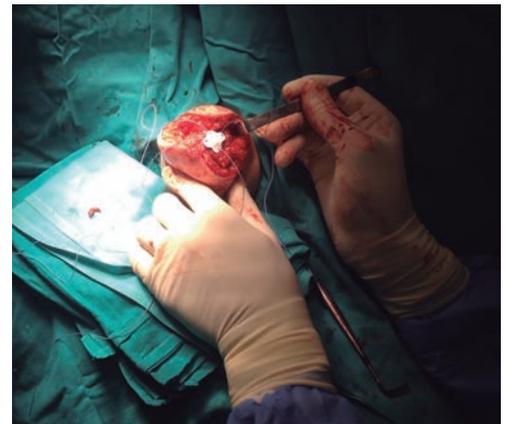
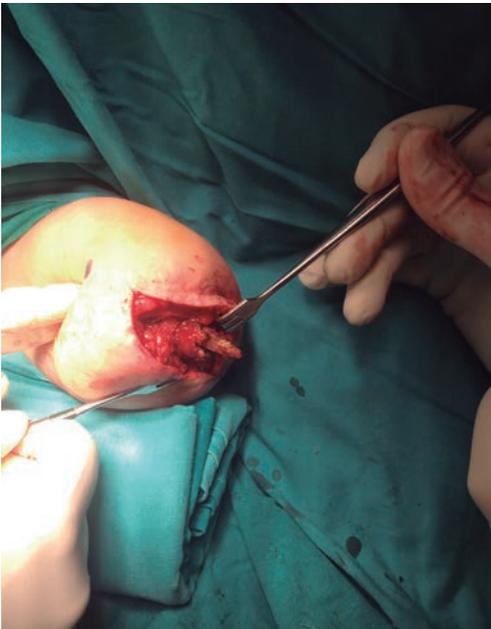
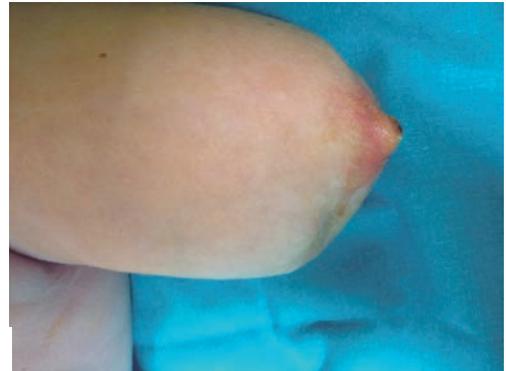
Si es posible se aconseja utilizar manguito de isquemia por elevación durante 5 minutos.

Los vasos principales deben aislarse de forma individual y ligarse. La isquemia debe retirarse antes del cierre para asegurar una hemostasia adecuada. Se recomienda dejar un redón de drenaje durante 48-72 horas.

A la hora de seccionar los nervios, numerosas técnicas se han descrito para evitar los neuromas. Lo más recomendado es aislar el nervio, traccionar de él y hacer una sección limpia con bisturí frío y dejar que se retraiga proximalmente con respecto al nivel de la resección ósea.

Cuando vamos a realizar la resección ósea hay que dejar contornos óseos suaves y evitar disecar mucho periostio para evitar calcificaciones y el sobrecrecimiento óseo del muñón (Fig. 2).





El postoperatorio de un paciente amputado requiere un equipo multidisciplinar y debe individualizarse para cada paciente. Es muy importante el cuidado de la herida hasta su cicatrización, y la fisioterapia inmediata para evitar contracturas musculares que dificulten la prototización. En general se prefieren vendajes rígidos con yesos para mejorar la cicatrización de las partes blandas y colocar prótesis provisionales lo antes posible.

Una de las complicaciones más frecuentes de las amputación es el síndrome del miembro fantasma que es la sensación de dolor que se siente en el miembro amputado. Aunque el mecanismo que lo produce no está totalmente claro parece que se relaciona con el conflicto de señales que reciben los sistemas motor, sensitivo y propioceptivo. La incidencia de este síndrome se cree que es menor en los niños que en los adultos pero los pocos estudios que hay sobre este tema recogen una incidencia de entre el 75-90% de los pacientes pediátricos amputados y entre el 10-40% continúan con dolor al año [14]. El tratamiento consiste en tratamiento médico con analgésicos tipo opioides, gabapentina, amitriptilina, metadona, bloqueos nerviosos e infusiones epidurales y terapias fisioterápicas como la terapia con espejo [14].

### **Amputaciones del miembro superior**

Las amputaciones en el miembro superior son poco frecuentes porque la tasa de tumores malignos en el miembro superior es mucho más pequeña que en el miembro inferior. Por supuesto cuanto más longitud podamos preservar mejor. Una prótesis no puede reemplazar la sensibilidad de la mano y cuanto más proximal sea la amputación más disminuye la funcionalidad de una prótesis.

**Amputaciones de la mano:** en algunos casos podremos realizar la amputación de un solo radio de la mano consiguiendo una resección oncológica adecuada con márgenes libres. Generalmente es necesario hacer algu-

nas modificaciones a las técnicas descritas, por ejemplo suele ser necesario la extirpación de los músculos interóseos y de los paquetes neuro-vasculares y tendones de los dedos adyacentes con lo que la función final siempre es menor que en otras causas de amputación pero siempre la función será mayor que en niveles más proximales de amputación [15].

**Amputaciones de la muñeca:** si es posible, es mejor una amputación a través del carpo o una desarticulación de muñeca que una amputación a través del antebrazo porque mientras la articulación radio-cubital sea normal la pronosupinación se mantendrá. Además en la amputación a través del carpo se mantiene la flexo-extensión de la articulación radio-carpiana favoreciendo la prototización [16].

**Amputaciones del antebrazo o transradiales:** Cuanta mayor longitud podamos preservar mejor, pero hay que tener en cuenta que la zona distal del antebrazo está pobremente irrigada ya que las partes blandas, fascia y tendones, son avasculares y pueden haber problemas de cicatrización. En el tercio proximal siempre es mejor dejar un muñón aunque sea corto que realizar una amputación a través del codo [16].

**Desarticulación del codo:** es mejor que realizar una amputación transhumeral porque se puede transmitir la rotación humeral a la prótesis [8,16].

**Amputación del brazo o transhumeral:** a este nivel también intentaremos preservar la mayor longitud posible, aunque si no es posible siempre es mejor dejar un pequeño muñón que contenga la cabeza humeral que una desarticulación de hombro pues se mantiene el contorno del hombro y es más fácil adaptar una prótesis [8,16].

En los niños menores de 12 años es prácticamente constante el sobrecrecimiento del muñón como ya hemos señalado anteriormente.

**Amputaciones del hombro:** podemos realizarlas a nivel del cuello quirúrgico del húmero o realizar una desarticulación [8, 16].

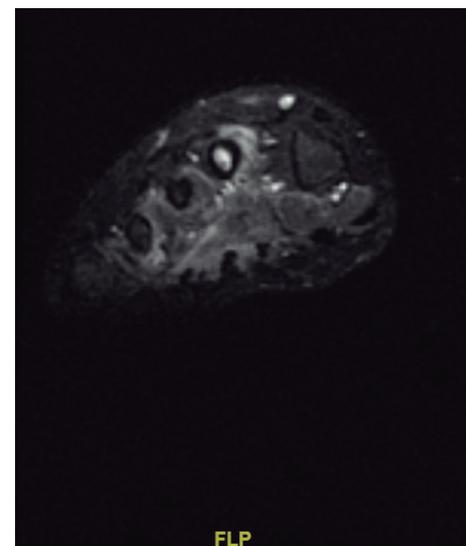
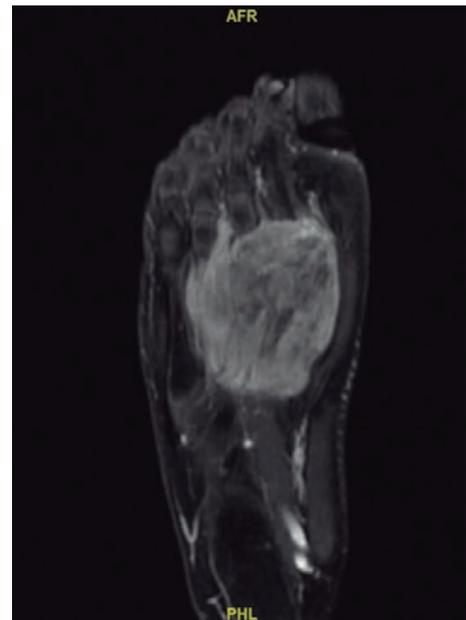
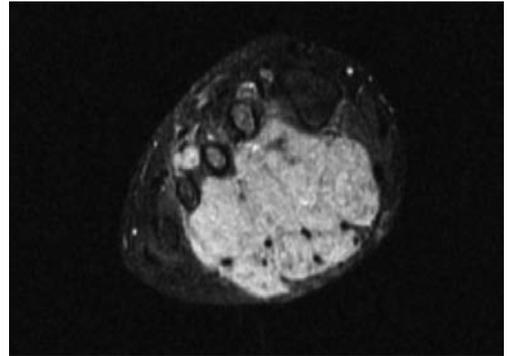
**Amputación del cuadrante superior:** consiste en extirpar toda la extremidad superior en el intervalo entre la escápula y la pared torácica. Se puede utilizar un abordaje anterior descrito por Berger, el posterior descrito por Littlewood o un abordaje combinado anterior y posterior descrito por Ferreiro [8, 16].

### Amputaciones del miembro inferior

Las amputaciones en el miembro inferior son más frecuentes porque los tumores óseos malignos en los niños se localizan con mayor frecuencia en esta localización. Cómo siempre cuanto más distal es la amputación mejor es el resultado funcional así se ha comprobado que el aumento de energía que se requiere para la deambulación en un amputado a nivel de la tibia es del 40-50% en comparación con un amputado a nivel del fémur que es del 90-100% [17].

**Amputaciones del pie:** en algunos casos, y siempre que se pueda conseguir la resección del tumor con márgenes oncológicos adecuados, se puede realizar extirpación de radios del pie sin la necesidad de utilizar técnicas reconstructivas con un buen resultado funcional y estético. Pero esta situación no es muy frecuente y en la literatura los casos recogidos son escasos [18,19].

Cuando se tiene que realizar la amputación de más de un radio es preferible realizar amputaciones del medio pie transmetatarsianas, a nivel de la articulación de Lisfranc o de la articulación de Chopart. En estos 3 tipos de amputación hay que evitar la deformidad en equino que se puede desarrollar realizando alargamientos o, mejor, tenotomías totales del tendón de Aquiles y transferir, si no se pueden preservar, las inserciones del tibial anterior y del peronéo largo desde la primera cuña y desde la base del 5º metatarsiano al astrágalo [18] (Fig. 3).





**Amputaciones del tobillo:** en este nivel las amputaciones más utilizadas en los niños son las de Syme y Boyd. Ambas son técnicas de desarticulación del tobillo que no lesionan la epifisis. Syme describió su técnica en 1842 utilizando la piel gruesa y la almohadilla del talón para cubrir el extremo distal de la tibia y el peroné. El mayor problema que puede dar esta técnica es la migración de la almohadilla del talón y que esto produzca problemas con la prótesis aunque esto es poco frecuente. La amputación de Boyd, descrita en 1939, es también una desarticulación a nivel del tobillo, pero en este procedimiento, la parte posterior del calcáneo se preserva y se fusiona con la tibia evitando así que la almohadilla del talón pueda migrar. En la práctica la amputación de Syme es mejor tolerada [20]. Estos dos procedimientos evitan el sobrecrecimiento del hueso residual en el muñón, permiten el control rotacional de la prótesis y permite el apoyo directo con el muñón lo que es muy valorado por los pacientes ya que les permite realizar actividades como salir de la bañera o de la piscina [8].

**Amputaciones transtibiales o por debajo de la rodilla:** aunque la localización del tumor nos va a determinar el nivel de la amputación, cuanto mayor longitud preservemos mejor va a ser la función con la prótesis [8]. Para calcular la longitud final del muñón tendremos que tener en cuenta el crecimiento de la fisis proximal de la tibia que supone 0,6 cm al año, por lo que un muñón corto en un niño pequeño puede resultar en un muñón adecuado a la edad adulta. En esta localización también es frecuente el fenómeno del sobrecrecimiento que ya hemos comentado [21].

**Desarticulación de la rodilla:** este nivel de amputación proporciona un muñón excelente para la carga, permite conservar la fisis de crecimiento distal del fémur y evita el sobrecrecimiento del hueso [8]. Además de la técnicas clásicas de desarticulación descritas, se pueden utilizar modificaciones para reseca

superficies medial, lateral y posterior de los cóndilos femorales creando un muñón más estético y que facilita la adaptación de la prótesis [20].

**Amputaciones transfemorales o por encima de la rodilla:** estas amputaciones son las que peores resultados funcionales proporcionan y deben evitarse, especialmente, en niños pequeños ya que al eliminar la fisis de crecimiento distal de fémur, que contribuye al 75% de la longitud total del fémur, va a dar lugar a muñones muy cortos en la edad adulta que son difíciles de protetizar [21]. En estos casos está más indicado realizar plastias de rotación como luego describimos.

**Desarticulaciones de cadera y hemipelvectomías:** generalmente son necesarios colgajos de partes blandas según la extirpación del tumor realizada. La energía necesaria para deambular en los pacientes con este tipo de amputación es un 250% superior a lo normal, por ello la mayoría son no deambulantes y utilizan silla de ruedas. Sin embargo en los niños conseguir que caminen aunque sean distancias cortas es muy beneficioso y se debe intentar la utilización de prótesis.

Cuando se realiza una desarticulación de cadera la mortalidad es alta y suelen ser necesarios colgajos posteriores como el de Slocum [8, 22].

Para la hemipelvectomía estándar se utiliza un colgajo glúteo y se desarticula la sínfisis del pubis y la articulación sacro-iliaca, pero la localización y la extensión del tumor pueden condicionar variaciones de la técnica. Todos los tipos de hemipelvectomía son procesos muy invasivos y mutilantes con una tasa de mortalidad importante, siendo frecuentes los problemas de necrosis de los colgajos, complicaciones de la herida quirúrgica e infecciones [8, 22].

## PLASTIA DE ROTACIÓN

La plastia de rotación es una alternativa a la amputación transfemoral o a la desarticula-

ción de cadera en pacientes con tumores de rodilla o cadera, así como en casos de fracaso de cirugía de salvamento de extremidad en pacientes con tumores en estas localizaciones. En estos casos, tras la resección intercalar de la zona afectada, la parte distal de la extremidad [libre de enfermedad] se rota 180° en el eje longitudinal, y se reposiciona de forma que el tobillo pasa a funcionar como una rodilla, donde se puede adaptar una prótesis infracondílea.

La primera descripción de la técnica la realizó Borggreve para el tratamiento de un defecto de fémur en un paciente con tuberculosis ósea [23]. Posteriormente Van Nes la empleó en casos de defectos congénitos de fémur [24]. Kristen et al. documentaron el uso de la plastia de rotación como alternativa a la amputación en pacientes con sarcomas de miembro inferior [25].

A pesar de algunos inconvenientes, como el aspecto cosmético de la extremidad rotada y la necesidad en pacientes pediátricos de realizar ulteriores intervenciones para alargamiento óseo y osteotomías de rotación, el procedimiento está asociado con altas tasas de satisfacción, funcionalidad y calidad de vida [26]. Al tener un control activo de la rodilla, estos pacientes presentan menor consumo de oxígeno, mayor velocidad en la marcha y mejor resultado funcional que los pacientes con amputación transfemoral. En pacientes pediátricos incluso está asociado con mejores resultados que el salvamento de la extremidad con prótesis tumoral [27]. *[Fig. 4].*

### Indicaciones y contraindicaciones

Las principales indicaciones de la plastia de rotación son los casos de sarcomas de cadera, fémur, rodilla o tibia proximal. Aunque existen alternativas como la artrodesis, el empleo de aloinjerto masivo o prótesis, estos procedimientos requieren con frecuencia múltiples cirugías de revisión por infección, inestabilidad, aflojamiento... sobre todo en pacientes





menores de 10 años, mientras la plastia de rotación permite un buen resultado funcional, estable, con una sola intervención y logrando una extremidad con capacidad de crecimiento. También es una alternativa a la amputación supracondílea en casos de fracaso de endoprótesis.

Para poder realizar este procedimiento es imprescindible que la extremidad distal al tumor esté sana, y la movilidad del tobillo conservada. La afectación vascular por el tumor no contraindica el procedimiento, ya que los vasos pueden researse y reanastomosarse [28]. Esto también puede realizarse en casos de afectación nerviosa [29].

### Técnica quirúrgica

El estudio preoperatorio con Tomografía Computerizada [TC] y RM es fundamental para valorar la extensión del tumor y planificar la resección. También es útil determinar el grado de maduración ósea del paciente, con el fin de calcular el crecimiento potencial de la extremidad sana y de la que se va a intervenir y, de esta manera, determinar la longitud extra que se va a aportar a la extremidad rota-da [con menor capacidad de crecimiento] con el objetivo de que ambas rodillas se encuentren a la misma altura al finalizar el crecimiento esquelético.

En casos de plastia de rotación de rodilla se diseñan dos incisiones ovaladas en muslo y pierna, siendo la de la pierna más vertical con el objetivo de compensar el mayor diámetro del muslo. Las incisiones se sitúan al menos a 5 cm de los límites proximal y distal del tumor, con el fin de obtener márgenes de seguridad oncológica.

La intervención se inicia en el muslo, identificando y seccionando la musculatura y, en caso de estar libres de enfermedad, identificando y preservando el pedículo neurovascular, que se ha de disecar hasta el nivel de la incisión de la pierna. Si es oncológicamente seguro, es aconsejable conservar también la vena safena magna para reducir el riesgo de congestión venosa. En caso de afectación neurovascular, se recomienda la resección segmentaria y reconstrucción mediante anastomosis vascular termino-terminal y coaptación nerviosa directa entre vasos y nervios de la pierna y el muslo.

Cuando se ha completado la disección a nivel de pierna, se procede a realizar las osteotomías de fémur y tibia y peroné, de forma que la pieza quirúrgica queda libre. Es aconsejable remitir muestras de médula ósea proximal y distal a Anatomía Patológica para confirmar que están libres de enfermedad. A continuación, se rota externamente la parte distal de la extremidad 180°, comprobando que los vasos no se comprimen, torsionan ni se someten a tensión, y se realiza la fijación ósea entre fémur y tibia, normalmente con placa y tornillos. Tras esto se realiza la reparación muscular: en general, el cuádriceps se une al tríceps, el bíceps al tibial anterior, y sartorio, semitendinoso y gracilis a los peroneos. Se debe realizar con tensión y manteniendo el tobillo en dorsiflexión neutral.

En la plastia de rotación de cadera para tumores de fémur proximal, tras la intervención la articulación de la rodilla pasa a realizar la función de cadera y el tobillo la de la rodilla. Las incisiones se realizan a nivel inguinal y distal de muslo, y los pasos son equivalentes a los de la plastia de rotación de rodilla. Tras la rotación de la parte distal de la extremidad, el fémur distal se fija al iliaco. La reparación muscular se realiza con la cadera en 70° de flexión, y se unen los glúteos al cuádriceps y psoas-ilíaco a los isquiotibioperoneos.

### Complicaciones

La complicación potencialmente más grave, aunque poco frecuente, es la insuficiencia arterial o venosa, por compresión, tensión o torsión del pedículo vascular, o fallo de las anastomosis si se han realizado. En estos casos es necesaria la revisión quirúrgica urgente para evitar la necrosis del segmento rotado. Los problemas de la herida quirúrgica como dehiscencia o necrosis suelen resolverse con curas, desbridamiento y resutura. Son poco frecuentes el retraso de consolidación, la no unión o la infección de material de osteosíntesis. Más común es la necesidad de

futuras osteotomías de alargamiento o de rotación, al producirse discrepancias con el crecimiento.

### Ventajas e inconvenientes

La plastia de rotación se puede considerar un paso intermedio entre la amputación y el salvamento de la extremidad. Funcionalmente, este procedimiento es muy superior a la amputación ya que convierte una desarticulación de cadera o amputación transfemorales en una amputación infracondílea. Además se asocia con menor incidencia de neuromas y dolor de miembro fantasma al no existir muñones de amputación nerviosa. Tras la adaptación de la prótesis, los pacientes logran una marcha casi normal, pudiendo participar en actividades deportivas. Incluso se ha publicado que el resultado funcional de estos niños es superior al de los tratados con endoprótesis.

La principal desventaja de este método es el aspecto de la extremidad. La adecuada información preoperatoria de los pacientes y sus padres, incluso conociendo la experiencia de otros pacientes sometidos a esta intervención, es importante para lograr una mejor aceptación tras la intervención. El paciente puede decidir si se realiza o no la amputación de los dedos con el fin de que el aspecto sea más similar al de una amputación infracondílea.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Abed R, Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 342–347.
2. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20 :776–90.
3. Laitinen M, Parry M, Albergo JI, Jeys L, Abudu A, Carter S et al. The prognostic and

- therapeutic factors which influence the oncological outcome of parosteal osteosarcoma. *Bone Joint J* 2015; 97-B:1698–1703.
4. Capanna R, Horn JR, Biagini R, Ruggieri P, Bettelli G, Campanacci M. Reconstruction after resection of the distal fibula for bone tumor. *Acta Orthop Scand*. 1986; 57: 290-4.
  5. Inatani H, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, et al. Surgical management of proximal fibular tumors. A report of 12 cases. *Journal of Bone Oncology* 2016; 5: 163–166.
  6. Puchner SE, Panotopoulos J, Puchner R, Schuh R, Windjager R, Funovics PT. Primary malignant tumours of the scapula—a review of 29 cases. *International Orthopaedics* 2014; 38: 2155–2162.
  7. Toy PC, Heck RK. General principles of tumors. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Thirteenth Edition. Elsevier 2017. Chapter 24: 829-895.
  8. Anderson MI, Gebhardt MC, Herring JA. Malignant Bone Tumors. In: Hering JA. Editor. *Tachdjian's pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. USA: Elsevier; 2017; Chapter 30: 1128-1195.
  9. van Egmond-van Dam JC, Bekkering WP, Bramer JAM, Beishuizen A, Fiocco M, Dijkstra S. Functional outcome after surgery in patients with bone sarcoma around the knee; results from a long-term prospective study. *J Surg Oncol*. 2017; 115: 1028–1032.
  10. Toy PC. General principles of Amputations. In: Azar FM, Beaty JH, Canale ST editores. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Thirteenth Edition. USA: Elsevier; 2017; Chapter 14: 635-650.
  11. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robinson L. Limb Salvage and Amputation in Survivors of Pediatric Lower-Extremity Bone Tumors: What Are the Long-Term Implications? *J Clin Oncol* 2002, 20: 4493-4501.
  12. Mavrogenis AF, Abatil CN, Romagnoli C, Ruggieri P. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clinical Orthopedics* 2012; 470: 1735-48.
  13. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Yasui Y, Greenberg M, Hudson M et al. Education, Employment, Insurance, and Marital Status among 694 Survivors of Pediatric Lower Extremity Bone Tumors. A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003; 97: 2554-64.
  14. Angheluescu DL, Kelly CN, Steen BD, Wu J, Wu H DeFeo BM et al. Mirror Therapy for Phantom Limb Pain at a Pediatric Oncology Institution. *Rehabil Oncol* 2016; 34(3): 104-110.
  15. Calandruccio JH, Mauck BM. Amputations of the hand. In: Azar FM, Beaty JH, Canale ST editores. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Thirteenth Edition. USA: Elsevier; 2017; Chapter 19: 710-740.
  16. Cleveland KB. Amputations of the upper extremity. In: Azar FM, Beaty JH, Canale ST editores. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Thirteenth Edition. USA: Elsevier; 2017; Chapter 18: 694-709.
  17. Bell JC, Wolf EJ, Schnall BL, et. al.: Transfemoral amputations: is there an effect of residual limb length and orientation on energy expenditure? *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 3055.
  18. Richardson DR. Amputations of the foot. In: Azar FM, Beaty JH, Canale ST editores. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Thirteenth Edition. USA: Elsevier; 2017; Chapter 15: 651-673.
  19. Ramseier LD, Jacob HAC, Exner GU. Foot Function After Ray Resection for Malignant Tumors of the Phalanges and Metatarsals. *Foot & Ankle International* 2004; 25(2).
  20. Sakkers R, van Wijk I. Amputation and rotationplasty in children with limb deficiency.

- cies: current concepts. *J Child Orthop* 2016; 10: 619–626.
21. Lavelle DG. Amputations of the lower extremity. In: Azar FM, Beaty JH, Canale ST editores. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Thirteenth Edition. USA: Elsevier; 2017; Chapter 16: 674-685.
  22. Cleveland KB. Amputations of the hip and pelvis. In: Azar FM, Beaty JH, Canale ST editores. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Thirteenth Edition. USA: Elsevier; 2017; Chapter 17: 686-693.
  23. Borggreve, J. Kniegelenkersatz durch das in der beinlängsachse um 180° gedrehte Fußgelenk. *Arch Orthop Unfallchir*. 1930; 28;175–178.
  24. Van Nes CP. Transplantation of the tibia and fibula to replace the femur following resection; turn-up-plasty of the leg. *J Bone Joint Surg Am*. 1948;30A(4):854-8.
  25. Kristen H, Knahr K, Salzer M. 1975. Atypische Amputationsformen bei Knochen tumoren der unteren Extremität. *Arch Orthop Unfachir* 83:91–107.
  26. Gupta SK, Alassaf N, Harrop AR, Kiefer GN. Principles of rotationplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(10):657-67.
  27. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, Krakau H, Winkelmann W. Malignant tumor of the distal part of the femur or the proximal part of the tibia: endoprosthesis replacement or rotationplasty. Functional outcome and quality-of-life measurements. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(4):462-8.
  28. Fuchs B, Sim FH. Rotationplasty about the knee: surgical technique and anatomical considerations. *Clin Anat N Y N*. 2004;17(4):345-53.
  29. Pérez-García A, Salom M, Villaverde-Doménech ME, Baixauli F, Simón-Sanz E. Free microvascular rotationplasty with nerve repair for rhabdomyosarcoma in a 18-month-old patient. *Microsurgery*. 2017; 37(4):344-347.

# 10. Barrera fisaria. Concepto y aplicación clínica.

## Distracción fisaria: Evolución histórica e indicaciones actuales

143

**Mikel San-Julián**  
**Blanca Vázquez-García**

### **Palabras clave:**

Sarcomas óseos pediátricos,  
cirugía de salvamento,  
conservación de la epífisis

### **Historia de la cirugía tumoral en Ortopedia**

La historia de la ortopedia oncológica está teñida de claros y oscuros. A mediados del siglo XX solo unos pocos tumores malignos, pequeños y localizados, podían ser curados con la cirugía. Posteriormente se comenzó a utilizar la radioterapia para el control local postquirúrgico de aquellos tumores pequeños que no pudieron ser extirpados con márgenes amplios y, después, llegó el gran cambio con la aplicación de la quimioterapia. Desde entonces, es posible aplicar terapias combinadas mediante quimioterapia con distintas drogas y cirugía de salvamento de la extremidad con tasas de supervivencia muy elevadas en centros con experiencia. La quimioterapia neoadyuvante facilita la resección quirúrgica y erradica las micrometástasis, que están presentes al diagnóstico en la mayoría de los pacientes.

Paralelamente a estos avances, se han desarrollado las técnicas de imagen que han permitido diagnosticar mejor estos tumores y “ajustar” las resecciones quirúrgicas. Hasta la década de los 70, la cirugía de los sarcomas óseos estaba limitada a la amputación. Algunos pioneros como Marcove, Cañadell, Miura, Grucca, Kotz, Campanacci, etc fueron capaces de adelantarse a su época desarrollando técnicas de conservación de extremidad.

La cirugía reconstructiva en los pacientes pediátricos presenta unas características particulares debido al tamaño de sus huesos, su potencial de crecimiento y la durabilidad de la reconstrucción realizada. El tipo de reconstrucción condiciona gran parte de la vida futura, ya

que los pacientes en ocasiones se tienen que ver sometidos a nuevas intervenciones o tienen que limitar el rango de actividades que pueden llevar a cabo en cada etapa. Por estos motivos, todavía hoy es frecuente aconsejar amputaciones a los niños afectados de sarcomas.

Las localizaciones más frecuentes de los tumores óseos en los niños son el fémur distal, la tibia proximal y el húmero proximal. En el 75% de los casos la lesión se localiza próxima al cartílago de crecimiento. En concreto, la metafisis es el sitio predominante. Durante muchos años, la cercanía del tumor ha provocado que la fisis se resecara en su totalidad para obtener márgenes limpios, lo cual suponía inevitablemente una dismetría posterior en la extremidad y una disfunción de la articulación<sup>1</sup>. Dado que en la extremidad inferior la mayor parte del crecimiento ocurre a través de las fisis de fémur distal y tibia proximal, y en la extremidad superior a través de la fisis de húmero proximal, cabía esperar grandes futuras dismetrías en el niño afecto de un sarcoma óseo.

Aunque en la extremidad superior las dismetrías de 8-10 cm. son bien toleradas y no requieren más intervenciones, en la extremidad inferior las dismetrías superiores a 2 cm. pueden causar una disfuncionalidad en la marcha y requerir epifisiodesis contralateral o elongaciones posteriores del lado afectado.

Una de las soluciones para tratar grandes dismetrías ha sido el diseño de prótesis expansivas que se van elongando a medida que crece el paciente. Un aspecto positivo es

la gran evolución que han tenido en los últimos años. Las antiguas prótesis requerían muchas intervenciones posteriores para llevar a cabo la elongación, con la morbilidad asociada que eso conlleva<sup>2,3</sup>. Actualmente se ha extendido el uso de prótesis con elongaciones no invasivas, por ejemplo, introduciendo el uso de campos electromagnéticos. Otra de las soluciones para tratar estas disimetrías podría ser la colocación de una prótesis convencional seguida de un alargamiento óseo con fijador.

Las técnicas mencionadas anteriormente tratan de dar solución a las disimetrías de gran tamaño, pero siguen conllevando grandes problemas a largo plazo en los pacientes que sobreviven a la enfermedad. Con el objetivo de reducir al máximo los riesgos para el paciente y tras múltiples estudios sobre el funcionamiento del cartílago de crecimiento y el comportamiento de los tumores, el Dr. Cañadell ideó en 1984 una técnica que pudiera preservar la epífisis y el cartílago de crecimiento sin interferir en los márgenes de seguridad de resección del tumor, permitiendo así una reconstrucción más amigable. Hay que tener en cuenta que esta técnica, conocida como "técnica de distracción fisaria" o "epifisiolisis previa a la escisión tumoral", solo se puede realizar en aquellos pacientes con fisis abiertas<sup>4,5</sup>.

### **Cirugía de salvamento en extremidades:**

La cirugía de salvamento incluye 2 procedimientos quirúrgicos:

La **primera fase** consiste en la escisión del tumor, donde la calidad de la resección se evalúa mediante el número de recidivas locales. Para poder curar un tumor primario es necesario realizar una resección en bloque de toda la enfermedad macroscópica, incluyendo el trayecto de la biopsia. Los métodos de imagen, en especial la RM, son los que permitirán la evaluación de la extensión intramedular del tumor. Según sea el alcance de dicha exten-

sión, se fijará la altura de la osteotomía que permita un margen de resección seguro.

Existe un gran debate entre los cirujanos oncológicos sobre lo que es un margen de seguridad adecuado, aunque muchos consideran que 3-5 cm alejados del tumor es suficiente para constituir este margen. Además, se cree que el cartílago articular previene la extensión del tumor en la mayoría de los casos y, por tanto, debe considerarse como un margen de seguridad. En los tumores que incluyen la epífisis, la resección de la articulación es adecuada<sup>6-11</sup>.

La **segunda fase** en la cirugía de salvamento consiste en la reconstrucción. En determinadas localizaciones, especialmente escápula, clavícula, peroné proximal y costillas, el tumor puede ser tratado mediante resección simple, sin necesidad de reconstrucción y sufriendo un mínimo impacto funcional.

La selección del tipo de reconstrucción que se va a realizar va a depender de la función, deformación residual y disimetría esperada, secundaria a la escisión del tumor. Esta disimetría puede ser estimada mediante el estudio del crecimiento del cartílago fisario reseca y de la edad del paciente. El tipo de reconstrucción debe basarse en la edad del paciente, tamaño, demandas y deseos personales. La experiencia del cirujano es un factor importante, al igual que la disponibilidad de un banco de huesos o de material protésico customizado.

A su vez, las resecciones que requieren reconstrucción se pueden subdividir en 2 categorías principales: las *resecciones diafisarias* y las *resecciones articulares*. Las resecciones diafisarias en los casos donde es posible preservar la epífisis tienen como tratamiento de elección las reconstrucciones con injerto óseo intercalar. Los resultados funcionales de las reconstrucciones intercalares diafisarias suelen ser, normalmente, mejores que las resecciones articulares. Hay que tener

en cuenta que las reconstrucciones con injertos óseos ofrecen algunas ventajas, como las reinserciones tendinosas, la incorporación del injerto en el propio paciente y la durabilidad del injerto, mientras que los implantes mecánicos sufren desgaste y usura con el tiempo, y no es posible una cicatrización de las partes blandas al metal<sup>12</sup>. Ciertos autores como Yang et al.<sup>13</sup>, han llevado a cabo técnicas basadas en el transporte óseo como alternativa al aloinjerto en el defecto óseo.

### **Efecto “barrera” de la fisis en los sarcomas metafisarios**

Tradicionalmente el cartílago de crecimiento se ha considerado una barrera temporal para la extensión del tumor. La conservación de la epífisis puede suponer una gran ventaja para el paciente<sup>14</sup>. En los procedimientos de cirugía de salvamento, las reconstrucciones articulares suponen mayores problemas a largo plazo.

La epífisis recibe el aporte vascular por uno o más vasos que penetran por el cartílago y se ramifican dentro de él. El aporte epifisario vascular se caracteriza por presentar pequeñas ramas arteriales provenientes de las arterias intra-epifisarias, las cuales se ramifican para irrigar la capa proliferativa del cartílago de crecimiento. No obstante, hay que tener en cuenta que estas ramas procedentes de las arterias epifisarias no se extienden dentro de la parte cartilaginosa de la fisis<sup>15</sup> ni de la capa hipertrófica del cartílago de crecimiento, que carecen de vascularización.

Los dos sistemas circulatorios más importante lo constituyen los vasos epifisarios y los metafisarios, los cuales son distintos tanto funcional como morfológicamente<sup>16</sup>. Las anastomosis entre los vasos metafisarios y epifisarios a través del cartílago de crecimiento acurren a nivel fisiológico solo cuando el cartílago de crecimiento comienza su fusión al llegar a la madurez esquelética<sup>17</sup>. La invasión vascular lleva a la eliminación del cartíla-

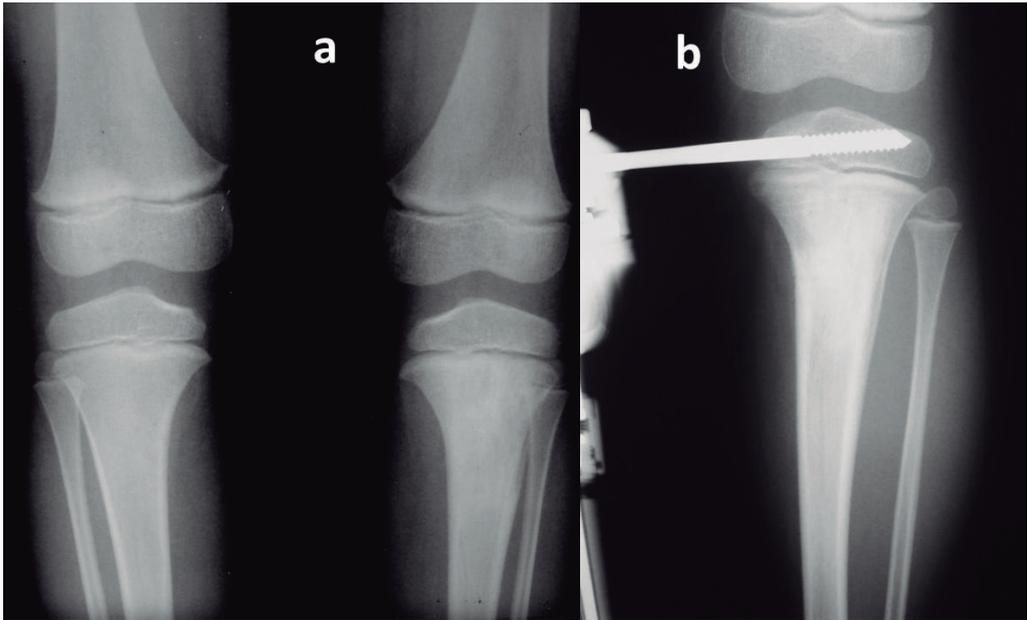
go, formación de medula ósea, crecimiento y nueva formación ósea.

Esta ausencia de anastomosis entre los vasos metafisarios y epifisarios hace que en casi la mitad de los niños con sarcomas metafisarios, la epífisis está libre de tumor. Cuanto más se acerca el paciente al fin del crecimiento, más posibilidades hay de que el tumor invada la epífisis. Por otro lado, el retraso en el diagnóstico también influye en esta posibilidad. En casi la mitad de los niños afectados por tumores óseos malignos metafisarios, la fisis y el cartílago de crecimiento no están afectados por el tumor. Vázquez-García et al. compararon un grupo de osteosarcomas pediátricos con las fisis afectadas por el tumor, con el grupo en el que el tumor no atravesó la fisis, y encontraron que en el primer grupo los pacientes eran mayores (13.4 vs 11.9 años;  $p = 0.05$ ), tuvieron un diagnóstico más tardío (4 vs 2 meses;  $p < 0.0001$ ), y tuvieron casi el doble de incidencia de metástasis al diagnóstico (38 % vs 22 %,  $p = 0.043$ ) y peor supervivencia (supervivencia global 49 % vs 67 %)<sup>18</sup>. La conclusión del estudio es que la afectación de la fisis por un tumor metafisario en población pediátrica es una cuestión de tiempo. La evolución de los pacientes en los que el tumor cruzaba la fisis es peor que los que no la cruzaban. Un retraso diagnóstico de más de 2 meses se asocia a peor pronóstico. Es, por tanto, muy importante realizar un diagnóstico precoz en pacientes con un tumor óseo.

Este efecto barrera de la fisis en los tumores puede facilitar la resección, permitir la conservación de la articulación cercana e incluso conservar gran parte del potencial de crecimiento<sup>19</sup> (**Fig. 1**).

### **La distracción fisaria en Cirugía Ortopédica**

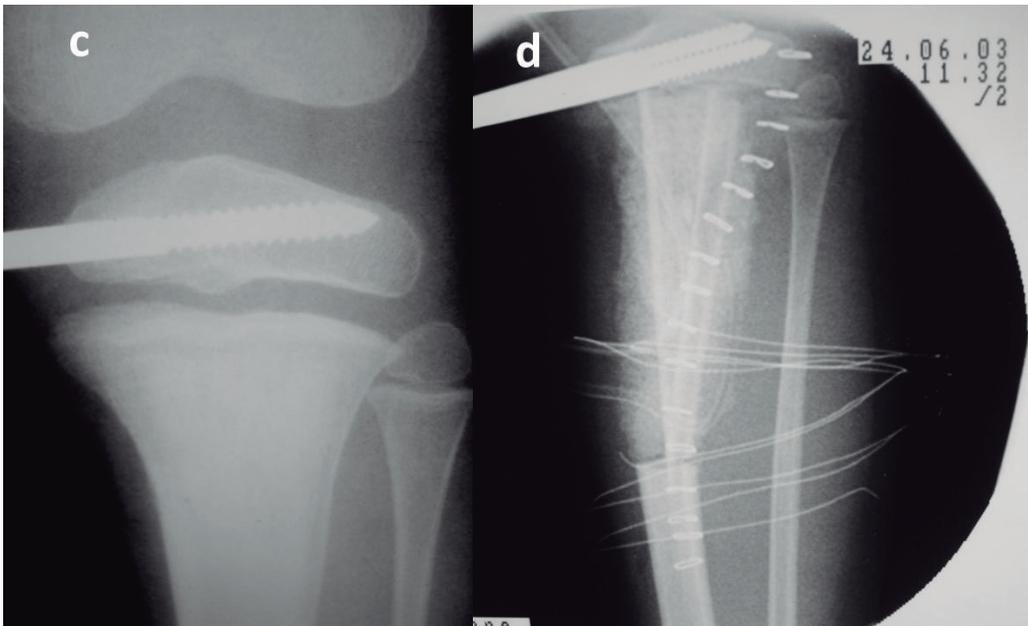
La elongación progresiva fue descrita por primera vez en 1905 por Codivilla<sup>20</sup>. Su técnica original ha ido sufriendo distintos cambios para ir haciéndola más simple y más conveniente para el paciente, reduciendo la dura-



**Figura 1- a, b**

a) Sarcoma de Ewing en tibia proximal izquierda de una niña de 4 años. Se aprecia un aumento irregular de la densidad ósea metafisaria, comparativamente.

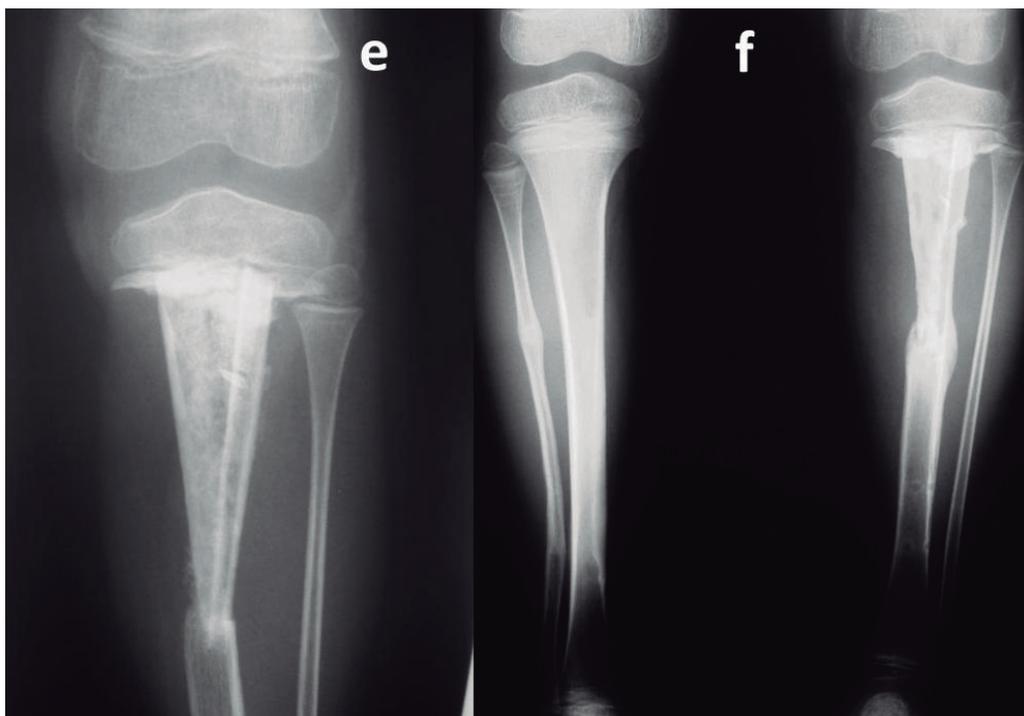
b) Colocación de fijador con pines de 4 mm.



**Figura 1- c, d**

c) Epifisiolisis obtenida a los pocos días de colocar el fijador, a un ritmo de 1 mm de distracción al día.

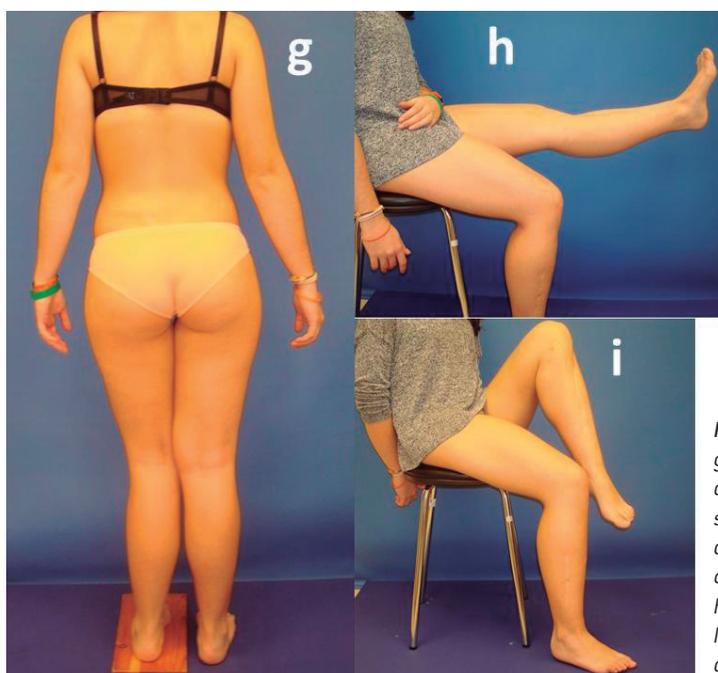
d) Imagen intraoperatoria de la reconstrucción con autoinjerto de tibia y peroné contralateral.



**Figura 1- e, f**

*e) Consolidación del injerto y retirada del fijador.*

*f) Recosntrucción espontánea de la zona donante (pierna derecha), y crecimiento de la fisis proximal de la pierna izquierda.*



**Figura 1- g, h, i**

*g) 11 años después, tras finalizar el crecimiento, la paciente tiene tan sólo una pequeña disimetría que corrige bien con alza. No ha precisado elongaciones.*

*h, i) La función de la rodilla es excelente. Se puede observar también la cicatriz de la zona donante.*

ción del tratamiento y la incidencia de complicaciones.

La distracción a través del cartílago de crecimiento, distracción fisaria o condrodiastasis, es una técnica que ha sido utilizada para realizar alargamientos y correcciones angulares<sup>21,22</sup>. Arriola et al.<sup>23</sup> encontraron un aumento en la extensión de la capa de células hipertróficas que sugiere que el aumento en la altura fisaria podría ser debido a un aumento en el aporte vascular metafisario.

La interrupción en el aporte vascular metafisario va a producir una inhibición en la reabsorción, sumado a una escasez de calcio en los condrocitos hipertróficos.

Cuando las fuerzas son producidas en tracción, se consigue una epifisiolisis tipo I según la clasificación de Salter y Harris. La rotura ocurre en la zona de menor resistencia, en este caso en la fisis. Durante el proceso de separación, el periostio se rompe donde se inserta el anillo pericondrial. Esta rotura produce un hematoma que rellena el gap producido y que es reemplazado posteriormente por tejido fibroso. El nuevo hueso formado procede del periostio intacto al igual que de la porción epifisaria y metafisaria del hueso. De Pablos y Cañadell<sup>21,22</sup> demostraron que la distracción fisaria siempre produce una epifisiolisis independientemente de la velocidad diaria de elongación. En sus estudios establecieron la relación entre las variaciones morfológicas en el cartílago de crecimiento y la tasa de distracción usada. En modelos ovinos a una velocidad de elongación de 0.5mm/día, el cartílago permanecía normal. Pero si se elongaba a 1 mm/día y particularmente a 2 mm/día, se encontraron que producía lesiones objetivas claras a los 45 días y 4 meses después. Sledge and Noble<sup>24</sup> encontraron que aplicando una fuerza de distracción de 1-2kg en fisis de fémur distal en conejos se producía una hiperplasia en la fisis, con un incremento de mitosis celular que aumentaba la síntesis de sulfatos polisacáridos. Spriggins et al.<sup>35</sup> utili-

za fijadores externos para estudiar la fuerza de la distracción fisaria en Conejos. Observaron 2 patrones de conducta. En un grupo, las fuerzas alcanzaron unos valores máximos de 20–32 N y posteriormente decrecieron hasta la siguiente distracción. Estos producían rotura del cartílago de crecimiento asociado a hiperplasia. En el otro grupo de casos, las fuerzas fueron menores alcanzando un máximo de 6-18M al final del periodo de distracción. Esto produce hiperplasia sin fractura ósea. Tercedor y colaboradores<sup>26</sup> observaron que en todas las distracciones fisarias se produce una reacción hiperplásica inicial en todas las células del cartílago de crecimiento y que van seguidas de atrofia.

### **La distracción fisaria aplicada a la Oncología: la técnica de Cañadell**

La llamada técnica de Cañadell se aplica en aquellos casos de tumores metafisarios donde no hay invasión de la epífisis por el tumor. Esta técnica está indicada en sarcomas de niños en crecimiento localizados en la metafisis. Si el tumor está en contacto con una parte de la fisis se puede intentar la distracción fisaria. Si el tumor ha atravesado la fisis o está en contacto con toda la fisis esta técnica se contraindica<sup>27</sup>.

La técnica de Cañadell es sólo una epifisiolisis previa a la resección del tumor, *no* es un procedimiento de elongación. Pero técnicamente no se diferencia de forma llamativa de los procedimientos de elongación mediante distracción fisaria: el espacio epifisario requiere que los pines van a ser insertados perpendiculares a los pines diafisarios. Para llevar a cabo este procedimiento, el modelo de fijador externo debe incluir una parte conocida como la "pieza en T". Los pines deben de ser de 5-6mm de diámetro (los de 4mm solo se utilizan en niños muy pequeños) y debe de tenerse mucho cuidado de no insertarlos demasiado cerca del cartílago articular ni del cartílago de crecimiento.

La cirugía de salvamento mediante distracción fisaria puede utilizarse en casos de pacientes jóvenes con las fisis abiertas. Cañadell y colaboradores<sup>4</sup> y después San-Julián y colaboradores<sup>14</sup> han reportado buenos resultados con la técnica de Cañadell tanto en el control de la enfermedad de base como en la función de la extremidad (*Fig. 2*); la técnica no se ha asociado a mayor tasa de recidiva local incluso cuando el tumor estaba cerca o contactaba con la fisis.

La RM es un método de confianza para detectar afectación fisaria y epifisaria en los tumores metafisarios malignos. En nuestra experiencia no hemos tenido ningún falso negativo CITA. En los años 80, fuimos muy restrictivos con la técnica y posteriormente hemos aumentado las indicaciones de la técnica.

La distracción fisaria –cuando se utiliza para una epifisiólisis previa a la resección de un tumor y no para una elongación– procura un margen de resección seguro en determinados pacientes. Esta técnica no va retrasar el tratamiento del tumor. La colocación de un fijador externo cuesta unos 15 minutos y se realiza 15 días antes de la fecha prevista de la cirugía. Cuando se realiza una distracción fisaria a una velocidad de 1mm al día, la fisis se rompe por la capa de células degenerativas.

La técnica, por tanto, consta de 2 pasos:

1. Colocación del fijador 15 días antes de la fecha prevista de cirugía.
2. Resección del tumor, conservando la epífisis y reconstrucción con injerto (autólogo o de banco) intercalar.

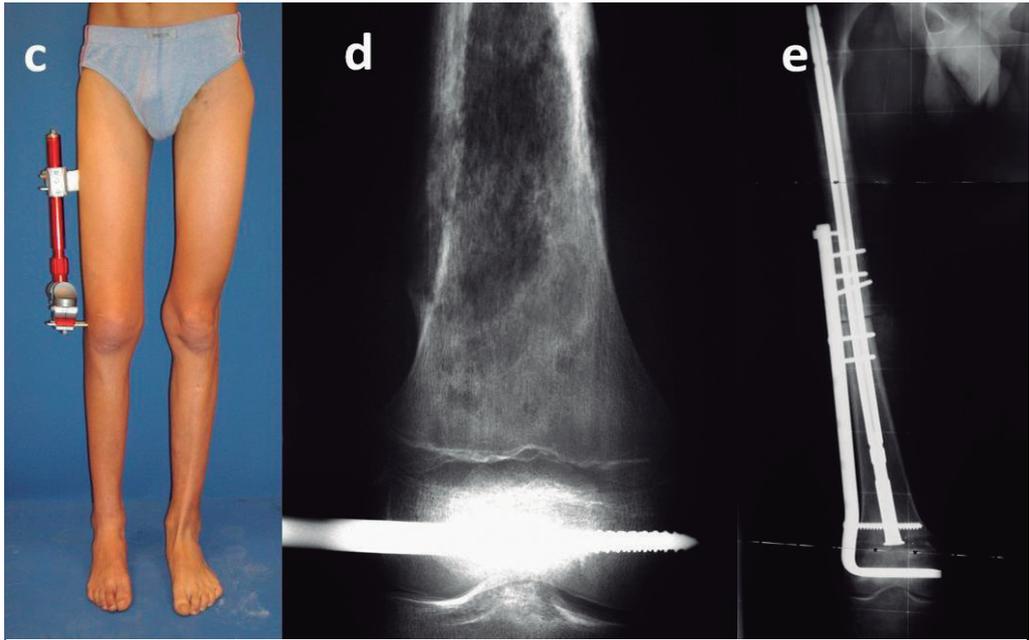
En los casos seleccionados, la técnica de Cañadell ha demostrado ser segura y eficaz



*Figura 2- a, b*

*a) Osteosarcoma de tercio distal de fémur derecho, que provoca aumento de volumen y flexo de rodilla, en adolescente de 14 años.*

*b) Resonancia que pone de manifiesto la ausencia de afectación de la epífisis.*



**Figura 2- c, d, e**

*c) Buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (el tumor se ha reducido notablemente). Colocación de fijador externo con clavos de 6 mm.*

*d) Epifisiolisis obtenida en 8-10 días, a 1 mm de distracción al día.*

*e) Resección del tumor y reconstrucción con aloinjerto estabilizado con clavo y placa.*



**Figura 2- f, g, h, i**

*f) Radiografía obtenida 6 años después. El injerto consolidó perfectamente.*

*g) La disimetría en este caso es mínima, puesto que se trataba de un adolescente cercano al fin de crecimiento.*

*h, i) La función de la rodilla es excelente. El paciente practica deporte sin restricciones.*

facilitando un margen de seguridad. La reconstrucción posterior presenta las mismas tasas de complicaciones que las reconstrucciones después de cualquier otro procedimiento.

No ha habido casos de recidiva local en la epífisis remanente. El cartílago de crecimiento remanente puede continuar creciendo y los resultados funcionales son excelentes.

La técnica de Cañadell para la preservación de extremidad en sarcomas óseos pediátricos fue desarrollada en la *Clínica Universidad de Navarra* en Pamplona, España y presentada por primera vez en 1984. Recientemente, equipos de muchos hospitales en todo el mundo (por ejemplo, China, Suiza, Brasil, Holanda, Alemania, Hungría, Turquía...) están publicando buenos resultados obtenidos con esta técnica. Ahora es cuando se está corroborando que los buenos resultados obtenidos por el Dr. Cañadell desde principios de los años 80 pueden ser fácilmente reproducidos por cualquier experto cirujano oncológico<sup>28</sup>.

### Indicaciones actuales

Cuando Cañadell inició esta técnica, a principios de los 80, no existía la Resonancia Magnética. Esto quiere decir que debía basar sus indicaciones en otros métodos de imagen menos fiables (radiografías, TAC, angiografía). Por este motivo, en algunos casos de duda, tras la resección del tumor mantenía el espacio con el fijador y dejaba la reconstrucción para un segundo tiempo quirúrgico, en función del estudio histológico de la pieza reseçada. Actualmente, las indicaciones para realizar una distracción fisaria se basan en los hallazgos de la resonancia magnética, con los que podremos identificar en qué casos el tumor no invade la epífisis. Así, podemos encontrarnos ante tres situaciones de afectación de la fisis, de las cuales dependerá el tratamiento quirúrgico<sup>29</sup>:

3. El tumor ha atravesado la fisis: la distracción fisaria no va a poderse realizar. En función

de la magnitud de esa invasión de la epífisis podrá valorarse conservar o no la articulación mediante osteotomía intraepifisaria.

4. El cartílago de crecimiento está cercano pero no está en contacto con el tejido tumoral: la distracción fisaria va a ser la técnica de elección.

5. Existen áreas de contacto de la fisis con el tumor sin que las células tumorales atraviesen el cartílago de crecimiento: también se puede realizar una distracción fisaria. En estos casos, la respuesta al tratamiento puede jugar un papel importante en la toma de la decisión quirúrgica. En general el Sarcoma de Ewing suele hacer mejor respuesta que el osteosarcoma a la quimioterapia neoadyuvante. La resonancia (y en el caso del osteosarcoma, también la angiografía que empleamos en nuestro centro para la quimioterapia neoadyuvante intraarterial) nos ayudan a valorar preoperatoriamente esta respuesta.

Por tanto, las **indicaciones** de la técnica de Cañadell son: (1) que el tumor se localice en la metafisis, (2) que tenga el cartílago de crecimiento abierto, (3) que el tumor no atraviese la fisis. Estas condiciones se pueden confirmar mediante radiografía, arteriografía, CT o RM preoperatoria y mediante el estudio histológico de la pieza de resección después de la intervención quirúrgica. La RM se considera el "gold standard" para poder determinar preoperatoriamente el grado de invasión fisaria del tumor.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Getty PJ, Peabody TD. Complications and functional outcomes of reconstruction with an osteoarticular allograft after intra-articular resection of the proximal aspect of the humerus. *J Bone Joint Surg (Am)* 1999; 81-A:1138-46.
2. Grimer RJ. Surgical options for children with osteosarcoma. *Lancet Oncol* 2005; 6:85-92.

3. Kotz R, Windhager R, Dominkus M, Robionek B, Müller-Daniels H. A self-extending paediatric leg implant. *Nature* 2000; 406:143-4.
4. Cañadell J, Forriol F, Cara JA. *J Bone Joint Surg [Br]* 1994; 76-B:127-32.
5. San Julian M, Dolz R, Garcia-Barrecheuren E, Noain E, Sierrasesumaga L, Cañadell J. Limb salvage in bone sarcomas in patients younger than age 10. A 20 years of experience. *J Pediatr Orthop* 2003; 23:753-62.
6. Andreou D, Bielack SS, Carrle D, Kevric M, Kotz R, Winkelmann W, et al. The influence of tumor-and treatment-related factors on the development of local recurrence after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol* 2011; 22:1228-35.
7. Biau DJ, Dumaine V, Babinet A, Tomeno B, Anract P. Allograftprosthesis composites after bone tumor resection at the proximal tibia. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 456:211-7.
8. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-90.
9. Cade, S. Osteogenic sarcoma. A study based on 133 patients. *J Roy Coll Surg Edin* 1955; 1:79.
10. Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma: a study of 600 cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 1967; 49-A:101-10.
11. Eilber F, Giuliano A, Eckhardt J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:21-6.
12. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitbuerger A, Winkelmann W, Harges J. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Rel Res* 2006; 450:164-71.
13. Z, L, H, and D. Reconstruction of large tibial bone defects following osteosarcoma resection using bone transport distraction: A report of two cases. 2016 12{2}: 1445–1447.
14. San-Julian, M (Ed): *Cañadell´s Pediatric Bone Sarcomas*. Springer, Heilderberg, New York, London, 2016.
15. Brighton CT. The growth plate. *Orthop Clin North Am*. 1984; 15: 571–95.
16. Magne D, Julien M, Vinatier C, Meri-Soussi F, Weiss P, Guicheux J. Cartilage formation in growth plate and arteries: from physiology to pathology. *Bioessays*. 2005;27:708–16.
17. Trueta J, Amato VP. The vascular contribution to osteogenesis. III. Changes in the growth cartilage caused by experimentally induced ischaemia. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1960;42-B:571–87.
18. Vazquez-García BL, San-Julian M, Patiño-García A, Sierrasesumaga L, Taminiu AH, and Dijkstra PDS. Consequences of Delayed Diagnosis. In: San-Julian, M (Ed): *Cañadell´s Pediatric Bone Sarcomas*. Springer, Heilderberg, New York, London, 2016.
19. San Julian M, Cañadell, J: Clinical results. In: San-Julian, M (Ed): *Cañadell´s Pediatric Bone Sarcomas*. Springer, Heilderberg, New York, London, 2016.
20. Codivilla A. On the means of lengthening in the lower limbs, the muscles and the tissues which are shortened through deformity. *Am J Orthop Surg*. 1905;2:353–69.
21. Cañadell J, De Pablos J. Correction of angular deformities by physal distraction. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;283:98–105.
22. De Pablos J, Cañadell J. Experimental physal distraction in immature sheep. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;250:73–80.
23. Arriola F, Forriol F, Cañadell J. Histomorphometric study of growth plate subjected to different mechanical conditions (com-

- pression, tension and neutralization): an experimental study in lambs. *J Pediatr Orthop*. 2001;10B:334–8.
24. Sledge CB, Noble J. Experimental limb lengthening by epiphyseal distraction. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;136:111–9.
25. Spriggins AJ, Bader DL, Cunningham JL, Kenwright J. Distraction physiolyis in the rabbit. *Acta Orthop Scand*. 1989;60:154–8.
26. Tercedor J, Crespo V, Acosta F, Campos A, Fernandez E. Alargamiento tibial por distracción epifisaria proximal. Estudio experimental en conejos. *Rev Ortop Traumatol*. 1988;32IB:412–6.
27. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:543-8.
28. SongFeng Xu, WeiTao Yao, ZhaoQiang Chen, et al: Worldwide Experience with the Cañadell Technique. In: San-Julian, M (Ed): *Cañadell´s Pediatric Bone Sarcomas*. Springer, Heilderberg, New York, London, 2016.
29. San-Julian M and Cañadell J: Imaging-Based Indications for Resection with Epiphyseal Preservation. In: San-Julian, M (Ed): *Cañadell´s Pediatric Bone Sarcomas*. Springer, Heilderberg, New York, London, 2016.



# 11. Banco de huesos y aloinjertos óseos del aparato locomotor en soporte del salvamento de extremidades tras resección tumoral en edad infantil

155

*Esteve Trias Adroher*  
*Oscar Fariñas Barbera*  
*Patricia Lopez Chicon*  
*Cristina Castells Sala*

## **Palabras clave:**

banco de tejidos, tejido cadavérico, autoinjerto, aloinjerto óseo, aloinjerto osteocondral, extracción, procesamiento

## **1. INTRODUCCIÓN**

La historia del trasplante de aloinjertos se remonta a casi 100 años. A principios de la década de 1900, Erich Lexer describió el uso de aloinjerto osteocondral fresco y el primer uso de tejido humano almacenado se describió en un artículo de Inclan en 1942<sup>1,2</sup>. En la década de 1950, se estableció el Banco de Tejidos fundado por el ejército naval de los Estados Unidos (US) y fue pionero en los procedimientos para la preservación de los tejidos<sup>3</sup>. Desde entonces se han ido estableciendo bancos de tejidos regionales y hospitalarios en diferentes regiones del mundo. Los primeros bancos europeos de tejidos regionales y nacionales se establecieron en la antigua Checoslovaquia (Hradec Kralove) en 1952, la antigua República Democrática Alemana (Berlín) en 1956, en Gran Bretaña (Leeds, Yorkshire) en 1955 y en Polonia (Varsovia) en 1962. Desde los años ochenta hasta la actualidad, se han establecido grandes bancos comerciales de tejidos en los EE. UU. para satisfacer las crecientes necesidades clínicas<sup>4</sup>. Hoy en día, la gran mayoría del tejido musculoesquelético utilizado en los EE. UU. es procesado y distribuido por un pequeño número de bancos comerciales, registrados en la Food and Drug Administration (FDA) y acreditados por la Asociación Americana de Bancos de Tejidos (AATB). En Europa, la mayoría de los bancos operan dentro del sector de salud pública, aunque también se han establecido subsidiarias

de algunos bancos estadounidenses. El National Health Service – Blood and Tissue (NHSBT) en Liverpool y el Barcelona Tissue Bank (Banc de Sang i Teixits) en Barcelona, son dos claros ejemplos de bancos a gran escala europea, que intentan responder a las necesidades clínicas respetando los principios y valores europeos de: (1) Donación altruista y no remunerada, (2) Actividad sin ánimo de lucro, (3) Garantía de Suficiencia y (4) Acceso de la población a los tratamientos.

Los injertos de hueso procedentes de dónante cadavérico se están utilizando cada vez más en cirugías como materiales valiosos para reconstruir y reemplazar estructuras óseas dañadas o no existentes. Se considera que el hueso autólogo es el "gold standard" debido a que combina todas las propiedades requeridas en un injerto óseo: osteoinducción (las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y otros factores de crecimiento promueven la diferenciación de las células madre a osteoblastos, que posteriormente serán los encargados de regenerar la matriz extracelular y producir tejido nuevo funcional), osteogénesis (células osteoprogenitoras) y osteoconducción (utilización del injerto como un andamio para que las células proliferen). Sin embargo, el uso de autoinjertos está limitado por la cantidad que puede ser extraída y la morbilidad asociada a su obtención. Así pues, en la mayoría de los casos se utilizan aloinjertos y el reto para los Bancos de Tejidos con-

siste en intentar conservar o dotar a los mismos de las propiedades del tejido autólogo-vital. El aloinjerto de hueso produce una respuesta adecuada para la restauración y funcionalidad del tejido óseo dañado, incluyendo propiedades mecánicas análogas al tejido original. Los aloinjertos óseos ofrecen los beneficios de las propiedades osteoconductoras, o incluso, dependiendo del procesamiento aplicado, diferentes grados de osteoinducción a través de factores de crecimiento originalmente presentes en el tejido<sup>5,6</sup>. Así y todo todavía quedan retos por resolver para conseguir soluciones óptimas en algunas indicaciones, como el trasplante de los injertos estructurales masivos, donde la viabilidad y la reabsorción del injerto son las grandes limitaciones.

Los tejidos musculoesqueléticos se pueden obtener de donantes cadavéricos después de una muerte cerebral, asociados a la donación de órganos o de donantes cadavéricos por parada cardiorrespiratoria. En aquellos países donde el sistema o la cultura de donación está poco desarrollada la principal fuente de tejido son los donantes vivos que se someten a una cirugía protésica. Esta fuente de tejido tiene diferentes limitaciones importantes, la cantidad, el alto costo de cribar el donante y decontaminar el tejido para una cantidad tan limitada, la calidad asociada a la edad de dichos donantes y principalmente que estos donantes no pueden ser fuente de tejidos estructurales ni tendinosos y únicamente podemos obtener tejido esponjoso de sus cabezas femorales.

Las indicaciones actuales de los injertos musculoesqueléticos son múltiples: la cirugía tumoral, el recambio protésico, el relleno donde hay pérdida ósea, las fracturas, en uniones defectuosas o en fusiones óseas (columna vertebral y extremidades), junto con la reparación de las lesiones ligamentosas. El hueso alogénico puede procesarse con el fin de obtener diferentes formas o presentaciones

dependiendo de las necesidades y preferencias del cirujano. Con los métodos de modelado pueden obtenerse distintas formas geométricas al cortar o triturar, tanto virutas esponjosas o corticoesponjosas en diferentes presentaciones, como fragmentos cúbicos, rectangulares, anillos corticales, cuñas o cilindros. Las preparaciones pueden congelarse, liofilizarse o mantenerse a temperatura ambiente, y en algunos casos, el tejido óseo se desmineraliza para promover la acción de las proteínas morfogénicas óseas BMP y mejorar así las propiedades osteoinductivas, como el caso de la matriz ósea desmineralizada (Demineralized bone matrix, DBM). Los injertos osteocondrales grandes, así como los segmentos de hueso, también se pueden procesar según las necesidades que el cirujano solicita en función de la zona a tratar del receptor<sup>7</sup>.

Este capítulo define los requisitos específicos de calidad y seguridad para la donación de tejido musculoesquelético, la evaluación del donante, los procedimientos de extracción y de procesamiento del tejido, las condiciones de preservación, el empaquetado, etiquetado, controles de calidad, almacenamiento y finalmente la liberación del tejido con las garantías de trazabilidad y biovigilancia. Las perspectivas de futuro del banco de tejido musculoesquelético son retadoras y están enfocadas a desarrollar nuevos métodos de preservación manteniendo las propiedades biológicas de los injertos o incluso mejorándolas. La potencialidad del desarrollo de nuevos procedimientos como la descelularización o la terapia celular para producir un producto combinado nos abren diferentes posibilidades para mejorar la incorporación del injerto en el receptor, y/o la seguridad en el trasplante.

### **1.1. Legislación reguladora de tejidos**

Existe una regulación específica a nivel europeo que afecta a todos los procedimientos descritos en este capítulo: (donación,

obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento, distribución, trazabilidad y biovigilancia). Así como los requisitos que deben cumplir los diferentes actores que participan del proceso: centros de donación, establecimientos de tejidos y unidades de implante. Los tejidos humanos procesados bajo el control del banco deben cumplir los requisitos recogidos en la legislación española, Real Decreto ley 09/2014, que transpone la Directiva Europea 2004/23 y las directivas que la desarrollan 2006/17/EC, 2006/86/EC, 2012/39/EU. La Organización Nacional de Trasplantes (–ONT) y las Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes son los organismos reguladores de la actividad de trasplantes, de órganos, tejidos y células en España.

Más allá del requisito legal para obtener la autorización administrativa de la autoridad competente, los Bancos de Tejidos como el Barcelona Tissue Bank siguen los estándares de las principales asociaciones científicas: Asociación Española de Bancos de Tejidos (AEBT), European Association of Tissue Banks (EATB), American Association of Tissue Banks (AATB) y las recomendaciones técnicas: Good Tissue Practices (Euro-GTP) y Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application del Consejo de Europa.

## 2. EL PROCESO DE DONACIÓN

### 2.1. El donante

El desarrollo continuo del trasplante de tejidos proporciona esperanza a muchos pacientes pediátricos tras una resección tumoral, ya sea como soporte estructural o como relleno. Sin embargo, la necesidad de tejidos para aplicación clínica no está cubierta solo por autoinjertos o por tejidos restantes de una cirugía, siendo necesario el uso de aloinjertos procedentes de donantes cadavéricos procesados en un banco de tejidos. La capacidad del banco para satisfacer las necesidades de la comunidad médica requiere

múltiples esfuerzos para aumentar la actividad de donación de los tejidos. Estos esfuerzos implican medidas organizativas en el reclutamiento proactivo de los donantes bajo el compromiso de muchos actores, como el equipo de trasplantes del hospital, el equipo extractor que realiza la extracción del tejido en el necroquirófano, el centro de coordinación de la donación del tejido, el personal encargado de obtener el consentimiento para la donación. Se trata de un proceso complejo y multidisciplinar. Este personal está dotado de la suficiente experiencia médica y habilidades sociales y emocionales, que garantiza el éxito del programa de donación de tejidos y custodian la confianza de la sociedad en el sistema altruista de donación y trasplante.

La selección de un donante de tejidos implica una exhaustiva evaluación, que empieza con la causa de muerte, la evaluación de la historia clínica para descartar cualquier enfermedad potencialmente transmisible, como las infecciones, neoplasias o enfermedades neurológicas de origen desconocido; continua con la evaluación de los riesgos psicosociales, comportamiento sexual, viajes a zonas endémicas, adicciones a tóxicos, etc. La entrevista con la familia, médico tratante y revisión de toda la información disponible es fundamental en este proceso. Finalmente la exploración física nos aportará información sobre antecedentes, riesgos de transmisión o incluso nos permitirá detectar patología no conocida por los familiares.

Esta selección y cribaje continúa con las pruebas de laboratorio, que consisten fundamentalmente en pruebas serológicas para eliminar el riesgo de transmisión de enfermedades como el HIV, la hepatitis B y C, la sífilis o infecciones por HTLV o Chagas asociadas al origen del donante. Estos criterios son criterios que, más allá de cumplir los requerimientos legales, deben irse adaptando a las alertas o expansión de nuevas enfermedades emergentes en zonas geográficas concretas, que

pueden condicionar la aceptación o no de un donante. Podemos realizar cualquier otra prueba de imagen o analítica y concretamente pruebas histológicas para descartar criterios de malignidad y/o riesgo de transmisión. Una autopsia completa del donante sería necesaria en caso de muerte de causa desconocida, para poder aceptarlo y siempre un valor más en la selección.

Además de los criterios generales de exclusión de un donante multitejidos, debemos considerar los específicos del un donante de tejido musculoesquelético, como la enfermedad difusa del tejido conectivo; las enfermedades metabólicas óseas: osteoporosis grave, osteopetrosis, enfermedad de Paget, etc; el tratamiento crónico con corticoides; la exposición a radiación, la ingestión de cianuro o metales pesados (mercurio, oro, etc.); la infección o el traumatismo local, etc.

Los límites de edad del donante difieren para diferentes tipos de tejido musculoesquelético. Se recomiendan los siguientes límites:

- Injerto óseo: la edad mínima para ambos sexos es de 6 años. No se aplica ningún límite superior a menos que el hueso está destinado a ser utilizado para función estructural, en cuyo caso no debería superar los 55 años.

- Injerto osteoarticular (cartílagos y meniscos): el rango de edad es de 15-45 años;

- Tendones y fascia lata: el rango de edad es de 15-65 años, aunque el límite superior puede ser extendido si el Banco de Tejidos garantiza un protocolo de validación biomecánica.

## 2.2. El proceso de extracción

La extracción de tejidos debe considerarse un acto quirúrgico estándar en el que el gran objetivo es prevenir la contaminación de los tejidos obtenidos, así como la potencial contaminación cruzada entre los mismos. El objetivo secundario sería no dañar el tejido durante el proceso de obtención. Para ello se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

### a) Lugar de extracción

La extracción de tejido musculoesquelético debe realizarse en un ambiente controlado, como un quirófano, aunque existe la tendencia por parte de los Establecimientos o Bancos de Tejidos de disponer de áreas de extracción dedicadas exclusivamente a la extracción de tejidos lo que presenta diferentes ventajas:

- Mayor control sobre las condiciones del área de extracción permitiendo una monitorización microbiológica (aire ambiental y superficies) más estricta.

- Evitar conflictos con la programación diaria de las áreas quirúrgicas hospitalarias, permitiendo la extracción en horario laboral y acortar de este modo los tiempos entre el fallecimiento del donante y la extracción de los tejidos.

- Eficiencia global del proceso.

### b) Personal extractor

El personal que realiza las extracciones de tejido musculoesquelético debe estar debidamente entrenado para garantizar el mantenimiento de la asepsia durante el proceso de extracción, así como tener los conocimientos anatómicos no tan solo para la correcta obtención de los diferentes tejidos, sin lesionarlos, sino para la obtención de aquellas solitudes de tejidos especiales que no son extraídos de forma rutinaria.

Existen diferentes modelos de equipo extractor:

- Equipo extractor dependiente de una unidad hospitalaria que realiza la extracción de un tipo concreto de tejidos (p.e. cirujanos del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología que realizan la extracción de los tejidos musculoesqueléticos, Oftalmólogos que extraen las córneas, etc).

- Equipo extractor multitejidos que realizan la extracción de todos los tejidos a obtener de un donante (tejido musculoesquelético, cutáneo, cardiovascular y ocular). Normalmente

estos equipos extractores multitejidos dependen de los Establecimientos de Tejidos.

Las ventajas del equipo extractor multitejidos son:

- Al tratarse de personal dependiente del Banco de Tejidos permite un mejor entrenamiento y seguimiento consiguiendo un descenso en el número de tejidos extraídos que deben ser descartados por lesión durante la extracción o por contaminación.

- Disminución de los índices de contaminación y tiempos de extracción. Menor número de personas implicadas en el proceso.

- Mayor eficiencia al permitir utilizar un mismo campo quirúrgico para obtener diferentes tejidos (p.e. musculoesquelético y cardiovascular).

El número de componentes del equipo extractor resulta crítico a su correlación con el índice de contaminación durante el proceso de extracción<sup>8</sup>.

### **c) Metodología de extracción**

Es importante definir las diferentes funciones de cada uno de los miembros, así como los procedimientos de extracción, para disminuir al máximo el riesgo de contaminación cruzada y la posibilidad de lesionar los tejidos a extraer.

Para la extracción de tejido musculoesquelético se recomienda:

- Personal y material quirúrgico dedicado exclusivamente para cada uno de los ambos lados del donante (derecho e izquierdo) de modo que no pueda realizarse intercambio entre lados con la finalidad de evitar la contaminación cruzada entre lados.

- Debe establecerse una secuencia de extracción desde zonas con menor riesgo potencial de contaminación (extremidades inferiores) a zonas con mayor riesgo (tórax y abdomen)<sup>9</sup>.

- Disecar los tejidos con márgenes de seguridad para evitar la lesión de los mismos. Una vez recibidos los tejidos en el Banco de

Tejidos se realizará la disección y limpieza final para obtener los tejidos para trasplantar.

Una vez extraídos los tejidos se debe realizar un control microbiológico de cada una de las piezas obtenidas, para descartar una posible contaminación. Se utilizan diferentes metodologías de muestreo aunque la más extendida es la realización de un hisopado a lo largo de toda la superficie de cada uno de los tejidos. Otra posibilidad sería la realización de un cultivo por inmersión mediante la toma de una muestra del tejido introduciéndola en tioglicolato, aunque en este caso está en discusión la representatividad de la muestra.

A continuación los tejidos deben ser empaquetados mediante una metodología validada que asegure la estanqueidad del tejido garantizando de este modo la imposibilidad de contaminación desde el exterior.

Finalmente los tejidos deben ser almacenados para su posterior traslado al Banco de Tejidos donde se realizará su procesamiento. Habitualmente en el caso del tejido musculoesquelético se procede al almacenamiento en cuarentena a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Un caso especial es el relacionado con los tejidos osteoarticulares frescos.

### **d) Extracción de tejido osteoarticular fresco**

El tejido osteoarticular fresco se obtiene con la finalidad de preservar la viabilidad de los condrocitos así como la estructura de la matriz extracelular.

Durante la extracción del tejido osteoarticular fresco se requiere una especial atención durante la disección para evitar la lesión de la superficie articular así como valorar el estado de la misma (aunque posteriormente durante el procesamiento en el Banco de Tejidos se realice una segunda evaluación). Por ello normalmente se recomienda obtener la articulación en su totalidad.

La preservación del tejido osteoarticular fresco, hasta su posterior traslado al Banco de Tejidos, debe realizarse en un medio que

garantice la viabilidad celular (habitualmente Ringer lactato o un medio de cultivo celular) manteniéndose a 4°C.

### 3. EL PROCESAMIENTO DEL TEJIDO

El reto del procesamiento de tejidos consiste en garantizar la seguridad del trasplante y adecuar el tejido para que sea útil a la necesidad. Los tres pilares de dicho proceso son: las instalaciones y equipos donde se lleva a cabo el proceso, el proceso de descontaminación y/o transformación y finalmente los procedimientos de esterilización final si procede.

#### 3.1. Instalaciones

Las instalaciones de un banco de tejidos deben estar acondicionadas para llevar a cabo las diferentes actividades para las cuales está autorizado, acreditado y certificado. Estas actividades incluyen el procesamiento de los tejidos que debe tener lugar en un entorno con especificaciones de calidad de aire y limpieza tales que minimicen el riesgo de contaminación, incluida la contaminación cruzada entre donaciones.

Las instalaciones para el procesamiento aséptico y limpio deben diseñarse, validarse y controlarse para garantizar que la calidad del aire es apropiada para el proceso llevado a cabo. Para controlar que el aire tiene una calidad adecuada se utiliza el estándar internacional de las directrices de la UE (UE Guidelines) sobre buenas prácticas de fabricación para medicamentos para uso humano y veterinario (GMP)<sup>10</sup> y / o la *ISO 14644-1 Cleanrooms*<sup>10</sup>. Además, la concentración de partículas en el aire debe ser controlada y regulada bajo unos niveles especificados. Las claves para conseguir esta seguridad son dos: presión positiva creciente (efecto barrera) y ultrafiltrado de partículas. Cada operación de procesamiento requiere un nivel apropiado de limpieza que minimice los riesgos de contaminación particulada o microbiana. Según las GMPs, se pueden distinguir cuatro zonas:

- Grado A: alcanzado con una campana de flujo de aire laminar o flujo laminar integrado en la propia sala.

- Grado B: entorno de fondo para la zona de grado A.

- Grado C y D: áreas limpias para llevar a cabo etapas menos críticas o que sufrirán un proceso validado de esterilización terminal.

Las Directivas europeas requieren el procesamiento de tejido en un grado A, con un entorno al menos D y fundamentado en un análisis de riesgo. Las Euro-GTPs y la Guía del Consejo de Europa aportan pautas para ese análisis de riesgo. Los grandes Bancos de Tejidos utilizan el estándar máximo de las GMP, con un procesamiento en grado A con un entorno B.

Cualquiera que sea la clasificación que se aplique, las instalaciones deben estar construidas con materiales no porosos, con superficies lisas para minimizar el desprendimiento o acumulación de partículas y con esquinas construidas con estructuras de media caña de fácil desinfección. Debe realizarse un monitoreo ambiental exhaustivo y generarse un registro documental de la temperatura, la humedad, la presión, el número de partículas, las unidades formadoras de colonias microbianas y las condiciones de suministro de aire. Además, el suministro de aire filtrado en la sala de procesamiento debe mantener una presión positiva y un aire de grado mayor en relación con las áreas circundantes de un grado inferior. Así que, para minimizar el riesgo de contaminación cruzada desde la zona de procesamiento hacia las zonas del entorno debe haber una presión positiva de alrededor de unos 10-15 Pa. Esto forma una 'presión en cascada', que asegura que el aire fluye solo hacia afuera y limita la entrada de contaminación en las salas limpias, utilizándose esta combinación de diferenciales de presión para lograr los requisitos de bioseguridad. Asimismo debe haber también un sistema



Figura 1. Equipo de procesamiento de hueso ubicado en una sala de grado A.

documentado y validado de limpieza, desinfección y actividad de cada sala de procesamiento, equipos, etc.

Los valores orientativos generalmente aceptados para la temperatura y humedad relativa son  $18 \pm 2 \text{ } ^\circ \text{C}$  y 30% - 65% (ISO 14644-4) respectivamente<sup>11</sup>. Su mantenimiento depende de varios factores como el recambio de aire en la sala, cantidad de personal que está trabajando dentro, la temperatura del personal y el método de procesamiento que se esté realizando.

### 3.2. El procesamiento del tejido

Uno de los requerimientos críticos durante esta fase es el procesamiento donante a donante, asumiendo que cada donante es un lote. Esto garantiza la trazabilidad donante – receptor y previene el riesgo de contaminación cruzada entre donantes. El “pooling” de donantes no está aceptado en España por la autoridad competente – ONT, ni por las principales asociaciones científicas mundiales y sólo podría considerarse por razones clínicas, cuando con tejido de un único donante no pudiéramos garantizar el resultado clínico

en ese trasplante (por ejemplo plaquetas o islotes pancreáticos), a día de hoy en el tejido musculoesquelético no se conoce ningún motivo clínico que lo justifique.

El procesamiento de huesos y otros tejidos musculoesqueléticos generalmente implica una primera fase de eliminación de tejido blando (fijaciones inserciones musculares y el periostio) y posterior modelado de la geometría deseada con diferentes tipos de sierras o instrumental. Además los restos de sangre, lípidos y médula ósea pueden eliminarse usando desbridamiento, soluciones de alcohol, agua a alta presión, inmersiones, agitación mecánica, procesos ultrasónicos y / o dióxido de carbono supercrítico.

Los protocolos para estos pasos varían entre distintos bancos de tejidos y deben ser validados para los diferentes tipos de tejido (chips, bloques, hueso estructurales, tendones, meniscos, etc.). Los tipos de injerto que se pueden obtener son múltiples, a modo de ejemplo:

- chips esponjosos y corticoesponjosos: obtenidos de las epífisis de los huesos largos y cuerpos vertebrales y cresta iliaca.



*Figura 2. Eliminación de tejido muscular y de periosteo de una cabeza de fémur.*

- bloques esponjosos: obtenidos de epífisis de los huesos largos y los cuerpos vertebrales.
- cuñas óseas, obtenidas del fémur y la tibia epífisis e ilíaco (tricortical o bicortical).
- huesos estructurales (cóndilos femorales y tibiales): huesos largos procesados como un conjunto, mitades, tercios o injertos más pequeños.
- tendones con bloque óseo, obtenidos de la rótula o tendones de Aquiles.
- tendones sin bloque óseo, tendones libres de hueso (tibial anterior y tendones posteriores).
- meniscos, procesados con o sin bloque óseo.
- fragmentos de fascia lata.
- fragmentos de cartílago costal.
- ...

Los injertos musculoesqueléticos estándares proporcionan la capacidad osteoconductiva, es decir, actúan como un andamio que será reemplazado o colonizado por hueso nuevo del receptor. Se pueden aplicar procedimientos específicos a injertos musculoesqueléticos para proporcionar capacidad osteoinductiva, como por ejemplo la desmineralización. La capacidad osteoinductiva promoverá la crea-

ción de hueso nuevo mediante el reclutamiento de células madre mesenquimales que posteriormente se diferenciarán a osteoblastos. La desmineralización consiste en reducir el contenido de calcio de los injertos óseos (normalmente <5-10%) mediante el uso de una solución de ácido clorhídrico 0.5 M que elimina la capa externa de mineral cálcico, quelándolo y provocando la exposición de las BMP aumentando así la capacidad osteoinductiva al injerto.

### **3.3. Métodos de descontaminación**

El procesamiento del tejido musculoesquelético, como ya hemos mencionado implica una primera fase de limpieza mecánica, a la que seguirá una posterior descontaminación. El objetivo de esta fase es producir una reducción logarítmica de la carga microbiana del tejido (bioburden) a través de la eliminación de la médula ósea, los lípidos y los restos sanguíneos. Los métodos de descontaminación deben ser validados para asegurar al menos una reducción de 3 unidades logarítmicas de la carga biológica, manteniendo siempre las propiedades biomecánicas después del proceso que se realice. La mayor parte de los métodos de descontaminación desarrollados se basan en una combinación de productos

químicos, soluciones antibióticas y fases mecánicas. En este proceso debemos garantizar que no se afectan las propiedades biomecánicas del tejido.

Esta fase, junto con las condiciones de procesamiento condicionará la necesidad o no de la esterilización final de los injertos. Los distintos métodos de descontaminación se listan a continuación:

#### **a) Descontaminación química**

Hay muchas sustancias químicas que se pueden usar como descontaminantes, produciendo una inactivación de los patógenos que se encuentran de forma natural en el tejido, como por ejemplo el ácido peracético, compuestos yodados, alcoholes, peróxido de hidrógeno, etc. Al final de proceso, debe comprobarse que el tejido no tiene componentes residuales de los productos químicos utilizados en este proceso de descontaminación química.

#### **b) Descontaminación con antibióticos y/o antifúngicos**

El uso de antibióticos, antifúngicos o bien un cóctel de ambos compuestos, también se utiliza para combatir la carga microbiana presente en el injerto, habiéndose de validar y documentar su efectividad. El uso de una descontaminación antibiótica/antifúngica es el único método de inactivación microbiana en injertos que permite mantener la viabilidad celular. Esto se debe a que estos compuestos químicos no son letales para la células, siempre y cuando se utilicen a concentraciones adecuadas, parámetro que también debe ser validado.

#### **c) Fases mecánicas**

Existen diferentes métodos de descontaminación mecánica tanto de la superficie del tejido como de su interior, en el caso de que se procese la zona trabecular. Los restos de lípidos, sangre o contenido celular pueden ser

arrastrados mediante el uso de una pistola pulsada que introduce una solución de NaCl a presión en el interior del tejido. Otro método de descontaminación por arrastre es la centrifugación o la inmersión del tejido en un baño de ultrasonidos.

### **3.4. Métodos de esterilización**

La esterilización del tejido consiste en realizar un proceso que elimine o inactive los patógenos presentes en el injerto, es decir, los agentes infecciosos transmisibles que contienen ácidos nucleicos, como por ejemplo bacterias, hongos, virus, esporas o parásitos<sup>11</sup>. Los procedimientos de esterilización deben garantizar que no hay organismos viables en el tejido después de la esterilización. El término nivel de garantía de esterilidad (Sterility Assurance Level, SAL) representa la probabilidad esperada de que al menos sobreviva una unidad individual del microorganismo después de la exposición a un proceso de esterilización. Se ha establecido una SAL de  $10^{-6}$  como el estándar para los aloinjertos, indicando una probabilidad de una oportunidad entre un millón de que el injerto esté contaminado con un solo organismo después de un proceso de esterilización, considerándose de este modo que el injerto es estéril.

A día de hoy no se ha encontrado ningún método de esterilización terminal sin ningún efecto en las características biomecánicas del tejido y por eso su uso debe considerar un balance riesgo beneficio. En caso de no disponer de instalaciones adecuadas y/o métodos adecuados y validados de descontaminación, la esterilización terminal es mandatoria. Los métodos de esterilización más comunes se listan a continuación:

#### **a) Esterilización por radiación**

Tanto los rayos gamma como los haces acelerados de electrones se usan en este tipo de procesos de esterilización por superposición energética. La dosis específica depende

de cómo se haya procesado el tejido y el tipo de tejido en cuestión que se desee esterilizar. Se debe tener en cuenta que aunque las dosis más efectivas son las dosis más altas estas también son las que pueden producir un mayor daño en la matriz extracelular del tejido reduciendo así la biomecánica de este. La radiación gamma es efectiva para erradicar bacterias, hongos, virus y esporas. Diferentes estudios muestran que las dosis bajas de rayos gamma, <15 kGy, no son perjudiciales para las propiedades mecánicas del tejido<sup>11</sup>, en cambio, dosis más altas pueden disminuir las propiedades mecánicas del tejido debido a que se produce un calor excesivo (> 60 °C) y se dañan las proteínas óseas, por este motivo no todos los bancos de tejidos utilizan la esterilización por radiación. Sin embargo, teniendo en cuenta la carga biológica inicial del tejido, se ha establecido como norma utilizar dosis de rayos gamma comprendidas entre 17 kGy y 35 kGy. En general los efectos adversos de la irradiación pueden mejorarse si se reduce la temperatura, mediante acumuladores de frío durante el proceso de irradiación, o bien con la adición de un radioprotector.

### **b) Pasteurización**

El método de pasteurización es un proceso térmico que tiene la finalidad de reducir la presencia de agentes patógenos utilizando temperaturas elevadas. A diferencia de la esterilización, la pasteurización no está diseñada para erradicar todos los microorganismos que puedan estar presentes en el tejido,

sino que de manera similar a la descontaminación, solamente reduce la cantidad de patógenos viables que podrían producir una infección. Debido al mismo motivo que en la esterilización por irradiación, el aumento de temperatura, es importante realizar estudios de validación que garanticen la preservación de las propiedades biomecánicas del tejido.

### **3.5. Empaquetado, etiquetado**

La calidad y seguridad de los tejidos depende no solo en la forma en que se recojen y procesan, sino también en la forma en que están codificados, envasados, almacenados y etiquetados antes de ser enviados al usuario final<sup>12,13</sup>. Los tejidos deben ser empaquetados de manera que se minimice el riesgo de contaminación. Se recomienda un mínimo de doble empaquetado en paquetes herméticos y estériles. Cada tejido procesado debe ser empaquetado por separado y etiquetado inmediatamente.

### **3.6. Controles de calidad**

Para asegurar el cumplimiento de los límites de tolerancia establecidos es necesario realizar pruebas y procedimientos para medir, analizar y monitorizar el procesamiento, la preservación, los métodos de almacenamiento, equipos y reactivos.

Para hacer este seguimiento deben existir procedimientos escritos que rijan los controles de calidad – Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), en etapas clave durante el procesamiento. Los procedimientos escritos deben incluir al menos la prueba de método, el



**Figura 3.** Presentaciones y empaquetado de: (A) Cresta Iliaca, (B) Hueso Esponjoso en Chip liofilizado, (C) DBM-Putty.

tamaño de la muestra y los criterios de aceptación. Los resultados y todas las pruebas o procedimientos deben quedar debidamente registrados. La persona responsable debe determinar el destino de los tejidos según una evaluación de riesgo reconocida.

Los controles de calidad para injertos musculoesqueléticos deben asegurar los siguientes puntos según los criterios y especificaciones previamente establecidos:

- Morfología e integridad del injerto.
- Medida y forma del injerto.
- Humedad residual de injertos liofilizado por debajo del máximo establecido.
- Actividad osteoinductiva en hueso desmineralizado.
- Indicadores de esterilización.
- No evidencia de crecimiento microbiológico.
- Células viables (por ejemplo condrocitos).

Durante la extracción o antes del procesamiento, se toman muestras microbiológicas para establecer los niveles de contaminación inicial de los tejidos y poder así ayudar a tomar una decisión durante la liberación de la cuarentena. También se tomaran muestras al acabar el procesamiento, antes del embalaje final del producto. El resultado final de estos controles debe ser negativo para poder liberar el tejido para ser implantado, en caso contrario, el tejido será descartado.

El Control de Calidad del tejido consiste en una evaluación global: Donante – Pieza obtenida durante la Extracción- Condiciones de Procesamiento (Salas, equipos) – Injerto Final y no sólo nos permite liberar o descartar un tejido, sino que dependiendo del microorganismo encontrado, deberemos realizar un análisis de evaluación de riesgos para garantizar la idoneidad de otros tejidos del mismo donante.

### 3.7. Almacenamiento

Después del procesamiento, el tejido debe ser almacenado de acuerdo a las buenas prác-

ticas aceptadas actualmente, basándose en las mejores evidencias científicas y de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura (GTPs) para tejidos. Todos los procedimientos asociados con el almacenamiento de tejidos deben ser documentados en procedimientos normalizados de trabajo (PNT).

Después de procesar el tejido óseo, los injertos se almacenan en los bancos de tejidos durante un periodo de cuarentena hasta que se reciben los resultados de los test necesarios del donante (cultivos sanguíneos, serologías, autopsia y biopsias) y del tejido (test microbiológicos y biopsias). Actualmente, para mantener las propiedades biológicas del tejido óseo durante largos periodos de tiempo (desde el procesamiento hasta la distribución para trasplante) se utilizan diferentes métodos de preservación:

#### **a) Tejido congelado**

La congelación es un método común para la preservación y almacenamiento de tejido musculoesquelético (incluyendo esponjosa, corticoesponjoso y hueso articular, ligamentos y tendones). Hay evidencias científicas limitadas para justificar límites de temperatura concretos, entre -40 y -80 °C, pero en general está aceptado que congelar un injerto tiene poco impacto en las propiedades mecánicas del tejido y conlleva una disminución de la inmunogenicidad.

#### **b) Criopreservación**

Se trata de un proceso donde el tejido se preserva por congelación a temperaturas inferiores a -140°C. Este método es adecuado para la preservación en cierta medida de la viabilidad del cartílago. Se utiliza para injertos de hueso osteocondral y para cartílago pero también se puede usar para otros tipos de tejido musculoesquelético. El medio de preservación debe contener crioprotectores como glicerol o dimetil sulfoxido.

### **c) Liofilización**

Este proceso consiste en disminuir el contenido de agua del tejido por debajo del 5% a través de un proceso de sublimación. El proceso por el que se disminuye significativamente las propiedades mecánicas del tejido óseo y por lo tanto no es recomendable para injertos con sollicitación mecánica (estructurales, tendones, meniscos...). También disminuye la inmunogenicidad. Las ventajas para el almacenamiento o transporte a temperatura ambiente son evidentes.

### **d) Tejidos fresco**

Esta preservación se usa para tejidos en los que se quiere mantener la viabilidad celular. Los tejidos se mantienen entre 4 y 10°C. Se han descrito diferentes medios y procedimientos de preservación. El principal problema de este método de preservación se encuentra en el tiempo necesario para obtener los resultados de los test necesarios para su liberación, garantizar su Seguridad y por tanto el periodo en que el tejido puede ser trasplantado es corto.

Los dispositivos e incubadoras de refrigeración que contienen tejidos deben ser monitorizados para asegurar el adecuado mantenimiento de temperatura siguiendo los procedimientos establecidos.

## **3.8. Liberación del tejido**

La liberación del tejido consiste en certificar el cumplimiento de los requerimientos y especificaciones de un tejido específico o lote de tejidos. Antes de liberar cualquier tejido óseo, todos los registros relevantes (incluidos los registros de donantes, registros de procesamiento y almacenamiento, y los resultados de las pruebas de control de calidad post-procesamiento) deben ser revisados y aceptados por la persona responsable de acuerdo con los PNT. Debe existir también un PNT que detalle las circunstancias, responsabilidades y procedimientos a seguir para la liberación de tejidos y células.

En el momento de la liberación del tejido los registros de procesamiento deben ser revisados para asegurarse de que el material sea adecuado para el trasplante. La revisión debe incluir la aprobación de la elegibilidad del donante por parte de la persona responsable, la revisión y aprobación del registro de procesamiento y almacenamiento (incluyendo los registros de monitorización ambiental), la inspección final de la etiqueta y el contenedor para garantizar la precisión y la integridad, los resultados de las pruebas de análisis en el material entrante y durante el proceso, y las especificaciones para el lanzamiento del producto final. Finalmente, la persona responsable de la liberación del tejido óseo debe firmar una declaración que especifique el cumplimiento de todos los requisitos éticos, legales y de calidad necesarios para la liberación. En este momento los tejidos quedan liberados para su almacenamiento en un inventario de tejido óseo disponibles para trasplante, aplicación humana o uso en investigación/educación.

## **3.9. Trazabilidad**

La utilización clínica de tejido óseo de origen humano proporciona grandes beneficios a los receptores. Pero, como cualquier producto, su uso no está exento de riesgos, que aunque poco frecuentes y minimizados por el proceso y los controles de calidad, pueden ser importantes (fallo de injerto, transmisión de enfermedades: infecciones, neoplasias, etc). Además, la creciente circulación global de tejidos para uso clínico, el hecho de que un donante pueda donar varios tejidos y órganos en un mismo acto de donación, que muchos niños pueden nacer de un mismo donante de esperma, y la existencia de mercados globales de equipos, fungibles y reactivos se suman a la necesidad de definir buenos sistemas de trazabilidad y alerta.

Así pues, es necesario un sistema de trazabilidad robusto, capaz de ubicar, localizar e

identificar las células, los tejidos y los órganos en cualquier parte del proceso, desde la donación hasta el receptor. La trazabilidad es esencial para facilitar una acción rápida y evitar daños cuando la cadena de seguridad y calidad se ha visto comprometida. El intervalo de tiempo entre detectar los riesgos y prevenir su uso en pacientes se conoce como la “ventana de trazabilidad”. Las retiradas pueden deberse a una evaluación inapropiada de donantes, pruebas serológicas positivas en el donante, contaminación de tejidos, infección en receptores de otros tejidos donados por un donante individual y otros riesgos introducidos durante el procesamiento o almacenamiento del tejido óseo. Por otro lado, la trazabilidad es crucial por razones éticas, ya que permite la donación legítima con consentimiento apropiado. Las entidades involucradas en la donación, adquisición, procesamiento, almacenamiento, distribución y aplicación de tejidos y células deben mantener registros para garantizar el cumplimiento de la seguridad sin comprometer en ningún momento el anonimato entre donante y receptor. Los establecimientos de tejidos juegan un papel especial en asegurar la trazabilidad, recopilando los datos que garantizan la capacidad de localizar y recuperar tejidos y células en caso que sea necesario. Cada tejido es identificado con un código unívoco que permite el rastreo de origen a destino. Una vez el tejido es trasplantado, el código debe adjuntarse a la historia clínica del receptor. Es obligatorio informar al banco de tejidos de que el mismo ha sido trasplantado facilitando NHC o iniciales del receptor. Así se cierra el círculo Donante-Receptor.

### 3.10. Biovigilancia

Un buen programa de vigilancia es esencial para garantizar la calidad y seguridad de los tejidos humanos utilizados para donación. El sistema de calidad se enfoca en prevenir errores y mantener el nivel constante de especificación acordado para tejidos liberados

para su aplicación clínica. Sin embargo, ocasionalmente, se pueden dar riesgos residuales o errores de procedimiento que conllevan fallos del injerto, transmisión de enfermedades o situaciones en las cuales los donantes o pacientes están expuestos a riesgos que pueden ser o no perjudiciales. Estas situaciones se pueden clasificar como “eventos adversos” o “reacciones adversas”. Los primeros son fallos de proceso que podrían potencialmente causar daño en un receptor o donante vivo, o una pérdida irremplazable. Las reacciones adversas, por el contrario, son resultados adversos que ocasionan daño a un donante o receptor. Los eventos adversos pueden o no causar un efecto o reacción adversa. Del mismo modo, una reacción adversa puede o no estar relacionada con un evento adverso. El correcto registro de estos incidentes da la oportunidad a todas las organizaciones de mejorar sus procesos, prevenir que se repitan y alcanzar niveles más altos de seguridad y calidad<sup>14,15</sup>.

De acuerdo con la Unión Europea (UE), un ‘evento adverso grave’ es cualquier ocurrencia adversa asociada con la adquisición, prueba, procesamiento, almacenamiento y distribución de tejidos y células que pueda conllevar la transmisión de una enfermedad, la muerte o peligro de muerte, la incapacitación o condiciones incapacitantes para el paciente o que podrían dar como resultado la prolongación de la hospitalización o la muerte. En contraste, una “reacción adversa grave” es una respuesta involuntaria, incluyendo una enfermedad transmisible en el donante o en el receptor, asociada con la obtención o aplicación de tejidos y células que amenaza la vida, es incapacitante y que resulta en una prolongación de la hospitalización o la muerte. Todos los eventos y reacciones adversas deben ser documentados e investigados por profesionales de la salud para asegurar una investigación apropiada y poder acordar acciones correctivas y preventivas. Los eventos clasificados como

graves, deben ser notificados a las Autoridades de la Salud de acuerdo con los requerimientos nacionales o regionales.

Ante la sospecha o evidencia de una reacción o efecto adverso grave en el receptor que pueda estar relacionado con la seguridad y calidad del tejido trasplantado, el facultativo debe ponerse inmediatamente en contacto con el banco de tejidos o con la autoridad sanitaria competente. Para cada tejido se facilita un formulario de notificación de reacción adversa o efecto adverso grave. Si el tejido no es trasplantado también debe informarse al banco. El seguimiento de los donantes vivos después de la donación debe garantizar que si se da algún evento en el donante, no conocido en el momento de la donación, y este evento puede tener un impacto en el receptor, este pueda quedar claramente identificado. En este caso debe existir un procedimiento documentado para poder notificárselo al médico del receptor. Este hecho no es necesariamente un evento adverso. Por otro lado, cuando el médico del receptor detecta un impacto en el recipientereceptor, el establecimiento de tejidos debe ser informado, lo antes posible para evitar potencialmente el mismo efecto en otros posibles receptores. Los registros y procedimientos deben guardarse un mínimo de 30 años después del uso clínico o descarte del producto para poder rastrear todos los pasos asociados con los tejidos y células, haciendo posible la adecuada biovigilancia y procedimientos de seguimiento. El acceso a estos registros y datos deben ser restringidos a personas autorizadas. Ante la duda consultar siempre a los profesionales del Banco de Tejidos.

## 4. INDICACIONES CLÍNICAS

### 4.1. Indicaciones consolidadas

Actualmente los bancos de tejidos proporcionan diferentes tipos de tejidos músculoesqueléticos con dos grandes funciones dife-

renciadas: estructural y de relleno. En la tabla que se presenta a continuación, se listan una serie de tejidos óseos que están a disposición de la comunidad médica, con una pequeña descripción de las aplicaciones clínicas en cirugía pediátrica para las cuales se utilizan.

### 4.2. Futuras líneas de innovación, desarrollo e investigación

Un banco de huesos además de disponer de tejidos musculoesqueléticos consolidados para su uso en indicaciones clínicas muy concretas, idealmente debería tener el compromiso de innovación y desarrollo de nuevos injertos óseos, buscando mejores y nuevas respuestas a las necesidades terapéuticas de los pacientes. En el caso de los bancos multi-tejidos, normalmente el banco de huesos es el que tiene la mayor carga de producción debido al número de injertos musculoesqueléticos que pueden obtenerse de un solo donante. Por este motivo, el compromiso de desarrollo de nuevos productos es un reto debido a que el uso de los injertos de banco de huesos lleva tantos años estandarizado y consolidado. Así pues, a continuación se listan a modo ilustrativo líneas de investigación en las que podríamos llegar a encontrar respuestas a necesidades clínicas:

#### a) Tejidos vivos

El proceso de descontaminación de tejido musculoesquelético está diseñado tanto para eliminar la carga microbiológica como para eliminar los restos celulares procedentes del donante, y así certificar la seguridad biológica del injerto. Sin embargo, cuando un tejido es inerte, por un lado prevenimos reacciones inmunológicas de rechazo y por otro aumentamos el proceso de reabsorción, si bien es cierto que para determinadas cirugías este es el objetivo que se persigue, pues el hueso es simplemente un andamio temporal en el proceso regenerativo. Esta línea de investigación propone mantener la carga celular viable para

**Tabla 1.** Resumen de injertos óseos y sus aplicaciones médicas

APLICACIONES CLÍNICAS	TEJIDOS
Cirugía tumoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injertos estructurales (p.e. huesos largos completos, mitades, tercios)</li> <li>• Fragmentos óseos (p.e. cabeza femur, cóndilo femoral, meseta tibial)</li> <li>• Injertos particulados (chips esponjosa o corticoesponjosa)</li> </ul>
Relleno de defectos óseos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragmentos óseos (p.e. cabeza femur, cóndilo femoral, meseta tibial)</li> <li>• Injertos particulados (chips esponjosa o corticoesponjosa)</li> <li>• Injertos desmineralizados (DBM)</li> </ul>
Aporte óseo en fracturas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragmentos óseos (p.e. cabeza femur, cóndilo femoral, meseta tibial)</li> <li>• Injertos particulados (chips esponjosa o corticoesponjosa)</li> <li>• Injertos desmineralizados (DBM)</li> <li>• Injertos corticales (placas fémur o tibia)</li> </ul>
Aporte óseo en pseudoartrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragmentos óseos (p.e. cabeza femur, cóndilo femoral, meseta tibial)</li> <li>• Injertos particulados (chips esponjosa o corticoesponjosa)</li> <li>• Injertos desmineralizados (DBM)</li> <li>• Injertos corticales (placas fémur o tibia) o diafisarios (fragmentos diáfisis huesos largos)</li> </ul>
Artrodesis ósea (columna y extremidades)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragmentos óseos (p.e. cabeza femur, cóndilo femoral, fragmentos cresta ilíaca tricorticales o bicorticales)</li> <li>• Injertos particulados (chips esponjosa o corticoesponjosa)</li> <li>• Injertos desmineralizados (DBM)</li> <li>• Injertos corticales (placas fémur o tibia) o diafisarios (fragmentos diáfisis huesos largos)</li> </ul>
Inestabilidad articular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injertos tendinosos sin pastilla ósea (p.e. tibial anterior y posterior)</li> <li>• Injertos tendinosos con pastilla ósea (p.e. tendón rotuliano, aquileo o cuadriceps)</li> </ul>
Cirugía meniscal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injerto meniscal con pastilla ósea</li> <li>• Injerto meniscal sin pastilla ósea</li> </ul>

favorecer la integración del injerto del donante en el receptor. Un ejemplo de este tipo de tejido es el injerto osteocondral vivo, donde se asegura que con unas condiciones de preservación muy concretas la viabilidad celular de los condrocitos se mantiene a lo largo del tiempo que se haya validado. La definición de las condiciones de preservación del aloinjerto osteocondral fresco son básicas debido a que el objetivo es trasplantar cartílago hialino maduro conteniendo condrocitos viables, que mantengan tanto su actividad metabólica como las características estructurales y funcionales de la matriz.

### **b) Tejidos que promueven la autoregeneración**

El objetivo de esta línea es descelularizar el tejido de tal modo que se elimine el material genético por debajo del máximo aceptado [50ng DNA/mg tejido seco] y se obtenga como producto un tejido que se pueda utilizar de andamio para que las células del receptor puedan colonizarlo (in vivo o in vitro) y producir matriz extracelular (ECM) *de novo*. Para crear tejidos funcionales listos para ser trasplantados, las células cultivadas deberían combinarse con los injertos descelularizados, con el fin de inducir la diferenciación celular y proporcionar soporte biomecánico, teniendo asegurada la geometría del tejido. La ECM es una mezcla compleja de proteínas estructurales y funcionales, lípidos y proteoglicanos, que guía la adhesión celular, la migración, la proliferación y la diferenciación. Además, las biomoléculas de la ECM están dispuestas de una manera específica en el tejido, proporcionando un microambiente único para la repoblación celular. Debido a la comunicación establecida de células y la ECM, el uso de andamios de ECM conlleva una gran ventaja sobre el uso de biomateriales sintéticos<sup>16</sup>. Por lo tanto, durante el proceso de descelularización, es muy importante preservar la ultraestructura nativa y la composición de la ECM,

para asegurar la estabilidad del tejido recelularizado<sup>17</sup>. Llegados a este punto surgen preguntas hipotéticas como: ¿sería posible descelularizar un hueso estructural del donante y acondicionarlo posteriormente en un biorreactor con células de propio receptor, de tal modo que al ser implantado disminuiría significativamente la re-absorción?

### **c) Tejidos customizados**

Los tejidos descelularizados que tiene función de andamio pueden ser modificados para cambiar sus propiedades biológicas, bioquímicas o mecánicas. Por ejemplo, para disminuir la reabsorción de un tejido una vez implantado puede someterse a un proceso químico que lo reticule irreversiblemente evitando así que sufra un proceso de biodegradación previo a la reabsorción. Otro ejemplo, en el caso de que quiera utilizarse el tejido con una señalización hacia un objetivo en concreto se lo puede hacer reaccionar covalentemente con distintas biomoléculas (factores de crecimiento o proteínas). Esto conferirá al tejido una señalización biológica que podría dirigir a las células a diferenciarse hacia un fenotipo determinado.

### **d) Nuevas formulaciones**

A lo largo de los años para los productos particulados, como el DBM o los chips de esponjosa, se han ido desarrollando mejoras de producto que consisten en nuevos vehículos. El primer desarrollo para el DBM fue mezclar las partículas de hueso con glicerol con el objetivo de mejorar su manipulación por parte del cirujano mejorando su electricidad estática. Actualmente, el desarrollo de este vehículo se centra en productos procedentes del mismo donante, como el colágeno, la gelatina o emulsiones de tendón. Así mismo, también pueden utilizarse estos mismo vehículos para ser mezclados con los chips de esponjosa. El diseño del vehículo permite una amplia gama de productos, ya que en él se puede mezclar

desde componentes sanguíneos del mismo donante, cócteles de antibióticos para hacer tratamientos focalizados, factores de crecimiento o bien utilizarlos como liberación localizada de fármacos, etc.

### e) Bioimpresión 3D

La impresión 3D presenta nuevas perspectivas en diferentes áreas de la industria, la cocina o la medicina. En la bioingeniería de tejidos abre nuevas posibilidades y la bioimpresión nace con el fin de dar respuesta a la medicina personalizada ya que esta metodología permitiría generar estructuras tridimensionales con geometrías muy concretas para pacientes que no tuvieran ninguna alternativa de injerto de banco. Existen dos aproximaciones; la bioimpresión del injerto *de novo*, para obtener piezas diseñadas concretamente con unas dimensiones, o bien la bioimpresión sobre un injerto existente, con la finalidad de producir un cambio en la forma del mismo y conseguir así un *matching* muy preciso con el receptor. El reto del banco de tejidos reside en desarrollar las biotintas con las que potencialmente podremos imprimir el injerto customizado a medida para un receptor concreto. Potencialmente podremos utilizar proteínas extraídas de la ECM del tejido, como por ejemplo colágeno, gelatina, elastina etc, matriz ósea, líneas celulares, etc. La disposición controlada capa a capa de estos materiales biológicos, bioquímicos o celulares, resulta en una colocación espacial que dota de funcionalidad a la pieza<sup>18-20</sup>. Se ha utilizado para la bioimpresión<sup>21</sup> tanto la ECM descelularizada y digerida, así como varios componentes de ECM tales como el colágeno<sup>22</sup>, la fibrina<sup>23</sup> o la gelatina<sup>24</sup>. Con esta tecnología podrían imprimirse piezas óseas a medida tanto de defectos de hueso después de resecciones tumorales, o membranas de periostio para recubrir fragmentos óseos estructurales, se solucionaría la problemática del *matching* donante-receptor en el caso de los meniscos, se podrían

imprimir piezas óseas pequeñas para reconstrucciones faciales muy delicadas, entre muchas otras aplicaciones que sean una necesidad clínica.

Quedan por delante muchos retos clínicos por resolver, especialmente en pacientes pediátricos, en fase de crecimiento y desarrollo, donde las Substancias de Origen Humano (SoHO), presentan un potencial terapéutico en expansión.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Inclan, A. The use of preserved bone graft in orthopaedic surgery. *JBJS* **24**, 81–96 [1942].
2. Lexer, E. Joint transplantations and arthroplasty. *Surg Gynecol Obs.* **40**, 782–809 [1925].
3. Carr, C. R. & Hyatt, G. W. Clinical evaluation of freeze-dried bone grafts. *JBJS* **37**, 549–614 [1955].
4. Doppelt, S. H., Tomford, W. W., Lucas, A. D. & Mankin, H. J. Operational and financial aspects of a hospital bone bank. *J. Bone Joint Surg. Am.* **63**, 1472–1481 [1981].
5. Lavernia, C. J., Malinin, T. I., Temple, H. T. & Moreyra, C. E. Bone and tissue allograft use by orthopaedic surgeons. *J. Arthroplasty* **19**, 430–435 [2004].
6. Galea, G. *Essentials of Tissue Banking*. [Springer Science & Business Media, 2010].
7. Blokhuis, T. J. & Lindner, T. Allograft and bone morphogenetic proteins: an overview. *Injury* **39**, S33–S36 [2008].
8. Segur, J. M. *et al.* The procurement team as a factor of bone allograft contamination. *Cell Tissue Bank.* **1**, 117–119 [2000].
9. American Association of Tissue Banks. Prevention of contamination and cross-contamination at recovery, practices and culture results. [2007].
10. European Commission. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. **4**, 1–8 [2012].

11. Part4: Design, construction and start-up. in *ISO Technical Committee 209 (ISO/TC209) EN ISO 14644-4:2001. Cleanrooms and associated controlled environments*.
12. Crapo, P. M., Gilbert, T. W. & Badylak, D. V. M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials* **32**, 3233–3243 (2011).
13. Taylor, D. M. Inactivation of prions by physical and chemical means. *J. Hosp. Infect.* **43**, S69–S76 (1999).
14. Leape, L. L. Reporting of adverse events. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1633 (2002).
15. Donaldson, M. S., Corrigan, J. M. & Kohn, L. T. *To err is human: building a safer health system*. **6**, [National Academies Press, 2000].
16. Badylak, S., Taylor, D. & Uygun, K. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. *Annu Rev Biomed Eng* **13**, 27–53 (2011).
17. Fu, R. H. *et al.* Decellularization and recellularization technologies in tissue engineering. *Cell Transplant.* **23**, 621–630 (2014).
18. Murphy, S. V. & Atala, A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology* **32**, 773–785 (2014).
19. Hinderer, S., Layland, S. L. & Schenke-Layland, K. ECM and ECM-like materials - Biomaterials for applications in regenerative medicine and cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **97**, 260–269 (2016).
20. Hoch, E., Tovar, G. E. M. & Borchers, K. Bioprinting of artificial blood vessels: Current approaches towards a demanding goal. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* **46**, 767–778 (2014).
21. Pati, F. *et al.* Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. *Nat. Commun.* **5**, (2014).
22. Chang, C. C. *et al.* Determinants of microvascular network topologies in implanted neovasculatures. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **32**, 5–14 (2012).
23. Cui, X. & Boland, T. Human microvasculature fabrication using thermal inkjet printing technology. *Biomaterials* **30**, 6221–6227 (2009).
24. Hoch, E., Hirth, T., Tovar, G. E. M. & Borchers, K. Chemical tailoring of gelatin to adjust its chemical and physical properties for functional bioprinting. *J. Mater. Chem. B* **1**, 5675 (2013).

# 12. Aloinjertos óseos.

## Reconstrucción quirúrgica de extremidades

173

*Laura Trullols Tarragó*  
*Ana Peiró Ibáñez*  
*Isidre Gracia Alegria*

### Palabras clave:

aloinjerto, tumor óseo, sarcoma, extremidad, resección ósea.

### 1. INTRODUCCIÓN

Según cuenta la leyenda, en el París del siglo XIII, el diácono Justiniano rezó a los hermanos San Cosme y San Damián implorando la curación de su pierna isquémica que le estaba llevando a la muerte. Apiadándose del enfermo, los dos santos aparecieron esa noche y le sustituyeron la pierna enferma por la del cadáver de un etíope recién fallecido<sup>1</sup>. Desde un ámbito más científico, en 1881 Macewen publicó el primer caso de trasplante óseo conocido entre humanos, utilizando segmentos de hueso de un paciente raquíutico para reconstruir el defecto diafisario producido por una osteomielitis en un niño de 3 años<sup>2</sup>. Más adelante, entre noviembre de 1907 y marzo de 1908, Lexer opera a dos pacientes afectados de anquilosis de rodilla secundaria a una sepsis. En ambos casos les sustituye la articulación entera por una rodilla obtenida de una amputación reciente (Lexer enfatiza que debe ser "caliente")<sup>3</sup>. Sus trabajos posteriores provocan un interés creciente de los cirujanos ortopédicos de inicios del siglo XX sobre el uso de los aloinjertos masivos para la reconstrucción de los grandes defectos esqueléticos.

En los años 40 se inicia el almacenaje de aloinjertos y su empleo en cirugía programada<sup>4</sup>, y es a partir de los años 60 que aparecen series de casos de reconstrucción<sup>5</sup> en las que se ponen de manifiesto que, aunque a nivel de salvamento de extremidades los resultados eran alentadores, las técnicas de reconstrucción mediante aloinjerto presentaban ciertas complicaciones como la infección (9-15%), fracturas del implante (29-41%) o reabsorción del injerto/pseudoartrosis (4-14%)<sup>6,7</sup>. En los pacientes afectados de sarcomas de alto grado

sometidos a grandes resecciones óseas y tratados con quimioterapia y en ocasiones radioterapia, el aporte vascular del lecho quirúrgico se ve claramente dañado, factores que influirán sin duda en la evolución del injerto óseo implantado<sup>8</sup>.

Comparado con el autoinjerto óseo, los aloinjertos no presentan secuelas en el sitio donante y se extraen de múltiples localizaciones esqueléticas, por lo que disponemos de gran variedad de formas, tamaños, etc... que permitirán reparar defectos estructurales en prácticamente cualquier hueso. Aún así, la falta de vascularización y el hecho de que carezcan de capacidad osteogénica, serán los responsables de la mayoría de las complicaciones objetivadas a medio-largo plazo<sup>9</sup>.

### 2. ALOINJERTOS CORTICOESPONJOSOS Y MATRIZ ÓSEA DESMINERALIZADA (MOD)

El objetivo quirúrgico buscado cuando utilizamos aloinjerto corticoesponjoso o MOD es aprovechar la capacidad osteoconductora que poseen debido a la porosidad de este tipo de injertos. El aloinjerto de MOD además de mantener la capacidad osteoconductora puede ser moderadamente osteoinductor<sup>10</sup>. La remodelación del injerto puede durar varios meses y se considera que aproximadamente al año de la cirugía está integrado completamente en la estructura del hueso huésped<sup>11</sup>.

En cirugía de reconstrucción tumoral, utilizamos aloinjerto de esponjosa fragmentado para rellenar cavidades remanentes después de la resección del tumor óseo. Habitualmente se trata de tumores óseos benignos pero agresivos con el hueso huésped o sarcomas malignos de bajo grado, donde se ha visto dañada princi-

palmente la cavidad medular y escasamente el hueso cortical, y que vamos a tratar mediante curetaje. Por ejemplo: endcondromas, tumores de células gigantes óseos, etc... (Fig. 1).

Técnicamente, realizamos una ventana cortical para acceder a la cavidad medular afectada, y, mediante curetas, legras, fresas, etc... resecamos el tumor óseo. La cavidad se rellena con injerto de esponjosa, y se impacta injerto corticoesponjoso a *press-fit* en el defecto creado a modo de ventana para acceder a la cavidad, pudiéndose sintetizar mediante la aplicación de tornillos de esponjosa si afecta más del 20% de la circunferencia del hueso cortical<sup>12</sup>.

### 3. ALOINJERTOS MASIVOS ESTRUCTURALES

Los aloinjertos masivos proporcionan soporte mecánico y estructural al defecto óseo remanente tras la resección tumoral. Aunque pueden revascularizar lentamente, mantienen mayor cantidad de zonas avasculares, y por tanto necróticas, comparados con

el autoinjerto de cortical<sup>13</sup>. Para minimizar el riesgo de fractura que poseen<sup>14</sup>, debemos aportar la mayor estabilidad mecánica posible, con lo que intraoperatoriamente vamos a utilizar preferiblemente sistemas de osteosíntesis rígida como son las placas.

Utilizamos aloinjertos masivos para reconstruir defectos estructurales del hueso huésped una vez resecado el tumor óseo. Habitualmente se trata de tumores malignos primarios de hueso (sarcomas) donde debemos extirpar el tumor en bloque junto con márgenes sanos de hueso.

#### 3.1. Ventajas y complicaciones de los aloinjertos masivos estructurales

Los injertos masivos ofrecen una reconstrucción anatómica del defecto esquelético y permiten una unión biológica con el hueso huésped, adherencia de partes blandas, posibilidad de reinserción tendinosa y de combinarlos con megaprótesis (denominadas prótesis *composite*).

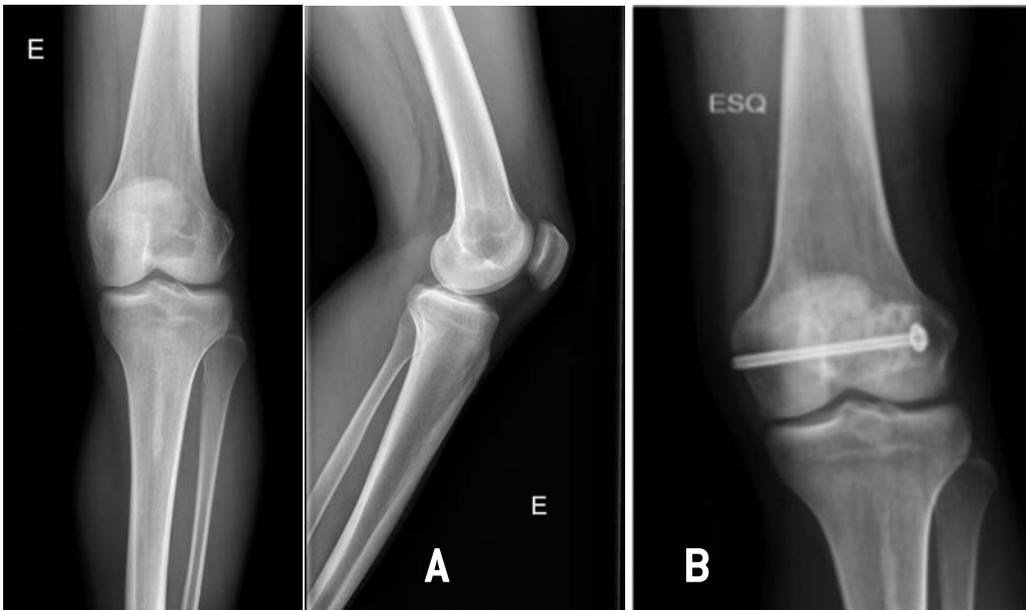


Figura 1. A: Tumor de Células Gigantes en fémur distal izquierdo.

B: curetaje del tumor y relleno de la cavidad con aloinjerto de esponjosa fragmentado, ventana corticoesponjosa en marquetaría.

Por el contrario, y debido a la pobre vascularización que poseen y a las cargas a las que son sometidos, sobretudo en extremidades inferiores, podemos observar una serie de complicaciones, todas ellas recogidas en el artículo de Henderson et al<sup>15</sup>, estudio multicéntrico donde se evalúan las causas de fracaso de los aloinjertos masivos estructurales. [Tabla 1].

- *Fracaso tipo 1 – fracaso de partes blandas*, que produce inestabilidad articular o déficit de cobertura del implante. En húmero proximal se sitúa en el 19%<sup>16</sup>.

- *Fracaso tipo 2 – no-unión del injerto en la interfase con el hueso huésped*. Se presenta entre el 4% al 50% de los casos, siendo la mayor causa de fracaso descrita en los aloinjertos estructurales utilizados en cirugía de reconstrucción tumoral. Las terapias adyuvantes como quimioterapia y radioterapia influyen en el índice de no-unión, pero, mientras que al completar la quimioterapia se observa un progresivo aumento de integración en las interfases, la radioterapia tiene un efecto más prolongado en el hueso y puede reducir de manera permanente la capacidad de unión de la interfase hueso huésped con el aloinjerto. No sólo es importante la biología, la técnica quirúrgica también influye en la no-unión de las interfases. Según estudios publicados, una distancia inicial en la interfase aloinjerto-hueso huésped de 3 mm predispone a la no unión. Además, se recomienda el uso de sistemas de fijación rígidos y a compresión como las placas, que ofrecen una estabilidad absoluta y mejoran el contacto uniforme entre interfases comparado con los clavos endomedulares, que aportan estabilidad relativa. También se recomienda el diseño de un escalón cortical (*step-cut*) en los extremos de la osteotomía para aumentar la superficie de contacto y evitar rotaciones del injerto, aunque este gesto parece no influir en el índice de integración<sup>17</sup>. Podemos observar integración en las interfases diafisarias entre 9 y

12 meses, mientras que en las interfases metafisarias se observa a partir de los 6 meses<sup>18</sup>.

- *Fracaso tipo 3: fracaso estructural*. Se presenta en el 6%-20% de los aloinjertos masivos y generalmente por fracturas del aloinjerto, aunque también se incluyen los fracasos de osteosíntesis. [Fig. 2]. La mayoría de fracturas del aloinjerto se producen a partir de los 2 años post-implantación debido a la fatiga del propio injerto<sup>14</sup>. La pobre vascularización que presentan provoca que la consolidación espontánea de fracturas en los aloinjertos sea prácticamente imposible. Se recomienda cementar el canal endomedular de los aloinjertos para aumentar la resistencia mecánica<sup>19</sup> o realizar perforaciones corticales para mejorar la revascularización<sup>9</sup>, aunque este último gesto es controvertido, ya que, aunque reduce el índice de fracturas a largo plazo, aumenta en riesgo de fracturas a corto plazo.

- *Fracaso tipo 4: infección*. se produce entre un 6-13% de los casos. Pueden ser precoces o tardías (más allá de los 6 meses post-implantación del aloinjerto). Cada centro especializado utiliza su protocolo de profilaxis antibiótica para reducir al máximo las infecciones de aloinjertos masivos estructurales. La mayoría de infecciones tardías que se producen deberán ser tratadas mediante una cirugía en dos tiempos, consistente en retirada del aloinjerto y reconstrucción en un segundo tiempo utilizando otro injerto, prótesis, injerto vascularizado o combinación de ellos.

- *Fracaso tipo 5: progresión tumoral*: este tipo de fracaso es el que provoca mayor índice de amputación de extremidad o fallecimiento del paciente. La decisión de amputar debe considerarse teniendo en cuenta varios factores, como son la presencia o no de metástasis sistémicas, la respuesta a terapias adyuvantes, y el compromiso neurovascular o de partes blandas.

- *Fracaso tipo 6: fracaso en pacientes pediátricos*. Las resecciones óseas tumorales

**Tabla I.** Clasificación del fracaso en salvamento de extremidades tras la reconstrucción biológica [15]

<b>Categoría general</b>	<b>Tipo de fracaso</b>	<b>Subcategoría</b>	<b>Descripción</b>
<b>MECÁNICO</b>	<b>Tipo 1- Fracaso de partes blandas.</b> Partes blandas disfuncionales o deficientes que comprometen la función de la extremidad	A- Funcional	Función limitada debido al anclaje insuficiente de partes blandas
		B- Cobertura	Dehiscencia aséptica de herida
	<b>Tipo 2- No-uniión del injerto en la interfase con el hueso huésped.</b> Evidencia clínica y radiológica de no-uniión en la interfase injerto-hueso huésped	A- Hipertrófica	No-uniión con abundante formación de callo en la zona del hueso huésped
		B- Atrófica	No-uniión sin formación de callo en la zona del hueso huésped
	<b>Tipo 3- Fracaso estructural.</b> Daños o fractura que provocan un soporte estructural deficiente	A- Fijación	Rotura de placa y/o tornillo que provoca inestabilidad del sistema
		B- Injerto	Fractura a través del injerto
<b>NO MECÁNICO</b>	<b>Tipo 4- Infección.</b> Reconstrucción séptica no susceptible de retención	A- Precoz	Infección del implante biológico <6 meses post-implantación
		B- Tardía	Infección del implante biológico >6 meses post-implantación
	<b>Tipo 5- Progresión tumoral.</b> Recidiva o progresión tumoral con contaminación del injerto	A- Partes blandas	Progresión tumoral de partes blandas con contaminación del aloinjerto
		B- Hueso	Progresión tumoral ósea con contaminación del aloinjerto
<b>PEDIÁTRICO</b>	<b>Tipo 6- Fracaso en pacientes pediátricos.</b>	A- Freno fisario	Freno fisario que provoca deformidad longitudinal o angular
		B- Displasia articular	Displasia articular debida al uso de un injerto articular



*Figura 2. Aloinjerto intercalar de fémur derecho, fracaso del implante a nivel de la interfase proximal.*

en pacientes pediátricos suelen plantear el sacrificio o no del cartílago de crecimiento y/o del cartílago articular<sup>20</sup>. El fracaso de las reconstrucciones biológicas en esta grupo de edad se clasifican en cierre fisario prematuro y displasia articular.

### **3.2. Tipos de injertos masivos estructurales**

Según la afectación ósea y la necesidad de reconstrucción, podemos encontrar diferentes tipos de aloinjertos masivos estructurales.

#### **3.2.1. Aloinjertos hemicorticales**

El uso de aloinjertos hemicorticales se limita a aquellos casos de tumores de bajo grado corticales o de superficie, el clásico ejemplo es el adamantinoma que invade típicamente la cortical anterior de la tibia o el

osteosarcoma parostal de bajo grado. La reconstrucción con injerto hemicortical habitualmente se sintetiza con tornillos de esponjosa o placas. *(Fig. 3)*.

Todos los injertos hemicorticales se integran en un período entre 6 y 30 meses postoperatoriamente (promedio de 15 meses). No se objetivan fracturas ni infección a nivel del injerto en las series consultadas, aunque si hay casos reportados de fracturas en la hemicortical remanente tratadas satisfactoriamente ortopédicamente con yesos o mediante fijación interna<sup>21</sup>.

#### **3.2.2. Aloinjertos osteoarticulares (unicondilares / bicondilares)**

Se utilizan para tratar tumores que llegan a afectar la epífisis del segmento óseo y por lo tanto pueden generar un defecto articular, generalmente en pacientes pediátricos o adultos jóvenes en un intento de mantener el stock óseo y retrasar la implantación de una prótesis articular.

Técnicamente, debemos tener en cuenta varias consideraciones; en primer lugar escoger el tamaño adecuado de aloinjerto estructural que alojaremos en el lecho quirúrgico. En segundo lugar reconstruir las partes blandas sacrificadas en la resección del tumor, sobretodo los estabilizadores estáticos como son los ligamentos para proporcionar la mayor estabilidad articular posible y evitar el deterioro precoz de la misma. Y en tercer lugar mantener una correcta alineación articular, sobretodo en las extremidades inferiores que son las de carga. El método de fijación recomendado son las placas de osteosíntesis.

#### **Unicondilares / hemiarticulares**

En el caso de los injertos unicondilares (también denominados hemiarticulares), habitualmente se trata de casos seleccionados donde la afectación ósea se limita a un cóndilo



*Figura 3. Reconstrucción con aloinjerto hemicortical tras resección de osteosarcoma parosteal de bajo grado en cortical posterior de fémur distal.*

y el hecho de implantar una prótesis produciría una pérdida excesiva de *stock* óseo.

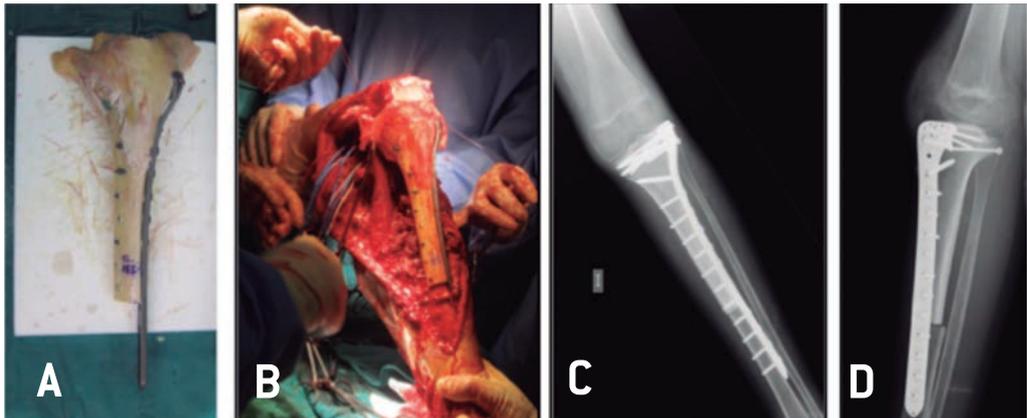
En los estudios publicados por Muscolo et al<sup>22</sup>, se observó una supervivencia de los injertos unicondilares del 85% a los 5 y 10 años post-implantación respectivamente, con un seguimiento medio de 148 meses. Aún así, en la evaluación radiográfica, en el 39% de los casos se observaban cambios articulares significativos, consistentes en reducción del espacio articular de 2 mm en 18%, de 4 mm en 9% y colapso del hueso subcondral en 12%. A pesar del deterioro articular, funcionalmente existe escasa repercusión, ya que se comportan como articulaciones neuropáticas de Charcot, y aunque se vea limitado el rango de movilidad, no presentan dolor a la deambulación.

#### **Bicondilares / osteoarticulares completos**

Se trata de sustituir la zona epifisometafisaria del segmento óseo que ha sido resecada

en bloque para el tratamiento del tumor. Habitualmente se trata de sarcomas óseos de intermedio-alto grado en los que debemos obtener márgenes de resección libres de tumor, por lo que debemos sacrificar la articulación y consecuentemente reconstruir el defecto generado. Las localizaciones donde más frecuentemente utilizaremos aloinjertos masivos osteoarticulares completos són el fémur distal, la tibia proximal, el húmero proximal y el radio distal, aunque en ocasiones también se han utilizado en tibia distal y húmero distal. Debemos tener en cuenta que cuanto mejor reconstruyamos las partes blandas adyacentes (ligamentos, inserciones musculares...), mayor estabilidad y por tanto durabilidad tendrá la articulación implicada. *[Fig. 4].*

Según las series publicadas, que mayoritariamente analizan los resultados en fémur distal, tibia proximal, húmero proximal y radio distal<sup>23,24</sup>, los ratios de supervivencia de los



**Figura 4.** A: aloinjerto masivo osteoarticular completo, que contiene ambos meniscos, ligamentos colaterales y ligamento cruzado posterior. B: reconstrucción del defecto remanente óseo y de partes blandas en lecho quirúrgico. C y D: imagen radiológica postoperatoria.

injertos masivos osteoarticulares completos a los 10 años postimplantación se sitúan entre el 47%-78%. Las complicaciones que presentan este tipo de aloinjertos son:

- Fracasos mecánicos 27%, que incluyen los relacionados con fatiga del implante así como del injerto. Las fracturas del propio aloinjerto se cifran en el 20%, siendo más frecuente esta complicación en húmero proximal y tibia proximal y donde se incluyen tanto fracturas diafisarias como alteraciones articulares. En el análisis radiológico de los aloinjertos de tibia proximal<sup>25</sup>, se observaba un deterioro articular en el 72% de los casos, que consistía en disminución de la interlinea articular de 2 mm en 16% de los casos, de 4 mm en 22% y en colapso subcondral en el 34%.

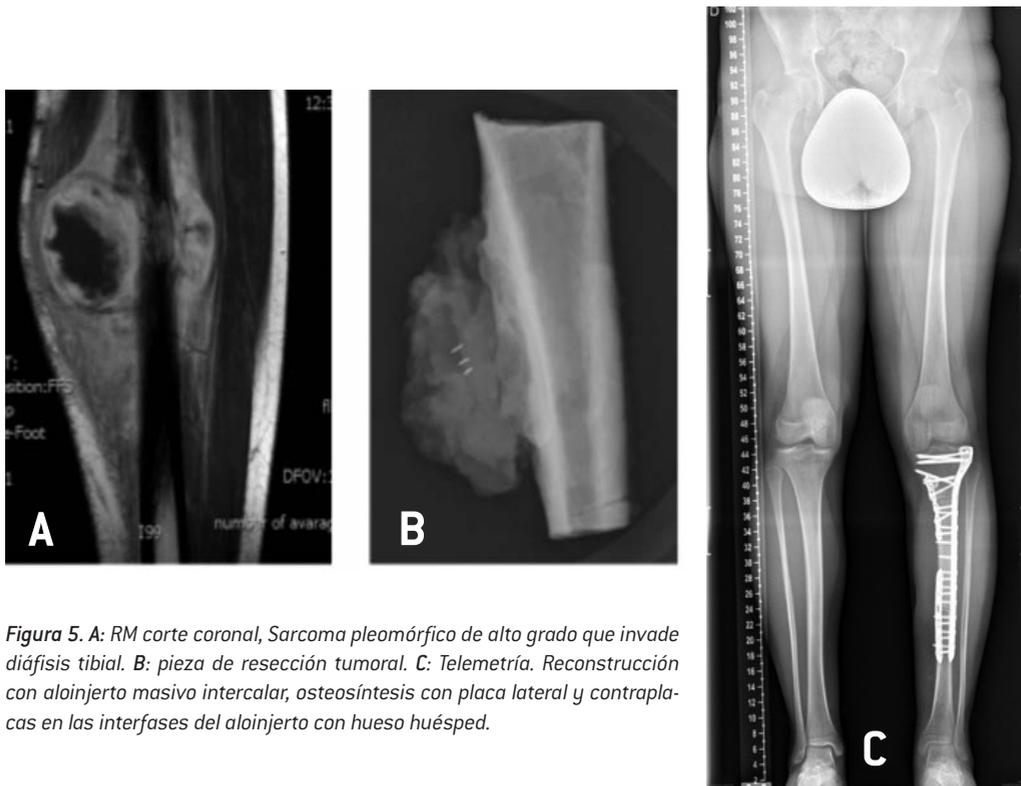
- infección en el 10% de los aloinjertos osteoarticulares completos, mayoritariamente en tibia proximal. El radio distal presenta el menor índice de infección de las cuatro localizaciones analizadas. El mayor índice de infección en tibia proximal se atribuye a la precaria cobertura de partes blandas debida a la exposición quirúrgica y exéresis tumoral, que en numerosas ocasiones debe complementarse con un colgajo rotacional de gemelo interno, así como al efecto inmunosupresor de los tra-

tamientos adyuvantes a los que se someten los pacientes afectados de sarcomas.

### 3.2.3. Aloinjertos intercalares

En cirugía tumoral, los aloinjertos intercalares se utilizan para reconstruir defectos esqueléticos diafisarios secundarios a la resección de tumores de alto grado. La ventaja de estos injertos radica en la conservación de ambas articulaciones proximal y distal del hueso huésped, por lo que el rango de movilidad articular prácticamente no se ve afectado.

Aún así, según las series publicadas, entre el 46% y el 76% de los injertos intercalares presentan complicaciones, la mayoría de ellas objetivadas en los primeros 4 años post-implantación<sup>26</sup>. Las principales son la no-uni3n entre el 20%-40% de los casos, fractura entre el 17%-29% e infecci3n entre el 6%-30%<sup>27</sup>. Alrededor del 50% de los injertos intercalares precisaran sucesivas intervenciones relativas al aloinjerto. Es por eso que se recomienda limitar estas reconstrucciones en pacientes menores de 40-45 a3os, en defectos menores de 15 cm y aplicar una osteos3ntesis r3gida en el sistema para proteger todo el injerto y las interfases adyacentes al



**Figura 5.** A: RM corte coronal, Sarcoma pleomórfico de alto grado que invade diáfisis tibial. B: pieza de resección tumoral. C: Telemetría. Reconstrucción con aloinjerto masivo intercalar, osteosíntesis con placa lateral y contraplacas en las interfases del aloinjerto con hueso huésped.

hueso huésped<sup>26</sup> y mantener la alineación biomecánica correcta sobretodo en extremidades de carga. **[Fig. 5].**

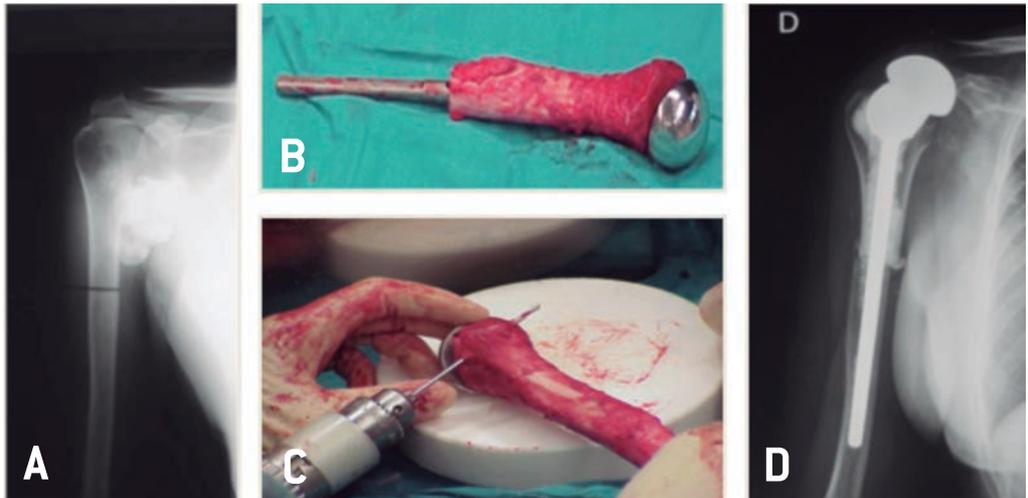
### 3.2.4. Prótesis composite con aloinjertos

Las prótesis composite con aloinjerto (*Allograft Prosthesis Composites* –APC– en inglés) combinan implantes protésicos de revisión o a medida (*custom-made*) cementados dentro de un aloinjerto. **[Fig. 6].**

Una ventaja importante que presentan respecto a las megaprótesis completamente metálicas (ya sean a medida o modulares) es la mejor adherencia e inserción de las partes blandas a la prótesis. Esta mayor fijación influye positivamente en la funcionalidad y estabilidad articular. Justamente las articulaciones con grupos musculares potentes son las más beneficiadas con el uso de APCs. **[Tabla II].**

A pesar de esto, las APC no están exentas de complicaciones, como son la infección, la no-unión en la interfase aloinjerto-hueso huésped, reabsorción de aloinjerto y fractura periprotésica<sup>28,29</sup>.

La tibia proximal es la localización que más complicaciones presenta según las series publicadas, con un índice de supervivencia a los 5 años del 73%<sup>30</sup> y del 33% a los 10 años<sup>28</sup>. El índice de fractura del aloinjerto es de 27%, y se observan altos índices de infección en esta localización, de alrededor del 24%<sup>25</sup> y en donde la cobertura mediante rotación del gemelo interno parece no reducir estos índices<sup>30</sup>. No se recomienda el uso de APCs en pacientes que van a recibir quimioterapia o como rescate de fracasos de reconstrucciones previas. El candidato ideal son pacientes jóvenes que van a ser sometidos a una primera cirugía de resección ósea por



**Figura 6.** A: sarcoma parosteal de bajo grado en húmero proximal. Resección osteoarticular. B y C: APC y detalle de inserción de partes blandas en el aloinjerto. D: imagen radiológica postoperatoria.

**Tabla II:** segmentos óseos reconstruidos y reinserción de partes blandas mediante el uso de APC

SEGMENTO ÓSEO	GRUPO MUSCULAR
Húmero proximal	Manguito rotador, deltoides
Fémur proximal	Glúteos, iliopsoas
Tibia proximal	Aparato extensor (cuádriceps, rotuliano)

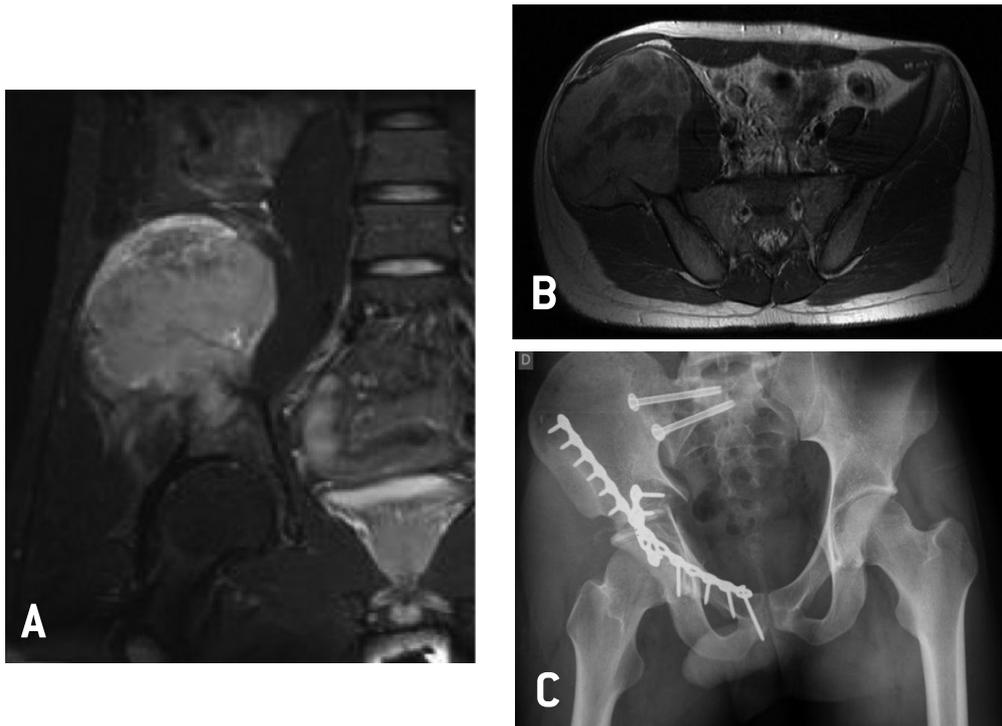
afectación de tumores benignos agresivos o malignos de bajo grado.

### 3.2.5. Otros

En determinadas ocasiones, el empleo de injertos masivos estructurales tiene como objetivo restaurar la anatomía local para permitir únicamente la reinserción de partes blandas, sin influir en la biomecánica de la extremidad. Es el caso de los injertos utilizados para reconstruir la PALA ILIACA (denominada Zona I de la pelvis), donde podemos reinsertar la musculatura abdominal y crural. (Fig. 7).

Otras veces utilizamos ALOINJERTOS TENDINOSOS (tendón de aquiles, fascia lata, etc...) cuando precisamos reforzar la estabilidad articular (sobre todo en húmero proximal, tibia

distal) o bien realizar una plastia tendinosa ya sea por insuficiencia o sacrificio del tendón implicado debido a la cirugía de resección oncológica (por ejemplo reparación de tendón rotuliano, tibial anterior, etc...)



*Figura 7. A: RM corte coronal, Sarcoma de Ewing pala iliaca derecha. B: corte axial, Sarcoma de Ewing pala iliaca derecha. C: reconstrucción mediante aloinjerto masivo de pala iliaca tras resección de zona I hemipelvis derecha.*

#### 4. BIBLIOGRAFIA

1. Rinaldi E. The First Homoplastic Limb Transplant According To The Legend Of Saint Cosmas And Saint Damian. *Ital J Orthop Traumatol.* 1987; 13, 394- 406.
2. Macewen W. Observations Concerning Transplantation Of Bones: Illustrated By A Case Of Interhuman Osseus Transplantation, Whereby Over Two Thirds Of The Shaft Of The Humerus Was Restored. *Proc Royl Soc London.* 1881; 32: 232-234.
3. Lexer E. The Classic The Use Of Free Osteoplasty Together With Trials On Arthrodesis And Joint Transplantation [Die Verwendung Der Freien Knochenplastik Nebst Versuchen U"ber Gelenkversteifung Und Gelenktransplantation. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir.* 1908;86: 939-954]. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466:1771-1776.
4. Wilson P D. Experience With A Bone Bank. *Ann Surg.* 1947; 26: 932-946.
5. Ottolenghi C E. Massive Osteoarticular Bone Grafts. *J Bone Joint Surg Br.* 1966; 48(8): 646-659.
6. Mankin H J, Gebhardt M C, Jennings L C, Springfield D S, Tomford W W. Long-Term Results Of Allograft Replacement In The Management Of Bone Tumors. *Clin Orthop.* 1996 Mar; 527 Pt 2 (324): 86-97.
7. D. L. Muscolo, L. J. Petracchi, M. A. Agerza, M. E. Calabrese. Massive Femoral Allografts Followed For 22 To 36 Years Report Of Six Cases *J Bone Joint Surg [Br]* 1992; 74-B:887-92.
8. Henry J. Mankin, Md, Francis J. Hornicek, Md, Phd, Mark C. Gebhardt, Md, And William W. Tomford, Md, Bone Allograft Transplantation Theory And Practice, From: Bone Regeneration And Repair: Biology And

- Clinical Applications Edited By: J. R. Lieberman And G. E. Friedlaender. 2005.
9. Delloye C, Cornu O, Druetz V, Barbier O. Bone allografts: What they can offer and what they cannot. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007; 89-B:574–579.
  10. Vicario Espinosa C Los aloinjertos óseos en Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Patología del Aparato Locomotor*; 2004; 2 (3): 2 14-232.
  11. Stevenson S. Biology Of Bone Grafts. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30 (4): 543-552.
  12. Zile Singh Kundu, Vinay Gupta, Sukhbir Singh Sangwan, Parveen Rana. Curettage of benign bone tumors and tumor like lesions: A retrospective analysis. *Indian J Orthop.* 2013 May-Jun; 47(3): 295–301.
  13. Enneking W F, Mindell E R. Observations On Massive Retrieved Human Allografts. *J Bone Joint Surg Am.* 1991 Sep; 73 (8): 1123-11 42. 201.
  14. Berrey B H, Lord C F, Gebhardt M C, Mankin H J. Fractures Of Allografts. Frequency, Treat- Ment And End-Results. *J Bone joint Surg Am.* 1990; 72-A, 825-833.
  15. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system Including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J* 2014;96-B:1436–1440.
  16. Potter BK, Adams SC, Pitcher JD Jr, Malinin TI, Temple HT. Proximal Humerus Reconstructions for Tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2008;467:1035–1041.
  17. Van Boerum D, Randall R, Mohr R, Conrad E, Bachus K. Rotational stability of a modified step-cut for use in intercalary allografts. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85-A:1073-8.
  18. Vander Griend R. The effect of internal fixation on the healing of large allografts. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76-A:657-63.
  19. Gerrand C, Griffin A, Davis A, et al. Large segment allograft survival is improved with intramedullary cement. *J Surg Oncol* 2003;84:198-208.
  20. Sales de Gauzy J., Accadbled F., Aziz A., Knorr G., Darodes P. Résection-reconstruction dans les tumeurs osseuses malignes chez l'enfant. *Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie*, 44-100. EMC, ed. Elsevier Masson SAS. Paris. 2009.
  21. R.L.M.Deijkers, R.M. Bloem, P.C.W. Hoo-gendoom, J.J. Verlaan, H.M. Kroon, A.H.M. Taminiau. Hemicortical allograft reconstruction after resection of low-grade malignant bone tumours. Leiden University. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:B1009-14.
  22. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Abalo E, Farfalli G. Unicondylar osteoarticular allografts of the knee. *J Bone Joint Surg [Am]* 2007;89-A:2137–2142.
  23. Bus M. P. A., van de Sande M. A. J., Taminiau A. H. M., Dijkstra P. D. S. Is there still a role for osteoarticular allograft reconstruction in musculoskeletal tumour surgery? a long-term follow-up study of 38 patients and systematic review of the literatura. *Bone Joint J* 2017;99-B:522–30.
  24. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M. Use of distal femoral osteoarticular allografts in limb salvage surgery. *J Bone Joint Surg [Am]* 2005;87-A:2449–2455.
  25. Muscolo DL, Ayerza MA, Farfalli G, Aponte-Tinao LA. Proximal tibia osteoarticular allografts in tumor limb salvage surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1396–1404.
  26. Bus MP, Dijkstra PD, van de Sande MA, et al. Intercalary allograft reconstructions following resection of primary bone tumors: a nationwide multicenter study. *J Bone Joint Surg [Am]* 2014;96:26.
  27. Aponte-Tinao L, Farfalli GL, Ritacco LE, Ayerza MA, Muscolo DL. Intercalary femur allografts are an acceptable alternative

- after tumor resection. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:728–734.
28. Megaprosthesis versus Allograft Prosthesis Composite for massive skeletal defects. Deepak Gautam, Rajesh Malhotra. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 2018; 9:63–80.
29. Mayle Jr. REJr., Paprosky WG. Massive bone loss: allograft-Prosthetic Composites and beyond. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94(11 Suppl A)61–64.
30. Donati D, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Mercuri M. Allograft-prosthetic composite in the proximal tibia after bone tumor resection. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466(2):459–465.

# 13. Resección transepifisaria distal del fémur y reconstrucción con aloinjerto asociado a autoinjerto mallado de periostio de cresta iliaca

185

*J. Pablo Puertas García-Sandoval*  
*César Salcedo Cánovas*  
*Antonio Valcárcel Díaz*

## INTRODUCCIÓN

Dentro de las opciones de reconstrucción de los tumores óseos primarios a nivel del fémur distal se encuentra la resección transepifisaria a nivel distal del fémur con el objetivo de preservar la articulación de la rodilla, lo cuál desde el punto de vista funcional es lo más adecuado para el paciente. [1,2,3,4].

Para poder realizar esta técnica se deben cumplir unos criterios desde el punto de vista de la cirugía oncológica, que es, que el poder realizar esta técnica, no sea a costa de un margen mínimo o incluso afecto. Es por tanto, muy importante la planificación con técnicas de imagen para que tras la resección de la zona distal, exista al más de un centímetro de epífisis distal, que es lo mínimo para que se mantengan los ligamentos cruzados y laterales de la rodilla, y también poder realizar una osteosíntesis estable.

Uno de los principales problemas en el uso de aloinjertos es la falta de consolidación, es por lo que para intentar mejorar la misma en nuestro centro optamos por añadir el gesto quirúrgico, en la interfase ósea proximal, de interponer un injerto mallado e injerto óseo obtenido de la cresta iliaca del paciente. [5,6,7].

El objetivo por tanto de ésta técnica es realizar una resección oncológica del tumor localizado en la zona distal del fémur y la posterior reconstrucción con aloinjerto intercalar preservando la articulación de la rodilla.

A lo largo de este capítulo describiremos de forma meticulosa y didáctica dicha técnica.

## INDICACIONES

Tumores metafisarios o bien que afecten parcialmente a la fisis, siendo posible la preservación de más de un centímetro tras la resección oncológica y la biopsia intraoperatoria negativa.

Tumores sin evidencia de progresión de enfermedad durante la quimioterapia. En nuestro centro se realiza, por protocolo, una resonancia magnética (RM) pre-tratamiento y pos-tratamiento así como un Pet-Tac, de esta forma se valora la posible respuesta del tumor a la quimioterapia.

## TÉCNICA QUIRÚRGICA

Lo más importante es la planificación de la longitud de la osteotomía basándonos en técnicas de imagen (RM), en las que tomamos como referencia las imágenes iniciales, es decir las previas al inicio del tratamiento. Así mismo, aquellas zonas que sean controvertidas, como el edema perilesional deben ser consideradas como patológicas, y por tanto incluirlas en la pieza de resección. *(Fig. 1)*.

El paciente es valorado por el equipo de preanestesia infantil previamente a la cirugía. Se reservan dos concentrados de hemáties.

La anestesia es orotraqueal y se le asocia un plexo anestésico, guiado con ecografía en el territorio del nervio femoral y ciático como analgesia postoperatoria. A pesar de que en nuestro centro en la patología tumoral se usan los potenciales evocados para evitar lesiones nerviosas, en las reconstrucciones de fémur distal no se realiza. Se administra al paciente profilaxis antibiótica en el momento

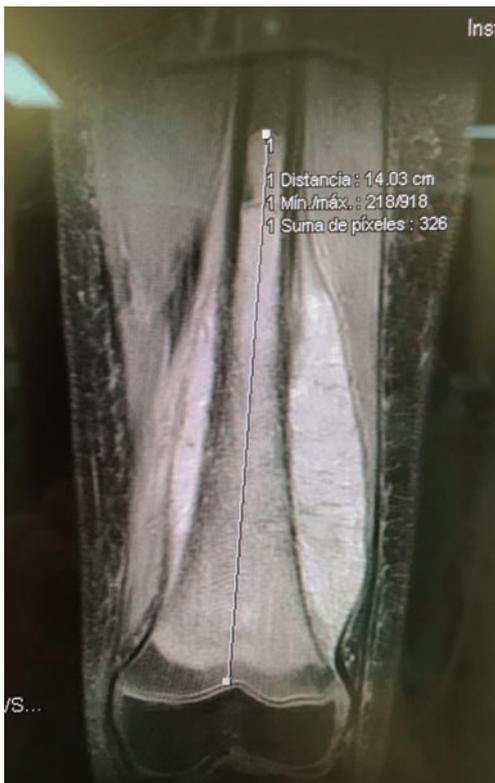


Figura 1. RM. Planificación quirúrgica.

en que la anestesia orotraqueal está realizada.

Respecto a la posición del paciente, es en decúbito supino, y se puede colocar una almohada en la zona de la nalga para mantener el miembro inferior en una posición más anatómica. La isquemia, que solo ocasionalmente es posible realizarla, se haría por elevación del miembro durante al menos cinco minutos. Pero lo habitual es no poder usarla, dado que aunque el tumor estuviera confinado muy distalmente, el manguito de isquemia no nos permitiría realizar una osteosíntesis de forma adecuada, en la zona proximal del fémur.

Para la preparación del campo quirúrgico, primero se lava con antiséptico todo el miembro inferior y la zona de la pelvis ipsilateral. Posteriormente se pinta todo el campo con betadine [también se puede usar Clorhexidina]. Se definen dos campos quirúrgicos, el

primero en el miembro inferior completo y el segundo en la zona de la cresta iliaca. Para aislar la pierna usamos un film transparente que nos permite controlar las rotaciones del miembro, al poder visualizarlo mejor que cuando se tapa con una bota estéril o un paño quirúrgico.

El instrumentista prepara tres mesas de quirófano, la primera para realizar la extracción del tumor, la segunda con el material para la reconstrucción [sistemas de osteosíntesis] y la tercera, una mesa para trabajar el tallado del aloinjeto y preparación del mallado del autoinjerto de cresta iliaca.

## FASE DE RESECCIÓN TUMORAL

### Abordaje

Se realiza una incisión que se inicia en la zona proximal medial a la tuberosidad de la tibia, y que se extiende en sentido proximal por la zona medial, del muslo, con el objetivo de realizar un abordaje subvasto [Figs. 2,3]. Y que ha de incluir el trayecto de la biopsia.

El primer plano es el tabique muscular entre el vasto anterior y el vasto medial con subluxación del aparato extensor (rótula) en



Figura 2. Abordaje quirúrgico.



Figura 3. Imagen radiológica de un osteosarcoma.

sentido lateral. Este abordaje nos permite un buen control del paquete vascular. Comienza la disección desde la zona distal, donde se expone la articulación en su zona más anterior y medial y se va disecando el músculo recto anterior y vasto medial hasta llegar a la zona de osteotomía (previamente planificada), y se marca con bisturí eléctrico. Se continúa la disección hacia el vasto lateral donde con una disección roma se puede despegar bien. (Fig. 4).

A nivel medial se disecciona la arteria femoral superficial, teniendo que ligar los vasos geniculados en la zona distal. Cuando precisamos un abordaje mayor en dirección proximal, es preciso localizar el anillo de Hunter y continuar la disección y protección de la arteria femoral superficial.

### Osteotomías

1. Se marca con control de radioscopia y usando una aguja de kirschner la osteotomía distal.

2. Se colocan dos pinzas tipo clanes dentados de hueso, uno en la zona proximal y otro



Figura 4. Exposición del fémur distal mediante el abordaje subvasto.

en la zona distal a la osteotomía. Para realizar la osteotomía en nuestro centro se usa el sistema Puvaco [8] (Fig. 5). Este sistema de osteotomías que se fija al hueso por la parte anterior con tornillos autoperforantes y tiene una zona curva en la posterior que protege todas las estructuras posteriores. Y se toma una muestra del canal medular del fémur proximal y se remite como biopsia intraoperatoria al servicio de anatomía patológica.

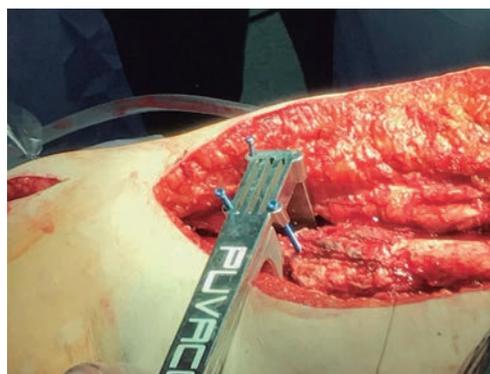
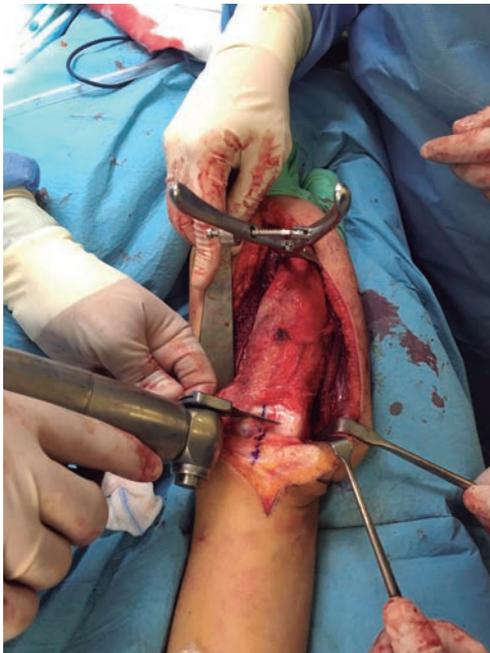


Figura 5. Sistema de osteotomía PUVACO [8].

3. Traccionando, con el clan dentado del hueso, en sentido anterior se pueden ir desinsertando las estructuras musculares posteriores sin dificultad. Se debe tener especial cuidado en la zona de inserción de los aductores con los vasos perforantes, ramas de la arteria femoral profunda, los cuales deben ser identificados y ligados. Se realiza una tenotomía de las inserciones de los gemelos a nivel del fémur posterior.

4. Una vez que está toda la zona del fémur disecada, es cuando se puede efectuar la osteotomía de la epífisis distal del fémur, guiándonos con la aguja de kirschner previamente implantada con el control de escopia. Y también, en ese momento, se extraen muestras de la zona distal de la epífisis para realizar la biopsia intraoperatoria. *(Figs. 6-7)*.

5. Es importante tener en cuenta que aquellas zonas en las que el tumor hubiera podido romper la cortical o bien estuviera más debilitada, se deben extraer con parte de la musculatura adyacente.



*Figura 6. Preparación de la osteotomía distal.*



*Figura 7. Osteotomías realizadas.*

6. Ambas osteotomías se realizan perpendiculares al eje mayor del fémur.

Una vez realizadas las osteotomías, los ayudantes deben tener mucho cuidado con las tracciones y rotaciones del miembro dado que en este momento no existe ningún elemento estabilizador y se puede producir lesiones nerviosas por tracción excesiva.

Una vez que las biopsias intraoperatorias remitidas a anatomía patológica, son informadas como negativas, se procede a la colocación de nuevos campos quirúrgicos sobre los anteriores (nuevo bisturí y sistema de aspirado) y el cambio de guantes (y batas si fuera necesario) de todos los cirujanos. Y la mesa quirúrgica con el material utilizado se retira.

### **Fase de reconstrucción**

La logística y coordinación en estas intervenciones de larga duración son importantes.

El grupo quirúrgico está formado por tres adjuntos, que son los que realizan habitualmente dichas cirugías. De esta manera cuando se está finalizando la extracción del tumor

y durante el tiempo de espera de las biopsias intraoperatorias uno de los adjuntos del equipo inicia el preparado del aloinjerto, a la espera que se le indique la medida definitiva en función de la biopsia.

El aloinjerto empleado es congelado con lo cual al inicio de la cirugía se lava con suero y se coloca en una batea con suero caliente con Vancomicina. Generalmente se suele usar una tibia proximal, de tal manera que la zona proximal de la tibia (zona metafiso epifisaria) estará en contacto con la zona epifisaria del fémur distal del paciente. También se puede usar un fémur pero como no suelen existir donaciones infantiles este a veces puede no tener una buen congruencia. (Figs. 8-9).



Figura 8. Pieza de resección.

Y el otro grupo quirúrgico en la espera de la biopsia extrae el periostio de la cresta iliaca.

#### Técnica de extracción y preparación:

La idea inicial del uso de la membrana perióstica de la tabla interna del hueso ilíaco como envoltura en la interfaz hueso autólogo-hueso alogénito del injerto parte de los estudios histológicos y resultados clínicos previos en el tratamiento de la pseudoartrosis congénita de tibia. Codivilla recomendó el injerto osteo-perióstico hace más de 100 años [5]. Paley [6] propuso el injerto perióstico como



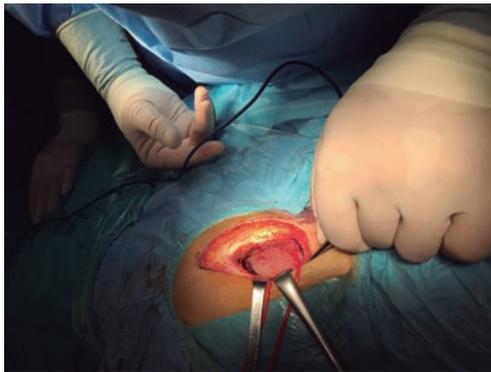
Figura 9. Aloinjerto tallado de tibia proximal.

una opción de tratamiento en 1995 y fue publicado por primera vez en una tesis doctoral por El Rossasy [7] en Egipto en 2001 y luego en un libro editado por Rozbruch en 2007 [7]. El método de injerto perióstico de Paley fue utilizado e informado por Michael Weber [9] de Alemania y Franz Grill de Austria [IPOS meeting 2006, Orlando, Florida]. Un estudio de dos centros que combina la experiencia con el injerto periosteal de Paley y Kocaoglu fue publicado en 2008 por Thabet et al [9].

#### Técnica:

Realizamos el abordaje sobre cresta ilíaca y desinsertamos de la misma los músculos oblicuos sin abrir el cartílago fisario de la cresta. A partir de ahí, separamos extraperiósticamente el músculo ilíaco de la tabla interna de una manera delicada hasta tener expuesto todo ese lecho perióstico. Se dibuja un cuadrado de 4 x 4 cm y se extrae la membrana perióstica con delicadeza separándola de la tabla interna. (Fig. 10).

Una vez extraída la membrana se identifica la cara interna (la que está adherida a la tabla) de la cara externa con el fin de poder

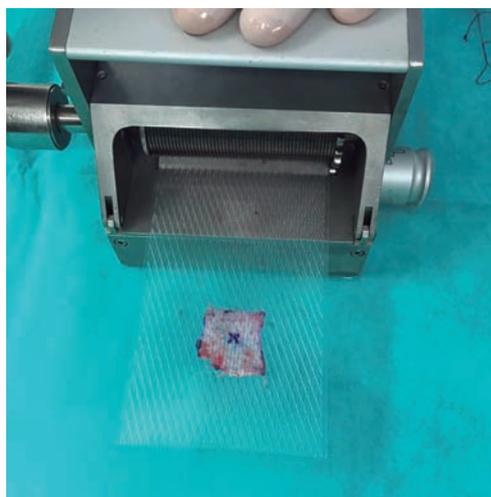


*Figura 10. Extracción del injerto perióstico de cresta iliaca.*

colocar adecuadamente posicionada dicha estructura en el lecho de la interfaz hueso autólogo-hueso alogénico.

La membrana se pasa ahora por el malla-dor de piel libre de cirugía plástica aumentado la superficie de dicha estructura por 2 o por 3 y así poder tener más capacidad de recubrimiento. *(Fig. 11).*

De la cresta iliaca se pueden sacar chips de esponjosa de una manera adecuada para complementar el relleno de autoinjerto. Una vez realizado dicho procedimiento, se cierran las heridas de manera habitual.



*Figura 11. Malla-dor con el injerto de periostio.*

En la unión hueso autólogo-hueso alogénico se coloca la membrana perióstica con la cara interna adherida en dicha zona para después colocar en empalizada el resto de injerto autólogo extraído. Se pueden dar unos puntos de sutura reabsorbible al tejido membranoso para que quede fijo en dicha zona.

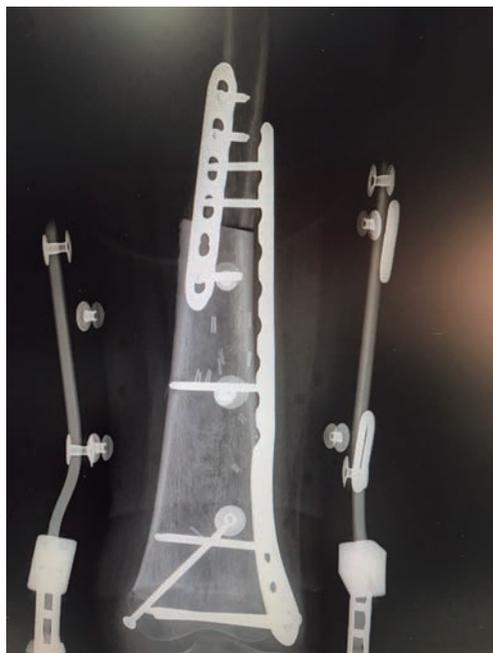
Este constructo de injerto autólogo de cresta iliaca más injerto de periostio ampliado en manta "térmica" de tabla interna iliaca ejerce una capacidad osteogénica muy adecuada desde los primeros momentos encontrándose actividad de osificación en las radiografías de las 4 semanas tras la cirugía y consolidación completa a las 8-12 semanas.

Estabilización del aloinjerto. Primero se coloca y se talla hasta que la congruencia sea lo más perfecta posible (es decir la mayor superficie ósea esté en contacto), y se realiza una estabilización comenzando por la epífisis, para lo cual se colocan dos agujas de kirschner desde la zona medial y lateral. Desde la lateral a través de la aguja de kirschner se coloca un tornillo canulado (4.5). Se coloca la placa en la zona lateral, y se asocia una segunda placa de osteosíntesis en la zona anterior proximal *(Fig. 12)*. De esta manera se



*Figura 12. Estabilización del aloinjerto con placa de osteosíntesis lateral y otra anterior.*

confiere mayor estabilidad al aloinjerto. En esta zona de interfase que es la que más dificultades puede conllevar para la consolidación es donde se asocia el autoinjerto de periostio mallado. *(Figs. 13a, b).*



*Figuras 13a, b. Colocación del autoinjerto de periostio mallado en la zona de interfase y control radiológico (anteroposterior).*

Se colocan dos redones de aspiración, uno en el plano óseo y otro en el plano muscular o bien uno solo si ha sido una cirugía con un buen control del sangrado. Se comprueba la flexión de la rodilla *(Fig. 14)* y estabilidad del montaje del aloinjerto intercalar y si es correcto se procede al cierre definitivo debe realizarse de la forma más precisa posible.



*Figura 14. Flexión de rodilla.*

## POSOPERATORIO

Los primeros dos o tres días los pacientes pasan el postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos, especialmente los de más corta edad. Los drenajes son retirados a las 48 horas (se dejan sin anudar con suturas para no tener que retirar el vendaje y la inmovilización). Salvo que la inmovilización esté manchada, se suele revisar la herida a los siete días. La inmovilización con la férula se mantiene aproximadamente dos semanas, aunque esto puede variar en función de las características del paciente. Dado que se considera que el montaje es estable puede iniciar movimientos de flexión. El inicio de la carga parcial se permite a partir del cuarto mes. Los controles radiológicos se realizan en el postoperatorio y al cuarto mes *(Figs. 15-16)* para decidir carga parcial con tutores externos. La carga completa va en función de



*Figuras 15-16. Control radiológico de una paciente con Osteosarcoma de fémur distal. Imagen prequirúrgica y postquirúrgica.*

los indicios de consolidación, siendo generalmente permitida a partir del sexto mes.

La consolidación completa, medida con la escala ISOLS [14] es generalmente a partir del doceavo mes. (Figs. 17-18).



*Figuras 17-18. Control radiológico a los 24 meses de una aloinjerto intercalar tras resección transepifisaria.*

## REFLEXIONES

El tema de la disimetría es una de las secuelas que de inicio hay que aceptar y explicar a los padres, que serán solucionadas más adelante mediante las epifisiodesis contralaterales y alargamientos de la extremidad. En algunos casos de niños adolescentes, se optó por realizar una estimación de crecimiento y dejar dos centímetros y medio el aloinjerto más largo; pero en niños pequeños no lo contemplamos. Se debe tener en cuidado cuando se deja una mayor longitud con las lesiones de nervios periféricos.

Es importante el sincronizar los equipos quirúrgicos para evitar largos tiempos de exposición y por tanto mayor riesgo de infección.

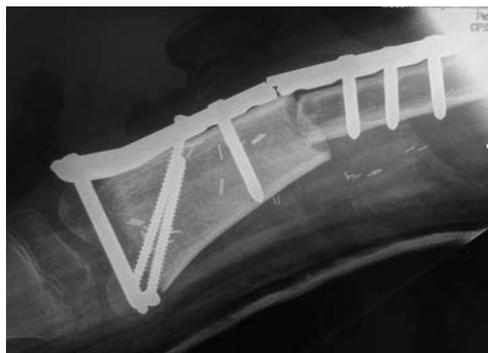
La estabilización es importante especialmente en la zona proximal, que es la zona de mayor riesgo. En esta zona existe el riesgo de no interpretar bien la radiología y tras indicar la carga completa, el tener una rotura del implante por pseudoartrosis. Hay que tener en cuenta que son pacientes sometidos a quimioterapia postoperatoria, lo cuál retrasa la consolidación ósea.

Asociar un autoinjerto de periostio mallado, creemos que es un gesto que añade más seguridad a la zona de interfase proximal.

La alternativa a esta cirugía sería el uso de aloinjertos osteoarticulares, la distracción fisaria previa a la resección tumoral, el uso de autoinjertos previamente radiados o congelados, el uso de aloinjerto enfundado en un peroné vascularizado o el uso de megaprótesis de crecimiento.

## Resolución de complicaciones

Dentro de las complicaciones está la rotura del material por pseudoartrosis (*Fig. 19*). En estos casos, lo indicado sería realizar una cirugía de corrección y aportar injerto al foco de pseudoartrosis. (*Figs. 20-21*).



*Figura 19.* Rotura del material de osteosíntesis por fatiga secundaria a pseudoartrosis de la interfase aloinjerto huésped.



*Figura 20.* Exposición del foco una vez extraída el material de osteosíntesis.



*Figura 21.* Aporte de autoinjerto de cresta iliaca, periostio mallado y aloinjerto triturado.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cañadell J., Forriol F., Cara JA. Removal of metaphyseal bone tumors with preservation of the epiphyseal. Pyseal distraction before excision. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76:127-132.
2. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, et al. Partial epiphyseal preservation and intercalary allograft reconstruction in high-grade metaphyseal osteosarcoma of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 84:1162-1166.
3. Ortiz-Cruz EJ, Gebhardt MC, Jennings LC, et al. The results of trimplantation of intercalary allografts after resection of tumors: long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg.* 1997;79A:97-106.
4. Cara JA, Laclériga A, Cañadell J. Intercalary bone allografts: 23 tumors cases followed for 3 years. *Acta Orthop Scand.* 1994;65: 42-46.
5. Codivilla A. On the cure of the congenital pseudoarthrosis of the tibia by means of periosteal transplanation. *J Bone Joint Surg Am.* 1906;s2-4:163-169.
6. El-Rosasy MA, Paley D, Herzenberg JE. Ilizarov techniques for the management of congenital pseudoarthrosis of the tibia [PhD Thesis]. Tanta, Egypt: Tanta University Press; 2001.
7. El-Rosasy MA, Paley D, Herzenberg JE. Congenital pseudoarthrosis of the tibia. In: Rozbruch SR, Ilizarov S, eds. *Limb Lengthening and Reconstruction Surgery.* New York: Informa Healthcare; 2007:485-493.
8. PUVACO. Sistema de osteotomía patentado por Dr.Puertas, Dr.Valcárcel y Sr.Conrado.
9. Weber M., Congenital pseudoarthrosis of the tibia redefined: congenital crural segmental dysplasia. In: Rozbruch SR, Ilizarov S, eds. *Limb Lengthening and Reconstruction Surgery.* New York: Informa Healthcare; 2007:495-509.
10. Thabet AM, Paley D, Kocaoglu M, Eralp L, Herzenberg JE, Ergin ON. Periosteal grafting for congenital pseudoarthrosis of the tibia: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:2981-94. Epub 2008 Oct 25.
11. Glasser D, Langlais F. The ISOLS radiological implants evaluation system. In: Langlais F, Tormeno B (eds). *Limb salvage: major reconstructions in oncologic and nontumoral conditions.* Berlin: Springer, 1991. Pp. 23-31.

# 14. Reconstrucción de defectos óseos tumorales con injertos vascularizados

**Ferran Torner Rubies**  
**Francisco Soldado Carrera**

## **Palabras Clave:**

Salvamento de extremidades.

Aloinjerto. Tumores óseos.

Peroné vascularizado.

Tumores óseos pediátricos.

Existen diferentes posibilidades quirúrgicas todas ellas válidas, para el tratamiento de los tumores óseos malignos como se ha descrito en otros capítulos, debiendo adoptar aquella técnica más adecuada a la localización tumoral y a la experiencia del equipo quirúrgico. Además de la localización, la edad del paciente y su grado de maduración esquelética deben ser considerados en la elección del tipo de cirugía oncológica a realizar.

Los tumores malignos óseos de localización diafisaria pueden frecuentemente ser resecados con una preservación segura de la fisis, evitando la problemática sobre la discrepancia de longitud de las extremidades. Si bien existen prótesis intercalares, este tipo de tumores son ideales para la reconstrucción biológica. Las diferentes técnicas posibles de reconstrucción son limitadas y varían en la literatura en función de la experiencia de cada centro. Los segmentos pequeños, pueden ser tratados con aloinjertos intercalares, transporte óseo, y según algunos autores con la técnica de membrana inducida o de Masquelet [1], sin embargo, en grandes defectos superiores a los 10cm podría ser preferible el tratamiento con autoinjertos vascularizados [2].

Diferentes autores han estudiado y revisado los resultados del tratamiento con aloinjertos para la reconstrucción de defectos óseos segmentarios. Enneking y Campanacci [3] describieron la respuesta de curación en la interfase entre el huésped y el aloinjerto. Para estos autores, si bien se observa presencia de hueso a nivel de la superficie ósea, esta presencia se limita a la zona de interface, obser-

vando una mínima revitalización del aloinjerto. Mankin y colaboradores [4] mostraron como estos injertos necróticos pueden presentar complicaciones como infección (11%), pseudoartrosis (17%) o fractura (19%).

En pacientes oncológicos, debemos tener presente que los requerimientos de quimioterapia intercurrente pueden incrementar la tasa de retardos de consolidación o pseudoartrosis por lo que en estos pacientes pueden beneficiarse de técnicas que favorezcan la consolidación ósea. Para Hornieck y cols [5], la tasa de fracasos de consolidación se incrementó hasta el 27% en pacientes que recibieron quimioterapia comparado con un 11% en pacientes que no la recibieron. Del mismo modo, la tasa de infección y fracturas fueron superiores en pacientes con déficit de consolidación comparados con aquellos pacientes con consolidación ósea.

Los autoinjertos óseos vascularizados, reducirían los índices de las complicaciones descritas en los aloinjertos óseos aislados, siendo el peroné vascularizado el autoinjerto vascularizado más utilizado. Entre los supuestos beneficios descritos con el uso del peroné vascularizado está la utilización de un hueso viable, reduciendo potencialmente la incidencia de infección e incrementando la tasa de consolidación (89% a 93%) [6,7,8].

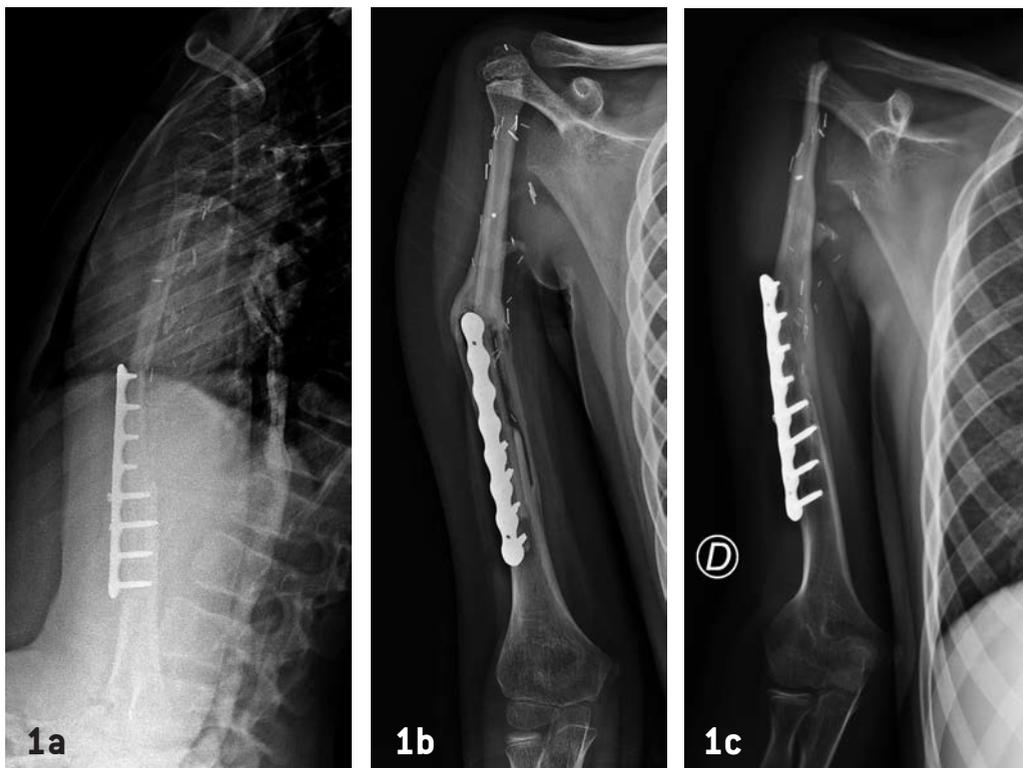
Con el paso del tiempo, el autoinjerto vascularizado tiende a hipertrofiarse aportando solidez estructural. El hueso vascularizado puede también fracturarse al igual que los aloinjertos, sin embargo, el hueso vascularizado está compuesto de estructuras vivas

que conservan la capacidad de reparación y remodelación con un mayor potencial de consolidación de las fracturas. (Figs. 1a, 1b y 1c).

En un esfuerzo para aumentar la solidez del sistema, reduciendo la tasa de fracturas del peroné vascularizado antes de su hipertrofia, el hueso vascularizado puede asociarse a un aloinjerto. Esta técnica quirúrgica y sus resultados fueron descritos por Capanna y colaboradores 2007 [9]. El injerto vascularizado puede colocarse adosado o insertado en el interior de un aloinjerto a modo de clavo endomedular. Una ventana tallada en el hueso permite el paso de los vasos sanguíneos sin compresión. Al conjunto aloinjerto-peroné vascularizado, puede asociarse un sistema de osteosíntesis con placas y tornillos para man-

tener las estructuras anatómicas en su lugar y facilitar la movilización precoz de la extremidad en espera de la consolidación ósea y la reparación del defecto anatómico generado por la resección (Figs. 2a y 2b).

Cuando el tumor maligno se sitúa a nivel metafísario, las reconstrucciones óseas tras la resección tumoral oncológica pueden también realizarse, debiendo para ello asegurarse que la epífisis esté libre de tumoración. En este punto, es de gran importancia el grado de maduración esquelética y la viabilidad de la fisis ósea, que podemos considerar como una barrera temporal a la progresión tumoral, aunque este punto es discutido por algunos autores. Para aumentar los márgenes de resección, algunos autores utilizan la distracción



**Figura 1a.** Fractura sobre trasplante de peroné vascularizado empleado en la reconstrucción post-resección de un sarcoma de húmero proximal.

**Figuras 1b y 1c.** Consolidación de la fractura peroneal, mostrando la remodelación del callo óseo y la viabilidad del autoinjerto vascularizado.



*Figura 2a.* Aloinjerto de tibia procedente del banco de tejidos, tallado para alojar el peroné vascularizado.



*Figura 2b.* compuesto aloinjerto-peroné. Obsérvese la salida del pedículo vascular a través del canal realizado en la cortical ósea de aloinjerto de banco tallado para alojar el peroné vascularizado.

fisaria descrita por Cañadell y colaboradores [10]. En la actualidad la mayoría de cirujanos oncológicos prefieren en esta situación, y utilizando los mismos criterios quirúrgicos de fisis libre de afectación tumoral, realizar una osteotomía transepifisaria. La osteotomía transepifisaria evita el uso de la fijación externa en pacientes en tratamiento quimioterápico. Ambas técnicas quirúrgicas permiten conservar la superficie articular. La resección de la fisis conlleva la aparición de una futura disimetría que depende del potencial de crecimiento remanente a dicho nivel, es decir, que variará en función de la localización de la fisis ósea sacrificada y de la maduración esquelética del paciente. En numerosas ocasiones, el hueso epifisario residual es mínimo, lo que dificulta enormemente la reconstrucción y estabilización con material de osteosíntesis. Las nuevas técnicas de imagen son de gran importancia y ayuda en la planificación de la resección transepifisaria. Las actuales reconstrucciones "3D" pueden ser útiles en la elección del aloinjerto y del material de osteosíntesis más adecuados a cada tipo de reconstrucción. Aunque la resección epifisaria puede presentar complicaciones y dificultades técnicas, excelentes resultados funcionales a largo plazo se han descrito con esta técnica [11]. (Figs. 3a, 3b, 3c y 4).

Hemos visto en apartados anteriores, las ventajas del trasplante de injertos óseos vascularizados versus no vascularizados en la reconstrucción de defectos óseos intercalares de gran tamaño. La vascularización aporta capacidad de reparación de fracturas y remodelación e hipertrofia ósea en respuesta a las cargas mecánicas a que son sometidos los trasplantes. Estos hechos se producen incluso en situaciones biológicamente desfavorables como zonas de infección o irradiadas.

Cuando el tumor se sitúa a nivel epifisario en los niños, la posibilidad de transferir no solamente el segmento diafisario, sino también la epífisis, conservando la fisis ósea de



*Figura 3a. Radiografía de un osteosarcoma de Femur distal.*



*Figura 3b. Radiografía postoperatoria. Reconstrucción tras resección tumoral mediante osteotomía transepifisaria y aloinjerto óseo asociado a peroné vascularizado.*



*Figura 3c. Radiografía postoperatoria mostrando la consolidación ósea del injerto trasplantado.*



**Figura 4.** Radiografía telemétrica mostrando la consolidación del aloinjerto y la disimetría final secundaria al sacrificio de la fisis femoral distal izquierda durante la resección tumoral. Puede observarse la ausencia de peroné en la extremidad inferior derecha [zona donante] y la epifisiodesis femoral distal derecha para intentar reducir la disimetría resultante al final del crecimiento.

un autoinjerto de peroné vascularizado, abre las puertas a nuevas posibilidades de reconstrucción de defectos osteoarticulares. Esta técnica es conocida como Trasplante epifisario vascularizado de peroné [12].

La transferencia de la epífisis proximal del peroné con su pedículo vascularizado tiene un doble objetivo:

a. obtener una neo articulación para reemplazar el segmento óseo reseñado, buscando la remodelación de la cabeza peroneal en forma similar al hueso original (cabeza femoral, cabera humeral o epífisis radial distal).

b. mantener las posibilidades de crecimiento longitudinal de la fisis proximal de peroné con el objetivo de obtener un trasplante que conserve su capacidad de crecimiento y reducir de esta forma la disimetría final de las extremidades.

Diferentes estudios sobre las posibilidades de trasplantar la epífisis se han realizado a lo largo del siglo XX, sin embargo es a partir de los años 1980 cuando se inician los primeros intentos de aplicación clínica. Tres zonas anatómicas dadoras posibles han sido descritas en la literatura, la porción distal de la escápula, la cresta ilíaca y la el extremo proximal del peroné [13]. El estímulo de crecimiento se halla relacionado con las fuerzas aplicadas sobre las apófisis, siendo parte importante la tracción ejercida por los músculos que se insertan en la zona, datos que deben ser considerados para obtener el deseado éxito en la reconstrucción. A diferencia del peroné, por su morfología, la cresta ilíaca y la escápula no poseen en la mayoría de casos la forma anatómica deseada para la reconstrucción de defectos óseos, haciendo así del peroné el hueso preferido para la reconstrucción de huesos largos tubulares.

Además del estímulo mecánico, el éxito del trasplante parece depender también de la satisfactoria restauración de la vascularización epifisaria a través de anastomosis microquirúrgicas. Si el aporte sanguíneo a la fisis

trasplantada es insuficiente se producirá un cierre fisario prematuro eliminando el potencial de crecimiento fisario.

La vascularización del peroné y de su epífisis ha sido estudiada y descrita en la literatura por diferentes autores [14,15,16] abriendo la puerta nuevas posibilidades de reconstrucción de los defectos epifisarios en los niños.

El empleo de la epifisis proximal del peroné como autoinjerto vascularizado, ha sido utilizado para la reconstrucción de defectos osteoarticulares a nivel de fémur proximal, húmero proximal y radio distal con diferentes resultados. Innocenti y cols describen una serie de 27 pacientes con sarcomas óseos tratados entre 1992 y 2004 con esta técnica [12]. Con la utilización de esta técnica se han descrito éxitos y fracasos siendo la casuística y seguimiento aún insuficiente a nuestro parecer para poder realizar una valoración satisfactoria. *(Figs. 5a, 5b y 5c).*

El peroné con o sin su epífisis, parece ser, el hueso más adecuado en la mayoría de los casos para realizar autoinjertos óseos vascularizados. Se considera generalmente al peroné como un hueso prescindible lo convierte en un potencial donante. Sin embargo, debemos recordar que la exéresis peroneal no está

exenta de complicaciones. Entre las complicaciones del sitio donante podemos hallar disfunción del nervio peroneal o déficit funcional de los dedos del pie como contractura del flexor hallucis longus. Del mismo modo, la longitud residual del fragmento peroneal distal puede originar una inestabilidad articular del



*Figuras 5a y 5b. Radiografía de un Sarcoma de Ewing de fémur proximal izquierdo y reconstrucción tras la resección tumoral con un aloinjerto asociado a un trasplante epifisario de peroné vascularizado.*



**Figura 5c.** Imagen de la hipertrofia y remodelación de la cabeza peroneal para adaptarse a la cavidad cotiloidea simulando la cabeza femoral que se ha producido con el paso del tiempo.

tobillo y una desaxación en valgo. Par evitar la afectación articular es frecuente realizar fijación entre la tibia y el fragmento de perone residual [sinostosis] (17) (Fig. 4).

## BIBLIOGRAFÍA

- Masquelet A, Begue T. The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects. *Orthop Clin Am.* 2010; 41: 27-37.
- Levin AS, Arkaer A, Morris CD. Reconstruction Following Tumor Resections in Skeletally Immature Patients. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017 Mar;25(3):204-213. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00619.
- Enneking WF, Campanacci DA: Retrieved human allografts: A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(7):971-986.
- Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Tomford WW: Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1996;324:86-97.
- Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, et al: Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop Relat Res* 2001;382:87-98.
- Chen CM, Disa JJ, Lee HY, et al: Reconstruction of extremity long bonedefects after sarcoma resection with vascularized fibula flaps: A 10-year review. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(3):915-924, discussion 925-926.
- Zaretski A, Amir A, Meller I, et al: Free fibula long bone reconstruction in orthopedic oncology: A surgical algorithm for reconstructive options. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(7):1989-2000.
- Hariri A, Mascard E, Atlan F, et al: Free vascularised fibular graft for reconstruction of defects of the lower limb after resection of tumour. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(11):1574-1579.
- Capanna R, Campanacci DA, Belot N, et al: A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: The association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthop Clin North Am* 2007; 38(1):51-60.
- Cañadell J, Forriol F, Cara JA: Removal of metaphyseal bone tumours with preservation of the epiphysis: Physeal distraction before excision. *J Bone Joint. Surg Br* 1994;76(1):127-132.
- Aponte-Tinao L, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL: Survival, recurrence, and function after epiphyseal preservation and allograft reconstruction in osteosarcoma of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(5):1789-1796.
- Innocenti M, Delcroix L, Romano GF, Capanna R. Vascularized epiphyseal transplant. *Orthop Clin North Am.* 2007 Jan; 38(1):95-101.
- Wood MB, Gilbert A, editors. *Microvascular bone reconstruction.* London: Martin Dunitz; 1997. p.85-9.
- Bonnel F, Lesire M, Gomis R, et al. Arterial vascularization of the fibula microsurgical transplant techniques. *Anat Clin* 1981; 3:13-23.
- Restrepo J, Katz D, Gilbert A. Arterial vascularization of the proximal epiphysis and

the diaphysis of the fibula. *International Journal of Microsurgery* 1980;2:48–51.

16. Taylor GI, Wilson KR, Rees MD, et al. The anterior tibial vessels and their role in epiphyseal and diaphyseal transfer of the fibula: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1988;41: 451–69.
17. Soldado F, Diaz-Gallardo P, Sena-Cabo L, Torner F, Bergua-Domingo J, Mascarenhas VV, Knorr J. Vascularized fibular grafts extended with vascularized periosteum in children. *Microsurgery*. 2017 Jul; 37{5}: 410-415. doi: 10.1002/micr.30063. Epub 2016 Apr 26.

# 15. Reconstrucción de extremidades con prótesis tumorales en niños y adolescentes

203

*Juan Carlos Abril Martín*  
*Carlos Miranda Gorozarri*  
*Margarita Montero Díaz*

La reconstrucción de una extremidad tras una resección tumoral siempre es un reto para el cirujano ortopédico, siendo en el caso del esqueleto inmaduro aún más complejo. El potencial de crecimiento no debería mermarse tras la resección, y por ello la necesidad de respetar la fisis en el momento de la resección tumoral.

Aunque las opciones de tratamiento para la reconstrucción de una extremidad son muy variadas las dos más empleadas son la reconstrucción con aloinjerto y la reconstrucción con una prótesis.

La utilización de **aloinjertos** en el paciente pediátrico presenta la ventaja de preservar el stock óseo para el futuro, y además permite una inserción biológica de las partes blandas. Sin embargo presenta importantes complicaciones tal como se ha publicado, como son las infecciones del injerto, las fracturas, la ausencia de consolidación y presencia de pseudoartrosis en alguno de los dos focos del injerto estructural<sup>1</sup>. Tiene además el hándicap de precisar cierto grado de inmovilidad postoperatoria hasta el inicio de la consolidación, cuestión no recomendable en pacientes inmunodeprimidos y encamados que requieren de movilidad activa desde el inicio.

Existe la posibilidad de combinar una prótesis con un aloinjerto, los llamados **compuestos aloinjertos-prótesis**. Este tipo de compuestos se han empleado fundamentalmente tras la resección de tumores alrededor de la rodilla y en el extremo proximal del húmero. En principio presentan varias ventajas teóricas como son la recuperación de cierta masa ósea, la posibilidad de reinserción tendinosa y la modularidad de las prótesis sin

**Palabras Clave:** tumores óseos malignos, niños, adolescentes, prótesis, reconstrucción.

que exista la posibilidad de colapso articular como sucede cuando se emplean injertos aislados. Por el contrario los detractores de estas combinaciones defienden que también las posibles complicaciones aumentan al sumar las complicaciones de una prótesis a las posibles complicaciones de un aloinjerto.

Las **prótesis en niños** van ganando terreno en el campo de la cirugía oncológica. Los avances en sustitución protésica, nuevos materiales así como la mejora en las técnicas quirúrgicas han mejorado la tasa de éxito de esta opción de tratamiento.

## TIPOS DE PROTESIS TUMORALES EN NIÑOS

El inicio del uso de prótesis tumorales data de los años 70, a principios de esta década, Francis y Marcove anunciaron la primera reconstrucción protésica en un fémur tras la resección de un osteosarcoma<sup>2</sup>.

Desde entonces la utilización de prótesis en patología oncológica ha evolucionado mucho, lo que ha permitido ampliar sus indicaciones a la edad infantil.

Existen fundamentalmente tres opciones a la hora de elegir una prótesis tras una resección tumoral en un esqueleto con fisis abiertas:

- Prótesis modulares
- Prótesis a medida
- Prótesis de crecimiento

La **edad** es un factor determinante a la hora de elegir la colocación de una prótesis, así como el tipo de prótesis a utilizar. La resección de la fisis obliga a valorar la pérdida futura de crecimiento. En niños mayores de **10-12 años** se puede optar bien por una prótesis tumoral a medida o bien una modular,

dado que la discrepancia de longitud puede controlarse mediante epifisiodesis contralateral. En casos de niños de **entre 6 y 12 años** que requieran resección de la fisis, la indicación más correcta será una prótesis de crecimiento que pueda paliar al menos en parte la pérdida de crecimiento. En **niños menores de 6 años** la opción de una prótesis es muy controvertida, debiendo de valorar otras opciones de tratamiento como son la amputación, o el reemplazo mediante un autoinjerto de peroné vascularizado.

El principal inconveniente de la utilización de cualquiera de estas prótesis en un niño es su viabilidad a medio y largo plazo. Se ha observado que inevitablemente en estas prótesis se acaba produciendo un aflojamiento mecánico. La tasa de fracaso de las primeras prótesis usadas en patología oncológica en pacientes menores de 20 años, varió entre 5% y 40% a los 10 años<sup>3</sup>, lo que supone un incremento cinco veces superior a la tasa de fracaso para un reemplazo de rodilla en población adulta<sup>4</sup>. Esta diferencia se imputa a la mayor duración que tendrá la demanda funcional de la prótesis implantada a un paciente joven, comparada a un adulto o un anciano. El desarrollo de nuevas técnicas de fijación sin cemento y la utilización de hidroxapatita ha mejorado la supervivencia de estas prótesis<sup>5</sup>.

La fijación cementada ofrece estabilidad inmediata, lo que permite una movilización precoz y con ello una disminución de la rigidez postoperatoria, pero puede llevar a problemas de aflojamiento aséptico a medio o largo plazo, agravado por la concurrencia de la enfermedad de las partículas. En este sentido el uso de collares de hidroxapatita en la unión hueso-prótesis, que favorece el crecimiento óseo alrededor de la prótesis, ayuda a disminuir la tasa de aflojamiento.

En el otro extremo están las prótesis no cementadas. En este caso los problemas consisten en, dificultades técnicas para conseguir un fit y un fill óptimos, mayor tiempo para

la fijación segura, dolor residual, resorción ósea incrementada, aunque a pesar de ello pero parecen tener una mayor supervivencia a largo plazo.

Además del aflojamiento a medio y largo plazo, la otra complicación más temida es la infección protésica, que en el caso de los pacientes oncológicos es mayor dada la situación de inmunodepresión, la complejidad y duración de las cirugías. La tasa de infección es aproximadamente del 6-10%, considerablemente superior al 1% que se da las prótesis convencionales<sup>6</sup>. Sin embargo desde hace sólo unos pocos años se ha comenzado a recubrir los implantes con plata, debido a estudios que proponen que los iones de plata en el recubrimiento protésico disminuyen notablemente el índice de infecciones.

## PROTESIS DE CRECIMIENTO

La principal indicación de este tipo de prótesis es la necesidad de resección fisaria en niños menores de 12 años. Son casos donde la discrepancia de longitud de los miembros inferiores se prevé vaya a ser mayor de 3 cm, o en caso de los miembros superiores mayor de 6 cm.

Estas prótesis de crecimiento pueden dividirse en dos grandes grupos:

- Invasivas, requiere una intervención quirúrgica para realizar el alargamiento.
- No invasiva, en las que el alargamiento no necesita de una cirugía para poder llevarse a cabo. El movimiento se produce por campos externos electromagnéticos.

Las prótesis de crecimiento están disponibles desde hace más de 25 años; inicialmente debían alargarse mediante complejos procedimientos quirúrgicos que reemplazaba parte de la prótesis por una pieza nueva más larga<sup>7</sup>.

Como cabe suponer, estos alargamientos requerían de varias intervenciones y por ello de un mayor índice de complicaciones<sup>8</sup>. En la actualidad nada de ello se hace y tenemos en el mercado prótesis con mecanismos de alar-

gamiento mínimamente invasivos, que sólo requieren una pequeña incisión y la utilización de una llave Allen para poder alargar el implante, o bien, prótesis de alargamiento no invasivo. Este tipo de prótesis expansiva no invasiva se utiliza desde el año 2002. El pequeño motor ubicado dentro de la prótesis contiene un imán que puede ser activado por una fuente de alimentación externa (por ejemplo, un campo electromagnético). Esto hace que el imán gire, y el motor funciona como un sistema de engranaje que alarga la prótesis. La tasa de alargamiento es directamente proporcional al tiempo que se aplica la fuente de alimentación.

La principal ventaja es que no requiere ningún tipo de actuación quirúrgica, y por ello evita posibles infecciones. Entre las desventajas está el alto coste y la necesidad de mayores resecciones diafisarias que permitan la colocación del sistema motorizado.

La longitud de alargamiento a conseguir puede variar de 3 a un máximo de 6 cm. Cuanto mayor sea el alargamiento mayor deberá ser la resección ósea pues el eje protésico precisa de longitudes suficientes para quedar estable aun con la máxima abertura. La resección mínima requerida para su colocación es de 14 cm<sup>9</sup>. De cualquier forma, la capacidad de alargar la extremidad de un niño sin tener que someterse a una operación es una ventaja muy importante por muchos motivos. *(Tabla I)*.

Existen otros tipos de prótesis de crecimiento no invasivas, aunque son menos utilizadas,

como por ejemplo el sistema Phenix (Phenix Medical, París, Francia) que es un sistema no invasivo que se basa en un muelle colocado dentro de la prótesis y a su vez dentro de una capa de cera. Cuando se aplica una fuente de calor a la prótesis, la cera se derrite y el muelle se extiende. Cuando se retira la fuente de alimentación, la cera se solidifica y el resorte se fija en su nueva posición<sup>10</sup>.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo tipo de prótesis expansibles, son las "prótesis bioexpansibles" (BioXpand growing prosthesis). Estos nuevos modelos combinan un clavo intramedular telescópico y una prótesis. Mediante un clavo intramedular expansible que está encerrojado al hueso y a su vez conectado a la prótesis, se realiza una osteotomía y con campo eléctrico externo se va alargando el clavo. Todavía la experiencia de uso de estas nuevas prótesis es escasa y no se conocen bien los resultados a largo plazo aunque en principio presentan la ventaja de aumentar el stock óseo futuro<sup>11</sup>.

## PROTESIS MODULARES

Las prótesis tumorales modulares son cada vez más utilizadas como alternativa a las prótesis a medida tumorales. Presentan la ventaja de la disponibilidad inmediata al presentar tamaños estándar variados y por ello mayor flexibilidad intraoperatoria del montaje una vez alcanzado los márgenes requeridos que permite al cirujano centrarse en la resección más adecuada en cada momento al no

**Tabla I.** Ventajas y desventajas de las prótesis de crecimiento

	<b>Prótesis mínimamente invasiva</b>	<b>Prótesis no invasiva</b>
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precio</li> <li>• Seguimiento con RM posible</li> <li>• Puede usarse sin cementar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No necesita cirugías "extras"</li> <li>• Menor riesgo infección</li> <li>• Alargamiento no doloroso</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere una cirugía para alargar</li> <li>• Aumenta la posibilidad de infección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caras</li> <li>• Incompatibles con la RM</li> </ul>

estar obligado a una resección preplanificada y rígida. Por el contrario, una prótesis a medida requiere habitualmente de 4 a 6 semanas para su fabricación.

El primer modelo que se utilizó fue en 1988. Se trataba de sistema MSRS (Modular Segmental Replacement System) que actualmente está disponible como sistema GMRS (Global Modular Replacement System). Otro de los sistemas más utilizado es el sistema MUTARS (Modular Universal Tumor And Revision System). Ambos son sistemas que aportan una gran versatilidad a la hora de reconstruir grandes defectos óseos.

Un tipo especial de implante modular es la prótesis intercalar modular. Se trata de una prótesis diafisaria modular que se puede usar en resecciones de húmero, fémur y tibia como alternativa al aloinjerto. La principal limitación es la cantidad de hueso necesario que debe mantenerse tanto a nivel distal como proximal para poder tener una buena estabilidad en ambos segmentos. Esto ha ido mejorando con los nuevos diseños en los que se se pueden fijar los vástagos con tornillos.

### PRESERVACIÓN FISARIA

Un tema importante a tener en cuenta en los niños es la presencia de fisis<sup>12</sup>. Y no solo en el hueso afecto sino también en el hueso adyacente unido por la articulación a resecar, por ejemplo la fisis tibial en caso de un tumor en el fémur distal. En estos casos existen dos posibilidades para intentar preservarla:

1. Se puede colocar una prótesis "en copa": son modelos hechos a medida, que pueden ser de crecimiento y que mantienen la parte articular del hueso afectado, anclándose a ella mediante tornillos. Esto supone que el lado opuesto de articulación se mantiene íntegro manteniendo el crecimiento de ese segmento óseo (Fig. 1).

2. Por otro lado, están las prótesis con "componente deslizante" que es un componente liso no cementado que se coloca a tra-



*Figura 1. Osteosarcoma resecado de la parte distal del fémur mediante osteotomía siguiendo la fisis "fisiotomía". Reconstrucción mediante prótesis en copa con sistema elongador electromagnético. Véase el crecimiento producido en su zona media donde el eje central se ha abierto 13 milímetros.*

vés de un canal central en la fisis conservada. En estos casos a pesar de estar la fisis atravesada por un vástago, se ha demostrado que la inserción del componente deslizante solo afecta a un 13% de la placa de crecimiento y

aunque crecen a un ritmo más lento, llegan a alcanzar aproximadamente el 80% del crecimiento normal en la tibia proximal y aproximadamente el 60% del crecimiento normal en el fémur distal en comparación con la extremidad contralateral<sup>13</sup>. (Fig. 2).

### COMPLICACIONES DE LAS PRÓTESIS TUMORALES EN NIÑOS

Las principales complicaciones de todas estas prótesis son la infección, el aflojamiento séptico o aséptico, la rigidez, la subluxación en el hombro o la cadera, el fallo del mecanismo de alargamiento y fractura periprotésica.

La **infección** es la complicación más grave. La infección en niños es más alta debido a los múltiples procedimientos de alargamiento, aunque esto ha disminuido con el uso de las prótesis con mecanismos de alargamiento no invasivos. El tratamiento de una infección protésica aguda es el desbridamiento quirúrgico, recambio de piezas móviles y antibioterapia intravenosa según antibiograma. Esto puede suponer la resolución de la infección en hasta un 30% de los casos. La infección crónica generalmente requiere una revisión en dos tiempos con una tasa de éxito del 70%, a pesar de lo cual algunos de estos casos acaban requiriendo una amputación<sup>14</sup>. Actualmente se aplica recubrimiento de iones de plata que actúan liberando lentamente estos iones como mediadores antisépticos.

El **aflojamiento aséptico** de la prótesis solía considerarse prácticamente inevitable, pero se ha reducido drásticamente con la introducción del collar de hidroxapatita. La unión hueso-prótesis se favorece y el collar se integra dentro de la nueva cortical formada alrededor del vástago.

El **fallo del mecanismo de alargamiento** es poco frecuente pero en caso de ocurrir requiere una cirugía de revisión para cambiar el mecanismo defectuoso. El fallo puede residir bien en el componente electromagnético o bien por fusión fría del componente axial.



*Figura 2. Osteosarcoma de fémur distal que afectaba a metáfisis y epífisis. Se realizó resección del extremo distal del fémur. Reconstrucción mediante prótesis total de rodilla con componente deslizante tibial. Vease su colocación tibial central, no cementada y lisa, que permitirá el crecimiento tibial por deslizamiento. La discrepancia de longitud fue controlada por epifisiodesis femoral distal izquierda, dada la edad avanzada de la paciente, 14 años.*

La **rigidez** es un problema frecuente, especialmente en prótesis alrededor de la rodilla en niños pequeños. Es muy importante contar con un buen equipo de rehabilitación e iniciar de manera precoz la movilización articular.

La **subluxación** de la cabeza femoral en niños con prótesis de fémur proximal es un problema común en menores de 12 años. Para evitarlo se intenta mantener la longitud femoral en el lado afectado y realizar osteotomías pélvicas para mejorar la cobertura del acetábulo<sup>15</sup>.

La **fractura periprotésica** asociada a aflojamiento se puede tratar revisando la prótesis e insertando un vástago más largo. Sin embargo, si la prótesis no está aflojada, la fractura se tratará de la manera convencional teniendo en cuenta el stock óseo remanente.

Además de estas complicaciones en el caso de las prótesis modulares existe la posibilidad de un fallo en la unión de los diferentes componentes.

## **PECULIARIDADES DE LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES ANATOMICAS**

De manera global la rodilla es la articulación más frecuentemente reconstruida mediante prótesis utilizándose en la actualidad bisagras rotatorias que disminuyen el estrés en el lugar de fijación.

Las resecciones del **fémur distal** representan el 50-60% de las cirugías reconstructivas. La utilización de prótesis de crecimiento es habitual en estas resecciones cuando el niño es menor de 8-10 años. La resección del fémur distal puede ser realizada según tres procedimientos:

**1. Resección completa del extremo distal.** En estos casos sacrificaremos la fisis distal por lo que deberemos colocar una prótesis de crecimiento. Como regla nemotécnica podemos considerar que la fisis distal del fémur aporta 9 mm de crecimiento al año en niños mayores de 10 años. Uno de los inconvenientes de colocar crecimiento es que

requiere amplias resecciones diafisarias pues el sistema motorizado requiere no menos de 15 cm de longitud. Además se recomienda cementar el vástago femoral. Todo ello supone una enorme pérdida de stock óseo de cara a sopesar futuros recambios.

El componente tibial lo colocaremos con vástago deslizante, largo, liso y no cementado. Ello permite que la fisis residual crezca y deslice la epífisis junto a la prótesis. Durante la colocación debe tenerse cuidado de no lesionar la fisis mas allá del diámetro del vástago y realizar su introducción a través del centro anatómico fisario. El platillo tibial va cementado sobre la epífisis tibial proximal tras haber resecado una lámina de cartílago articular tibial a través del hueso subcondral. Este corte debe ser realizado cuidadosamente con guías de corte, pues su orientación es fundamental para la colocación final correcta. Se respeta completamente la fisis de la tuberosidad tibial anterior que necesita crecer para mantener en su posición el aparato extensor. (Fig. 3).

**2. Resección femoral distal respetando los cóndilos.** En este caso existen a su vez tres supuestos:

**a. Resección transepifisaria o Epifisiotomía:** el corte distal se realiza distal a la fisis, a través de la masa condilar. En este supuesto se precisa un mínimo residual de masa ósea condilar de 15 mm para poder anclar en ese punto la prótesis. En estos casos implantaremos una prótesis en forma de copa para situar la masa condilar dentro de esa copa. La superficie protésica lleva recubrimiento de hidroxiapatita que facilita el anclaje a largo plazo. Para la estabilidad inmediata precisa de 4 tornillos sujetos a la esponjosa condilar. La estabilidad lateral ligamentosa queda respetada al estar anclada ligeramente distal a la Epifisiotomía.

Estas prótesis en copa ancladas a la epífisis requieren sistema de alargamiento si el paciente es menor de 12 años en niños y 10 en



**Figura 3.** Osteosarcoma en niño de 6 años en el femur distal izquierdo. Resección subtotal de femur. Reconstrucción mediante prótesis de crecimiento con sistema de elongación y estabilizado al cuello cefálico. Asocia un componente tibial proximal con vástago de deslizamiento pasivo.

niñas pues la discrepancia en estos supuestos será mayor de 3 cm. El vástago femoral irá siempre cementado y normalmente aportan un collar proximal de hidroxiapatita que ayuda a fijar la prótesis a la diáfisis residual.

**b. Resección transfisaria o fisiotomía:** la osteotomía se realiza de forma guiada a través de la fisis mediante escoplo ancho y recto. Respeta la masa ósea condilar y por ello

el anclaje está más sujeto. El tamaño condilar en la proyección radiológica anteroposterior suele ser mayor de 2 cm, lo que favorece el anclaje de la copa. El resto de las consideraciones anatómicas son similares al caso de la resección transepifisaria. Este supuesto sería el más frecuentemente encontrado en la práctica clínica dado que la fisis se comporta como una barrera temporal al crecimiento tumoral. *[Fig. 1].*

**c. Resección transmetafisaria:** Cuando el tumor respeta la metafisis distal en al menos 2 cm proximal a la fisis. En este supuesto, podemos realizar una resección transmetafisaria. Es el caso más favorable para el niño y el cirujano. La prótesis en copa irá anclada a esos 2 cms de metafisis sana. La fisis es respetada y por ello no precisamos de sistema de crecimiento. La resección proximal será más económica y el stock óseo será mayor. Son resecciones que no suelen exceder de 6 a 8 cm, dependiendo del tamaño tumoral.

La **resección del fémur proximal** sigue siendo aún un hándicap no resuelto<sup>16</sup>. Es claro que el reemplazo protésico total es factible en adolescentes que han llegado al desarrollo casi completo del cotilo. Pero no ocurre igual en niños menores de 10 años, donde el cotilo presenta aun el cartílago trirradiado abierto, el tamaño no ha alcanzado su máximo exponente y donde el fémur tampoco se ha desarrollado en toda su morfología. Se han publicado diferentes técnicas como el reemplazo aislado del extremo proximal del fémur mediante prótesis parciales bipolares. Desde el punto de vista de los aloinjertos se ha descrito clásicamente el reemplazo mediante un aloinjerto osteoarticular, pero esta técnica ha mostrado malos resultados. Un novedoso montaje es la colocación del peroné vascularizado, donde la cabeza se introduce en el cotilo con el fin de que se remodele y forme una pseudocabeza femoral. Esta técnica está aún en desarrollo por las complicaciones tan frecuentes que presenta el injerto, como son las refracturas o su reabsorción.

En la **tibia proximal** los resultados tras la reconstrucción con prótesis son universalmente peores que en fémur distal. Una de las principales razones de estos malos resultados es la localización subcutánea de la tibia y la dificultad para una buena cobertura. Por este motivo prácticamente de manera universal se utiliza un colgajo muscular de cobertura, habitualmente de gastrocnemio. También es fundamental tras la utilización de una prótesis a este nivel el correcto reanclaje del tendón rotuliano a la prótesis, lo cual no siempre es fácil.

En este nivel anatómico solo existen dos posibilidades de resección, según se pueda salvar o no la epífisis tibial.

**1. Epífisis no afectada y salvable:** en este caso la articulación de la rodilla no ha de sacrificarse y el segmento tibial reseñado será intercalar con meseta tibial indemne. La epífisis tibial infantil tiene una altura de alrededor de 1 cm con escaso stock óseo, y además soporta los anclajes de los ligamentos laterales, Todo ello hace que la resección transepifisaria y la colocación de cualquiera prótesis del mercado no pueda estabilizarse. Por ello en este supuesto existen dos posibilidades: la resección transfisaria y la transmetafisaria.

**a. Resección transfisaria:** La resección a través de un desprendimiento fisario provocado con un escoplo ancho y recto, respeta la epífisis ósea completa. A partir de los 10 años de edad podemos encontrarnos con epífisis mayores de 1 cm que sería lo mínimo indispensable para poder anclar la copa protésica. La superficie está recubierta por hidroxiapatita y se sujeta con cuatro tornillos que lo estabilizan de forma inmediata hasta que la hidroxiapatita se incorpora al hueso. Este tipo de reconstrucción precisa del anclaje del tendón rotuliano a la prótesis mediante una pastilla ósea. Para ello la prótesis lleva en su superficie anterior, una zona de anclaje con hidroxiapatita. Los ligamentos laterales son respetados dado que se anclan en la epífisis. El

vástago debe ir cementado para dar estabilidad.

El sistema de crecimiento se recomienda en caso de niños menores de 12 años y niñas menores de 10 años, siempre valorando el crecimiento residual de la tibia. Como regla nemotécnica podemos considerar que la fisis proximal de la tibia aporta 6 milímetros de crecimiento al año en niños mayores de 10 años.

**b. Resección transmetafisaria tibial** tiene el inconveniente del anclaje del aparato extensor de la rodilla. Cualquier prótesis de sustitución deberá tener presente la necesidad de un sistema de reanclaje ligamentoso u óseo. La mayor parte de los sistemas del mercado aportan una base sólida de hidroxiapatita que permite la incorporación de una pastilla ósea de tuberosidad anterior que lleva incorporado el ligamento rotuliano. La copa transmetafisaria no precisa de sistema de alargamiento dado que respeta la fisis. El vástago tibial se recomienda sea cementado. En esta localización, donde la prótesis está cubierta casi exclusivamente por tejido subcutáneo, se requiere invariablemente la realización de un colgajo muscular. *(Fig. 4).*

**2. Epífisis afectada por el tumor:** en este supuesto deberemos sacrificar la articulación de la rodilla. Podemos realizar dos montajes:

**a. Prótesis total de rodilla** en niños próximos al cierre de las fisis. Se debe valorar la Epifisiodesis contralateral de fémur y tibia que evite la discrepancia de longitud. Podemos elegir un vástago femoral de deslizamiento, liso y sin cementar que permite el crecimiento pasivo.

**b. Prótesis parcial de tibia.** Se puede colocar una prótesis parcial de meseta y metafisis tibial. La interfase será cartílago hialinopolietileno. La prótesis tiene su porción articular de polietileno que lesionará mas lentamente el cartílago que el metal. Al no precisar protetizar los cóndilos se respeta el crecimiento femoral. Los anclajes meniscales y capsulares retensados son suturados a los



*Figura 4. Osteosarcoma metafísodifisario de tibia proximal izquierda. Resección transmetafisaria. Reconstrucción con prótesis en copa anclada a metafisis. No fue necesario prótesis de crecimiento por haber sido posible respetar la fisis.*

orificios protésicos preparados para ello de forma circunferencial. Le dan suficiente estabilidad como para permitir la marcha del niño sin problemas. La experiencia de los autores muestra que la articulación está al menos 5

años funcionando correctamente sin dolor ni inestabilidad. (Fig. 5).



*Figura 5. Sarcoma pleomórfico de tibia proximal en niña de 13 años. La reconstrucción consistió en una prótesis parcial de rodilla sustituyendo los platillos tibiales aisladamente y manteniendo los cóndilos femorales intactos. Tras 5 años de evolución la paciente se encuentra asintomática.*

La tibia distal es otra localización compleja de sustitución. Los aloinjertos presentan altas tasas de infección y pseudoartrosis por la precaria vascularización del entorno. Las prótesis presentan el inconveniente de la escasa cobertura muscular con el consiguiente riesgo de exposición tras los ciclos de quimioterapia. En esta localización no se descarta la realización de artrodesis de tobillo dada su buena tolerancia funcional y los pocos requerimientos postoperatorios que precisan.

El peroné es un hueso totalmente prescindible, por lo que su resección no representa mayor problema funcional. Incluso, se trata del mayor hueso donante de injerto autólogo estructural. Se debe tener exquisito cuidado en no lesionar las ramas nerviosas del ciático poplíteo externo en casos de resección proximal.

Los tumores malignos que residen en el pie suelen afectar a varios compartimentos por lo que la resección debe ser más compleja que la resección de un solo hueso. En general, afectan a musculatura tanto plantar como dorsal, y además engloban nervios y vasos terminales. Esta caracterización anatomofuncional hace que la amputación sea la opción más práctica para esta localización anatómica. Cabe destacar que la resección de radios completos es la norma para respetar los compartimentos, y que respetando 3 radios completos la función del pie estaría preservada. De cualquier forma la amputación a través de la articulación de Lisfranc, a través de la articulación de Chopart o incluso a través del tobillo, son cirugías muy bien toleradas por los niños. Su capacidad de adaptación a la nueva situación en alta, lo que le hacen cirugías no descartadas en la actualidad.

La resección diafisaria de un hueso largo, tanto fémur como tibia, puede también ser sustituida mediante una prótesis metálica. Habitualmente los casos de niños afectados no son numerosos dado que los principales tumores malignos infantiles afectan especial-

mente a la metáfisis. La ventaja de un sistema metálico frente a un aloinjerto es la estabilidad primaria y desde el primer momento. Mientras el injerto necesita inmovilidad, la prótesis permite movilizar y cargar el peso de forma inmediata. Se trata de enfermos con deterioro del estado general, en fases de quimioterapia y patología asociada. Por ello la ventaja de la sustitución protésica es que permite la rehabilitación inmediata y favorece la movilización temprana con la carga. *[Fig. 6].*



*Figura 6. Sarcoma de Ewing diafisario de fémur. Véase la reconstrucción mediante un implante diafisario metálico con vástagos intramedulares bloqueados a las corticales.*

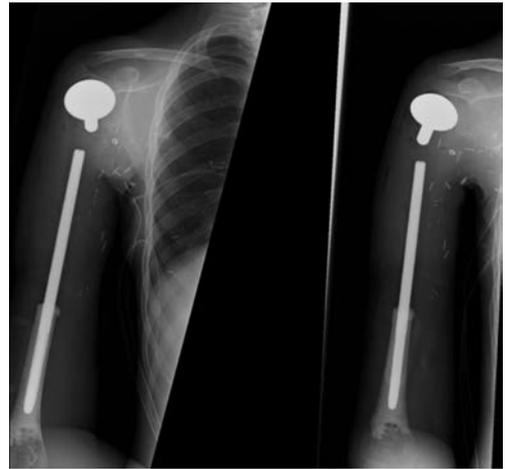
Este tipo de prótesis están basadas en un cuerpo metálico realizado a medida del grosor diafisario y un vástago a cada extremo que se introduce en el canal medular de cada extremo. Ambos vástagos son cementados. La prótesis está formada por dos mitades independientes, y una vez introducidos los vástagos, se engarzan y atornillan, dando estabilidad al montaje. Especial cuidado debemos tener con la orientación, pues este tipo de prótesis no permiten correcciones rotacionales una vez cementadas. En caso de lesión fisaria por otros motivos, como la radioterapia, podremos incorporar un sistema de alargamiento.

El **húmero proximal** también puede reconstruirse mediante prótesis aunque aquí el reto será la reinserción del manguito rotador al implante<sup>17</sup>. En estos casos la utilización de una malla de Trevira o de GORE-TEX puede mejorar los resultados. En el miembro superior la discrepancia de longitud se tolera mucho mejor que en el miembro inferior por lo que el uso de una prótesis de crecimiento solo estará indicado en caso de que la previsión de diferencia de longitud sea mayor de 6 cm. El húmero tiene la ventaja de no soportar carga, pero la desventaja de tener un gran número de músculos a reinsertar: manguito rotador, deltoides, pectoral, subescapular. Los tumores malignos infantiles además suelen afectar la fisis y traspasar a la epífisis. Lo que nos obliga a reemplazos protésicos totales. (Figs. 7a y 7b).

La complicación más frecuentemente encontrada es la luxación a lo largo del postoperatorio.

La incidencia de los tumores óseos alrededor del codo son extremadamente infrecuentes dado el escaso crecimiento que se produce a ese nivel. Los tumores óseos malignos en general se desarrollan donde el crecimiento es más alto, es decir alrededor de la rodilla y en el húmero proximal.

La **clavícula** es otra localización tumoral frecuente. Al ser un hueso prescindible podre-



*Figura 7a. Niño de 14 años con un sarcoma de Ewing que afectó al tercio proximal del húmero. La resección afectó a la mitad del hueso y la sustitución se realizó con prótesis de polietileno y alma metálica.*



*Figura 7b. detalle del montaje proximal, realizando cápsula del hombro mediante malla de Trevira.*

mos realizar resecciones simples de varios centímetros sin secuelas importantes. Incluso la claviclectomía completa no supone pérdida importante de la funcionalidad.

En la **escapula** la sustitución por una prótesis escapular lateraliza el húmero y así mejora la estabilidad y la función del hombro pero al igual que con el húmero proximal, el resultado funcional final dependerá de la cantidad de músculo que se pueda preservar durante la cirugía. En ocasiones se deben utilizar transferencias musculares múltiples

para estabilizar la prótesis, así como para proporcionar una cobertura adecuada.

La reconstrucción de huesos de menor tamaño es más discutible. Así en el **antebrazo**, tanto el cúbito como el radio pueden ser reemplazados mediante autoinjertos de peroné vascularizado o incluso mediante aloinjertos. Las prótesis tienen menos ventajas dado que la discapacidad que provoca la inmovilización en menos pronunciada, la vascularización es más rica y las complicaciones de los injertos menores. Siempre es más recomendable tener una estructura ósea propia que un implante metálico que representa un material extraño. Incluso las infecciones son menos frecuentes dada la mejor situación vascular.

La cirugía tumoral de la **mano** al igual que la del pie, tiende a ser más amputación de radios que de reconstrucción mediante prótesis [Fig. 8]. Ello es así porque los tumores malignos aunque escasos, producen afectación de estructuras vitales para su extremo distal. La norma es la afectación del paquete vasculonervioso interdigital y su resección nos obliga a la amputación del radio completo. En caso de afectar al pulgar, su resección nos obligará posteriormente a la realización de cirugías de reconstrucción mediante pulgarizaciones del dedo índice. En casos de afecta-



**Figura 8.** Osteosarcoma que afectaba al 3º metacarpiiano. La resección compartimental del tercer radio de la mano no fue sustituido por ningún implante. Mano funcional con 4 dedos.

ción intraósea de metacarpianos, podremos resecar el hueso entero y reconstruirle mediante injerto autólogo de peroné. Este tipo de reconstrucción se ha mostrado muy efectivo, incluso en casos de peroné sin vascularizar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield DS, Mankin HJ. The use of bone allografts for limb salvage in highgrade extremity sarcomas. *Clin Orthop* 1991;270: 181–96.
2. Marcove RC, Lewis MM, Rosen G, et al. Total femur and total knee replacement. A preliminary report. *Clin Orthop* 1977;126:147–152.
3. Marti JR, Sutak AK, Milbrandt TA, Martin VA, Trousdale RT. Adolescent total knee arthroplasty. *Arthroplasty Today* 2017;3:105-9.
4. Robertsson O, Knuttson K, Lewold S, Lidgren L. The Swedish knee arthroplasty register 1975–1997: an update with special emphasis on 41 223 knees operated on in 1988–3.
5. Moskal JT, Capps SG, Scanelli JA. Still no single gold standard for using cementless femoral stems routinely in total hip arthroplasty. *Arthroplasty Today*. 2016;2: 211-8.
6. Barbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case control study. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1247–54.
7. Cool WP, Carter SR, Grimer RJ, et al. Growth after extendible endoprosthetic replacement of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 938–42.
8. Grimer RJ, Belthur M, Carter SR, et al. Extendible replacements of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 255–60.
9. Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW, Blunn GW. Stanmore custom-made extendible distal femoral replacements. Clinical experience in children with primary malignant bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 927–37.

10. Neel MD, Wilkins RM, Rao BN, et al. Early multicenter experience with a non-invasive expandable prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415:72–81.
11. Baumgart R, Hinterwimmer S, Krammer M, Muensterer O, Mutschler W. The bioexpandable prosthesis: a new perspective after resection of malignant bone tumors in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27: 452–455.
12. Abril JC. Sarcoma de Ewing en edad pediátrica. En publicación online: curso de tumores del sistema musculoesquelético. ISBN 978-84-606-5620-3. Cap. Bloque 7. Madrid, Diciembre 2015.
13. Cool WP, Grimer RJ, Carter SR, et al. Passive growth at the sliding component following endoprosthetic replacement in skeletally immature children with primary bone tumour around the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78B(Suppl 1):33.
14. Rimer RJ, Belthur M, Chandrasekar C, Carter SR, Tillman RM. Two-stage revision for infected endoprostheses used in tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2001;395: 193–203.
15. Van Kampen M, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Replacement of the hip in children with a tumor in the proximal part of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:785–95.
16. Bickels J, Meller I, Henshaw RM, Malawer MM. Reconstruction of hip joint stability after proximal and total femur resections. *Clin Orthop* 2000;375:218–230.
17. Ayoub KS, Fiorenza F, Grimer RJ, Tillman RM, Carter SR. Extensible endoprostheses of the humerus after resection of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81B: 495–500.



# 16. Megaprótesis tumorales para la reconstrucción de extremidades en niños y adolescentes

217

*Dr. Eduardo José Ortiz Cruz*

*Dr. Juan Cabello Blanco*

*Dra. Irene Barrientos Ruiz*

*Dr. Manuel Peleteiro Pensado*

*Dr. Gaspar González Moran*

## **Palabras clave:**

Tumor óseo, niños,  
endoprótesis, dismetría,  
cirugía conservadora

## **INTRODUCCIÓN**

El tratamiento de los sarcomas óseos ha de ajustarse a las leyes marcadas por la cirugía ortopédica oncológica y, en colaboración con el grupo multidisciplinario de tratamiento de sarcomas, debe buscar en primer lugar la supervivencia del paciente y, respetando el principio anterior, lograr la mejor funcionalidad del miembro con cirugía conservadora del miembro o con una amputación.

La cirugía ortopédica oncológica de los tumores óseos malignos, se basa en dos principios que son la resección ósea con márgenes oncológicos adecuados y la reconstrucción ortopédica funcional. La primera etapa es la parte oncológica del procedimiento y debe ser independiente de la siguiente, no debiendo ser influida por ella. La reducción en el riesgo de tener una recidiva local va a depender del primer procedimiento y el resultado funcional del segundo.

Si se indica una cirugía conservadora, después de la resección local del tumor, debe ser posible lograr una reconstrucción que proporcione una función superior a la obtenida con la amputación (1). La imposibilidad de hacer una resección con márgenes amplios, así como la imposibilidad de reconstrucción ósea o de partes blandas contraindicaría la cirugía conservadora.

Se debe abandonar cualquier intento de reconstrucción que comprometa la prioridad de una resección amplia en sentido oncológico ya que aumentaría el riesgo de recidiva local y metástasis (2–6).

Los principios básicos de la cirugía conservadora son:

- La función de la extremidad debe ser superior a la obtenida por la amputación. Aunque la imagen corporal, la preferencia del paciente, y estilo de vida pueden influir en la decisión.

- El procedimiento quirúrgico inicial o el tratamiento de sus complicaciones, no debe retrasar las terapias adyuvantes.

- La reconstrucción debe ser duradera y no asociarse a un gran número de complicaciones locales que requieren procedimientos secundarios y frecuentes hospitalizaciones.

De este modo, la cirugía conservadora tiene dos fases y ambas requieren planificación:

1. Resección del tumor: la resección se planifica con pruebas de imagen que se realizan tras el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante, si ésta ha sido indicada. Siempre se debe solicitar gammagrafía de todo el esqueleto, resonancia magnética (RM) de todo el compartimento con gadolinio y en caso de compromiso vascular y que la RM, no clarifique las dudas, un angio-TC.

2. Reconstrucción: existen diferentes métodos para hacer una reconstrucción de la zona una vez realizada la resección tumoral. La totalidad de ellos, excepto la artrodesis, conservan también la función articular. Es así, como después de la resección local del tumor, debe de ser posible lograr una reconstrucción que proporcione una función superior a la conseguida con una amputación. Existen

diferentes alternativas para la reconstrucción (**Tabla 1**).

La decisión entre uno u otro procedimiento depende de factores relacionados con el tumor, con el paciente y con el cirujano ortopédico oncológico.

- Relacionados con el tumor: diagnóstico, extensión y localización.
- Relacionados con el paciente: edad, estado de salud, estilo de vida y prioridades funcionales.
- Relacionados con el cirujano: conocimiento de la técnica quirúrgica y experiencia o familiaridad con determinada técnica de reconstrucción.

### Técnicas quirúrgicas de reconstrucción ósea

La cirugía conservadora del miembro en pacientes esqueléticamente inmaduros presenta desafíos reconstructivos únicos [7]. El resultado esperado es mantener las longitudes de extremidades iguales al completar el período de crecimiento.

Los sarcomas óseos con frecuencia implican la unión metafiso-diafisaria y la placa de crecimiento de los huesos largos de niños afectados de estas neoplasias. El tratamiento quirúrgico de estos tumores requiere una resección con márgenes oncológicos amplios y para conseguir este margen óptimo, por lo general, requiere la resección de la fisis en un

paciente esqueléticamente inmaduro y con un potencial de crecimiento que puede ser considerable según la edad del paciente lo que deriva en disimetría de los miembros.

En niños con salud ósea normal, se puede estimar el crecimiento restante de cada segmento de la extremidad inferior, concretamente de la longitud correspondiente a cada fisis, y de este modo poder predecir la deficiencia longitudinal generable al reseccionar una fisis. El crecimiento durante la pubertad es de media 13 mm en la fisis femoral distal y 9 mm en la fisis tibial proximal, decelerando en los dos últimos años tras la pubertad [8,9]. Existen diversos métodos para hacer predicciones, siendo muy cómodo de usar en la práctica habitual el método “multiplier”, disponible a modo de aplicación para smartphones [10].

Las opciones quirúrgicas que permiten el crecimiento incluyen la osteogénesis por distracción, la transferencia de fisis vascularizada y el uso de prótesis expandibles [11]. Los procedimientos quirúrgicos alternativos para niños en crecimiento incluyen la amputación [12] y la plastia de rotación [13]. La elección óptima para pacientes jóvenes sigue siendo controvertida [14].

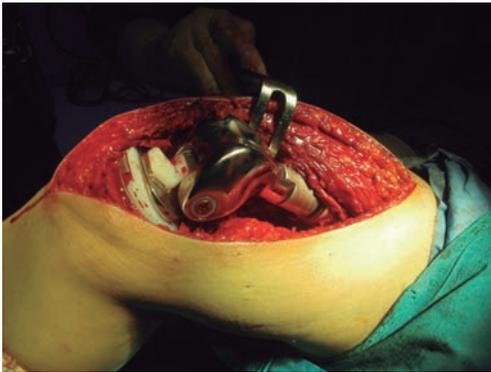
### Generalidades y planificación de las endoprótesis masivas:

Las resecciones óseas son de mayor tamaño que las de una prótesis convencional

**Tabla 1.** Alternativas para la reconstrucción oncológica de extremidades

Autoinjertos	Vascularizados	
	No vascularizados	
Alloinjertos		
Endoprótesis tumorales (Megaprótesis)	Convencionales (adulto)	Cementadas No cementadas
	Expandibles	Invasivas / no invasivas Cementadas / no cementadas
Compuestos	Alloinjerto – prótesis	
	Alloinjerto – autoinjerto vascularizado	

indicada en el tratamiento de la artrosis y se utilizarán prótesis modulares o hechas a medida, para así, reemplazar el hueso reseca- do. Pueden ser cementadas o no [15,16]. En la rodilla, las prótesis deben ser constreñidas y con dispositivos de bloqueo (bisagras), por- que después de las resecciones amplias es necesario sacrificar la mayor parte de los ele- mentos estabilizadores de la rodilla y la arti- culación es inestable (*Fig. 1*).



*Figura 1. Mecanismo de bisagra rotacional.*

Las ventajas que pueden tener las endo- prótesis serían un predecible buen resultado a corto plazo y una rehabilitación precoz con una recuperación temprana de la funcionalidad. No requieren el proceso de incorporación de los aloinjertos pero tienen las desventajas del aflojamiento tardío y la infección sobre implantes metálicos [17].

Los tumores óseos primarios en los niños se encuentran más comúnmente alrededor de la rodilla y las epífisis del fémur distal y la tibia proximal contribuyen respectivamente al 35% y 30% al crecimiento de la extremidad inferior [8,18,19]. Es decir, una prótesis tumoral que sustituya a un fémur distal y se fije a la tibia con un vástago a través de la fisis tibial proxi- mal supone un déficit de crecimiento del 65% de la extremidad por cada año de crecimiento restante. A modo de ejemplo, si un adolescente crece 5 cm al año en sus extremidades inferio-

res y le realizamos la intervención descrita dos años antes de acabar el crecimiento, estamos produciendo una discrepancia de 6,5 cm (el 65% de los 10 cm que le quedarían por crecer).

A medida que los procedimientos para conservar las extremidades se convirtieron en un método popular en el tratamiento qui- rúrgico de los tumores óseos malignos en adultos, resultaba difícil tratar estos tumores óseos usando las endoprótesis masivas estándar utilizadas en los adultos en los niños en crecimiento.

El uso de las endoprótesis masivas con- vencionales de los adultos, además de las difi- cultades en adecuación de tamaños a pacien- te pediátrico, provocaría en el paciente esqueléticamente inmaduro una disimetría, que en ocasiones es inaceptable a medida que la extremidad contralateral continúa crecien- do. Frente a este problema los diseños proté- sicos hechos a medida se pudieron adaptar al tamaño pediátrico pero seguían sin solucio- nar la disimetría y gran mayoría de niños tuvieron que someterse a una amputación o una plastia de rotación[20].

### **Historia de las prótesis tumorales en niños:**

Los avances tecnológicos para abordar este problema han resultado en el desarrollo de prótesis oncológicas modulares que per- miten reemplazar periódicamente algunos módulos de la prótesis por otros más grandes y así compensar las diferencias en la longitud de las extremidades [21]. Estos diseños per- mitían evitar una amputación por una indica- ción no oncológica, como sería una disimetría no tolerable.

Sin embargo, el intercambio de componen- tes requiere la realización de múltiples proce- dimientos quirúrgicos con incisiones grandes y predispone al paciente a una morbilidad sig- nificativa. Estos diseños fueron reemplaza- dos por diseños mínimamente invasivos, que requieren una pequeña incisión bajo anestesia para expandir la prótesis. De todas formas,

cada procedimiento abierto está asociado a un mayor riesgo de anquilosis, de daño o lesión neural, de infección y, en algunos casos hasta la amputación [22,23].

Por lo tanto, en un esfuerzo por evitar cirugías adicionales, se diseñaron prótesis expansivas no invasivas que permiten la expansión de la prótesis sin la necesidad de procedimientos quirúrgicos abiertos [24]. La prótesis se alarga a intervalos apropiados de forma ambulatoria, sin anestesia, utilizando el principio de inducción electromagnética [25].

Scales planteó el primer diseño de prótesis capaz de alargarse en 1976 [26], y varias modificaciones posteriores han derivado en prótesis capaces de alargarse a través de métodos menos invasivos [27]. Las más usadas basan su elongación en dos cilindros (diáfisis protésica) superpuestos que se van separando bien por la acción mecánica de un muelle o por un motor interno, activados por energía electromagnética ["minianillo" de resonancia magnética] desde el exterior.

Actualmente, la modalidad más popular de reconstrucción en pacientes a quienes ha sido necesario la resección de la epífisis y en los que la epifisiodesis contralateral supone un acortamiento importante, es una prótesis expansiva no invasiva.

### Protesis expansivas no invasivas

#### Indicaciones

Paciente esquelético inmaduro con sarcoma de las extremidades inferiores (> 4-5 cm de crecimiento restante).

- <12 años de edad
- Tumor resecable
- Longitud de resección suficiente para permitir una expansión significativa
  - Adecuada cobertura de tejidos blandos.
  - Stock óseo suficiente para la fijación del implante
  - Paciente dispuesto (cooperativo con fisioterapia)

Se considera la reconstrucción utilizando una prótesis expansible si se esperaba una discrepancia mayor de 2 cm al final del crecimiento.

Si la discrepancia de longitud generada tras la resección tumoral se calcula menor de 2 cm al final del crecimiento, se indica una prótesis tumoral estándar de tipo adulto, y se puede dejar algo más larga que el hueso reemplazado con o sin epifisiodesis contralateral, para equilibrar la longitud de la extremidad al final de crecimiento [28]. Siempre hay que tener en cuenta, que al alargar algo más el miembro con la prótesis, se debe valorar que los nervios y el paquete vascular no queden muy tensos y predispuestos a su lesión. Una disimetría menor o igual que 2 cm puede intentarse compensar en la cirugía con una mega-prótesis convencional algo más larga o también la solución o medida terapéutica más sencilla es la utilización de plantilla en el zapato.

Se puede considerar una epifisiodesis contralateral para las discrepancias anticipadas de 2 a 4 cm, y se puede considerar el alargamiento quirúrgico para las discrepancias mayores [29,30] o el acortamiento agudo.

Las medidas preventivas para afrontar las diferencias de longitud de las extremidades requieren una predicción precisa del crecimiento de la extremidad; al establecer la cirugía conservadora de las extremidades pediátricas, esto se vuelve problemático. Dominkus et al [31], advirtió que el promedio de crecimiento fue 24.3% mayor que el anticipado (a la hora de programar cuanta elongación necesitará una prótesis). Efectuar una solución permanente en el momento de la cirugía inicial puede conducir a una discrepancia de proporciones imprevistas. Por esta razón, la indicación de Dominkus et al, es tratar pacientes pediátricos con una discrepancia de longitud de extremidades esperada de > 2 cm basada en patrones de crecimiento normales [32] con una prótesis expansible.

### Características de las prótesis tumorales de expansión no invasiva:

Las prótesis tumorales de expansión no invasiva de uso en nuestro medio actualmente tienen un motor interno que se activa por un anillo de resonancia magnética sobre la región anatómica donde se encuentre (según región a alargar estará en una u otra localización) o bien sobre un electrodo subcutáneo (Fig. 2). Esto condiciona en cierta manera su uso. Se resumen las ventajas e inconvenientes en la *Tabla 2*.

### Puntos a considerar

- No realizar esterilización por autoclave (las altas temperaturas destruyen el imán).
- No se puede realizar Resonancias Magnéticas: la ficha técnica indica que no se puede introducir en la resonancia magnética, sin embargo tanto por trabajos publicados como por experiencias propias sabemos que el problema reside no tanto en seguridad como en artefacto de las imágenes hasta 12 cm del final de la prótesis [33]. No obstante, hay novedades en el procesamiento de las

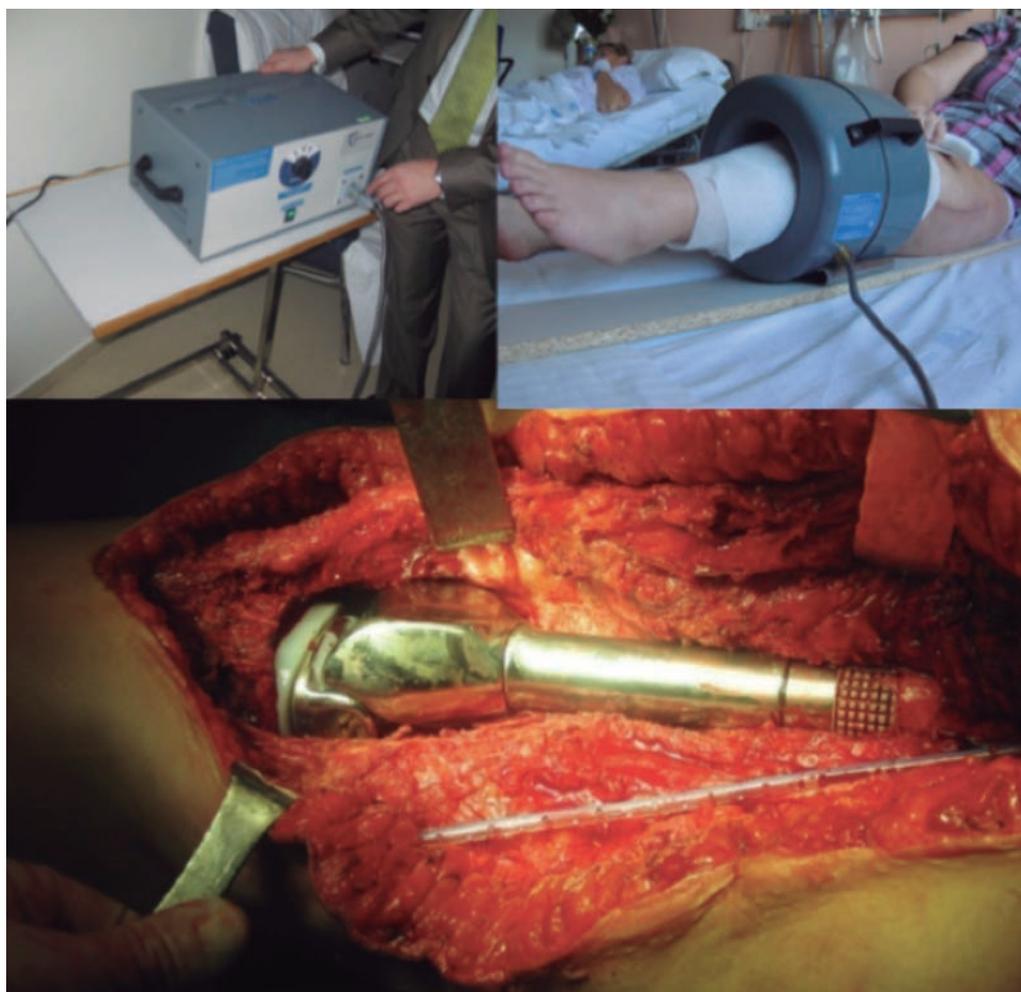


Figura 2. Máquina y anillo de elongación. Aspecto intra-operatorio de una prótesis de elongación no invasiva de fémur distal.

**Tabla 2.** Ventajas y desventajas de las prótesis de elongación no invasivas

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apariencia y aceptabilidad</li> <li>• Buena función</li> <li>• Capacidad de expandir e igualar las longitudes de las extremidades</li> <li>• Se puede realizar una revisión en la edad adulta</li> <li>• Minimiza el riesgo de infección</li> <li>• Alargamiento preciso</li> <li>• Es un procedimiento ambulatorio</li> <li>• No hay anestesia o sedación para el paciente</li> <li>• Reversibilidad, en caso de necesidad</li> <li>• Posibilidad de montar doble sistema de elongación (fémur y tibia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precio</li> <li>• Alargamiento en eje mecánico (valgo progresivo en casos femorales)</li> <li>• No aceptan incurvaciones</li> <li>• 60-70% casos se lesiona la fisis que es atravesada por el vástago</li> <li>• Posibilidad de bloqueo del sistema de elongación</li> <li>• Dolor si elongación &gt; 8mm en una sesión</li> <li>• Diseño “a medida”, no modificable si hay cambios de decisión intraoperatorios</li> <li>• Tiempo de fabricación, hay que solicitar material con un mes de plazo</li> </ul>

imágenes de resonancia para mejorar la visualización de la interfaz prótesis metálica – hueso, sin ser aún una imagen óptima [34].

- Se debe evitar los impactos importantes, pues se podría afectar el imán pero lo más importante es el probable daño del mecanismo de elongación, ya que son dos cilindros telescópicos (*Fig. 3*) y una mínima incurvación provoca que no puedan deslizarse uno sobre otro al activar externamente el motor de elongación.

- La obesidad podría ser un problema ya que el diámetro de la bobina es de 16 cm y se debe situar sobre el motor, necesitando en ocasiones vendajes muy apretados para lograr deslizar el muslo en el interior del anillo de resonancia magnética de elongación.

- Hay que planificar las revisiones de estos pacientes para tener disponible en la consulta el sistema de elongación. Éste es voluminoso y pesado para ser movido por una persona sola. Es necesario un enchufe disponible en la consulta para conectar la máquina de elongación.

- Comparar la elongación conseguida radiográficamente con la teórica según el



*Figura 3.* Prótesis de elongación de fémur distal en su posición cerrada en el postoperatorio inmediato [A] y expandida [B].

tiempo de elongación conectado a la máquina. No siempre coinciden ya que a veces los primeros milímetros “pretensan” el sistema y no son elongación real. Además puede haber dificultades en comenzar la elongación [conexiones, potencia de la máquina, adecuación máquina a prótesis, localización del motor y acertar con el anillo sobre éste,...].

### **Complicaciones:**

Las complicaciones de las megaprótesis de uso en la edad pediátrica son las inherentes a la propia resección oncológica y reconstrucción protésica, como las prótesis tumorales del adulto. Pero además, es evidente que habrá mayor necesidad a lo largo del tiempo de recambio por desgaste o por aflojamiento ya que se implantan en edades pediátricas.

La tasa de infección descrita para las prótesis implantadas en la edad pediátrica varía desde el 4% hasta el 40%, con más series de casos en torno al 20% [11,35,36]. El aflojamiento aséptico varía en las series según los años de seguimiento y en función de que se considere aflojamiento por verse zonas de osteólisis o por desenlace final en recambio. Las tasas están en supervivencias del 75% a 5 años y del 50% a 10 años [11,35,36].

La implantación de una prótesis en la edad pediátrica lleva implícita una discrepancia de longitud si no se aplican procedimientos de epifisiodesis contralateral. El cálculo de la discrepancia no siempre es fácil y se han llegado incluso a describir hipercrecimientos de la pierna intervenida [11]. Empleando como referencia las líneas de Harris que quedan en ambas tibias y midiendo su separación progresiva de las fisis, se calcula un crecimiento medio de la fisis atravesada por un vástago de fijación de la prótesis del 70% respecto a la fisis sana contralateral. Durante el seguimiento de pacientes con vástagos atravesando fisis se debe monitorizar el crecimiento del hueso comparando con contralateral para plantear una epifisiodesis a tiempo.

Se puede producir también discrepancia de longitud en casos de prótesis standard en adolescentes a los que se les estima un crecimiento restante escaso pero que tras la quimioterapia continúan creciendo hasta los 18 años. La discrepancia puede ocurrir incluso empleando prótesis de elongación no invasiva, si falla el mecanismo de elongación.

Otro grupo de complicaciones son las relativas a un proceso de elongación ósea y que, heredado de la cirugía de alargamiento óseo, conocemos. Las principales son las contracturas articulares con elongaciones rápidas o la deformidad en valgo tras alargar el fémur en eje anatómico. Se deben retrasar los procedimientos de elongación [e insistir en fisioterapia] en presencia de equino de tobillo o flexo de cadera o rodilla.

### **Casos clínicos (tibia y fémur)**

A lo largo de las siguientes imágenes se ilustran distintos casos clínicos de prótesis estándar y de elongación no invasiva en fémur proximal, fémur distal, tibia proximal y a doble nivel femoral y tibial.

La **figura 4** es un caso de prótesis tumoral estándar en una paciente adolescente con fisis casi cerradas. Intraoperatorio se reconstruye con una prótesis 0,5 cm mayor que el segmento resecado.

Existen mecanismos de elongación para fémur proximal como el que se ve en la **figura 5**. El alargamiento en fémur distal se observa en la **figura 6**. Para la tibia proximal tenemos el ejemplo de la **figura 7**.

En otros casos que optamos por indicar prótesis estándar al encontrarnos al final de la pubertad y puede ser necesario realizar una epifisiodesis contralateral si continúan las fisis abiertas; como este caso en el que la epifisiodesis se hizo con 17 años, lo que resultó imprevisible en los cálculos preoperatorios [**Fig. 8**].



**Figura 4.** Sarcoma de Ewing fémur distal derecho en paciente con fisis prácticamente cerradas (A). Implantación de prótesis tumoral estándar (B).



**Figura 5.** Prótesis de crecimiento no invasivo de fémur proximal. Cerrada en imagen A y con crecimiento de 3 cm en imagen B.



**Figura 6.** Sarcoma de Ewing de fémur distal (A). Resección amplia intra-articular y reconstrucción con prótesis de crecimiento no invasivo (B). Crecimiento de los primeros 1,5 cm (C). La expansión continuará 1-2 cm al año, según vaya siendo necesario.



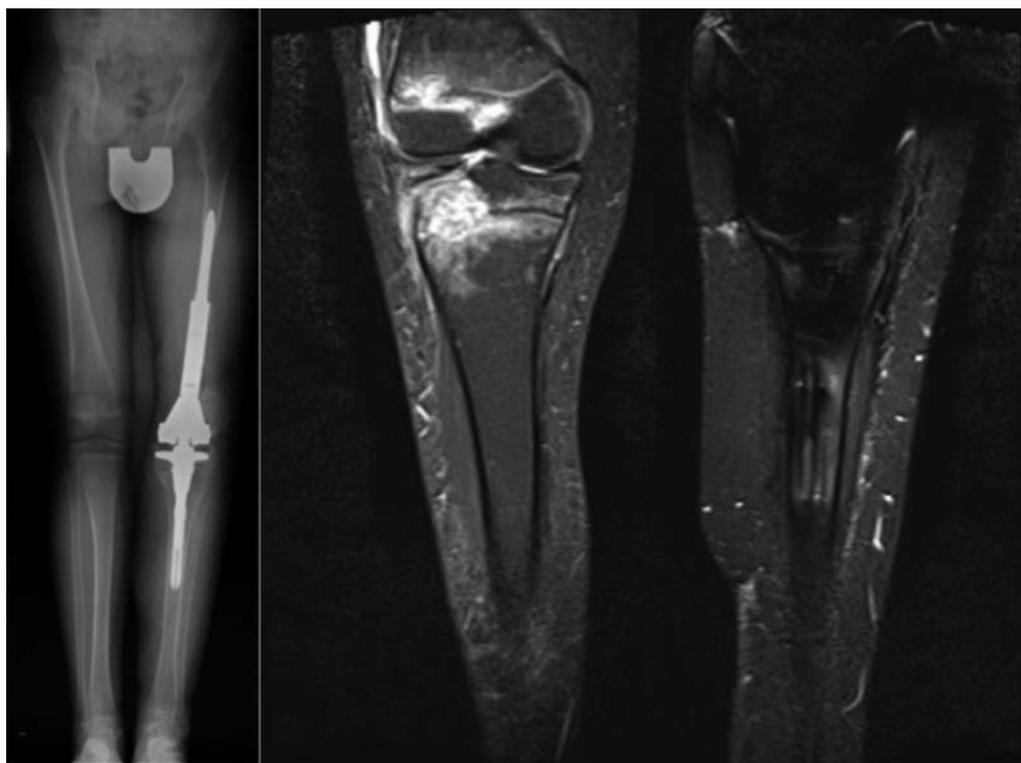
*Figura 7. Sarcoma de Ewing de tibia proximal, mujer de 10 años [A]. Reconstrucción con prótesis de crecimiento no invasivo tibial, vástago tibial cementado [B].*

## DISCUSIÓN

Permanece en controversia sobre cuál es el procedimiento reconstructivo ideal después de la resección local en una cirugía conservadora del miembro. Importantes variables son la localización del tumor, estilo de vida, preferencia del paciente y experiencia del cirujano.

Un estudio a largo plazo [37] demostró que el riesgo de complicaciones era mayor en las edades más tempranas, y la ventaja de la cirugía conservadora de extremidades en comparación con la amputación en términos de calidad de vida es menos cierta en estos pacientes.

El interés por la cirugía conservadora de los miembros, ha tenido un gran auge en las dos últimas décadas, siendo una alternativa atractiva a la amputación del miembro. Esto ha sido posible gracias, tanto a la respuesta



*Figura 8. Prótesis de rodilla tumoral, disimetría progresiva y epifisiodesis contralateral a los 17 años. Imagen de resonancia T2 de control local en la que se ve además la lesión fisaria de la cirugía de epifisiodesis.*

del tumor a los tratamientos con protocolos de poli quimioterapia, como a un exacto conocimiento de la extensión del tumor en médula ósea y en los tejidos blandos adyacentes por medio de la RM.

Es imprescindible que el manejo de la patología tumoral músculo-esquelética sea realizado en Centros Expertos en Sarcomas, con amplia experiencia tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. El equipo debe de estar coordinado y trabajar mediante comités clínicos periódicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1986 Dec;68(9):1331–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465732>.
- Weber KL, Gebhardt MC, Council of Musculoskeletal Specialty Societies of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2003 Apr;85-A(4):761–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672857>.
- Weber KL. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2005 Jun;87(6):1400–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930555>.
- Ferrández-Portal, L; Ortiz-Cruz ELRP. Diagnóstico de los tumores óseos. In: Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología Actualizaciones SECOT 1. Masson. 1999. p. 99–121.
- Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1994 May;76(5):649–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175811>.
- Hogendoorn PCW, ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, Dei Tos AP, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2010 May;21 Suppl 5:v204–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555083>.
- Arteau A, Lewis VO, Moon BS, Satcher RL, Bird JE, Lin PP. Tibial Growth Disturbance Following Distal Femoral Resection and Expandable Endoprosthetic Reconstruction. *J Bone Jt Surgery-American Vol* [Internet]. 2015;97(22):e72–1–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004623-201511180-00008>.
- Pritchett JW. Longitudinal growth and growth-plate activity in the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1992 Feb;(275):274–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1735225>.
- ANDERSON M, GREEN WT, MESSNER MB. Growth and predictions of growth in the lower extremities. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1963 Jan;45-A:1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14040773>.
- Wagner P, Standard SC, Herzenberg JE. Evaluation of a Mobile Application for Multiplier Method Growth and Epiphysiodesis Timing Predictions. *J Pediatr Orthop*. 2017;37(3):e188–91.
- Futani H, Minamizaki T, Nishimoto Y, Abe S, Yabe H, Ueda T, et al. Long-Term Follow-up After Limb Salvage in Skeletally Immature Children with a Primary Malignant Tumor of the Distal End of the Femur. *Society*. 2007;595–603.
- Jeans KA, Browne RH, Karol LA. Effect of amputation level on energy expenditure

- during overground walking by children with an amputation. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2011;93(1):49–56.
13. Cammisa FP, Glasser DB, Otis JC, Kroll MA, Lane JM, Healey JH. The Van Nes tibial rotationplasty. A functionally viable reconstructive procedure in children who have a tumor of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1990 Dec;72(10):1541–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254364>.
  14. Aj A, Wilkerson J. Commentary & Perspective. 2012;39:2–3.
  15. Pala E, Mavrogenis AF, Angelini A, Henderson ER, Letson GD, Ruggieri P. Cemented versus cementless endoprostheses for lower limb salvage surgery. *J BUON*. 2013;18(2):496–503.
  16. Schwartz AJ, Kabo JM, Eilber FC, Eilber FR, Eckardt JJ. Cemented distal femoral endoprostheses for musculoskeletal tumor: Improved survival of modular versus custom implants. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(8):2198–210.
  17. Zeegen EN, Aponte-Tinao LA, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Survivorship analysis of 141 modular metallic endoprostheses at early followup. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2004;90025(420):239–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15057104>.
  18. Dimeglio A, Stanitski CL. Growth in pediatric orthopaedics. *J Pediatr Orthop*. 2001;21(4):549–55.
  19. Arkader A, Viola DCM, Morris CD, Boland PJ, Healey JH. Coaxial extendible knee equalizes limb length in children with osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(459):60–5.
  20. Ness KK, Neel MD, Kaste SC, Billups CA, Marchese VG, Rao BN, et al. A comparison of function after limb salvage with non-invasive expandable or modular prostheses in children. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;50(18):3212–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.005>.
  21. Neel MD, Letson GD. Modular endoprostheses for children with malignant bone tumors. *Cancer Control* [Internet]. 2001;8(4):344–8. Available from: [papers3://publication/uuid/1A5F56F8-F2F8-4889-AA6F-2E2CF36C5554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545688/).
  22. Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW, Blunn GW, Grimer RJ, Walker PS. Use of extendable total femoral replacements in children with malignant bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1998 Dec;(357):157–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9917713>.
  23. Weisstein JS, Goldsby RE, O'Donnell RJ. Oncologic approaches to pediatric limb preservation. *J Am Acad Orthop Surg* [Internet]. 2005 Dec;13(8):544–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330516>.
  24. Neel MD, Wilkins RM, Rao BN, Kelly CM. Early Multicenter Experience With a Noninvasive Expandable Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2003;415(415):72–81. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003086-200310000-00010>.
  25. Torner F, Segur JM, Ullot R, Soldado F, Domenech P, DeSena L, et al. Non-invasive expandable prosthesis in musculoskeletal oncology paediatric patients for the distal and proximal femur. First results. *Int Orthop*. 2016;40(8):1683–8.
  26. Scales J, Sneath R. The extending prosthesis. In: R C, G F, editors. *Bone tumour management*. London: Butterworth-Heinemann; 1987. p. 168–77.
  27. Marulanda GA, Henderson ER, Palumbo BT, Alexander GE, Cheong D, Letson GD. Use of extendable prostheses: A limb-salvaging alternative for patients with malignant bone tumors. *Expert Rev Med Devices*. 2008;5(4):467–74.

28. Ruggieri P, Mavrogenis AF, Pala E, Romantini M, Manfrini M, Mercuri M. Outcome of Expandable Prostheses in Children. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2013;33(3):244–53. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WPTLP:landingpage&an=01241398-201304-000-00007>.
29. Stanitski DF. Limb-length inequality: assessment and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999;7(3):143–53.
30. González-Herranz P, Burgos-Flores J, Ocete-Guzmán JG, López-Mondejar JA, Amaya S. The management of limb-length discrepancies in children after treatment of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 15(5):561–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7593562>.
31. Dominkus M, Krepler P, Schwameis E, Windhager R, Kotz R. Growth prediction in extendable tumor prostheses in children. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2001 Sep;(390):212–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550868>.
32. Paley D, Bhave A, Herzenberg JE, Bowen JR. Multiplier Method for Predicting Limb-Length Discrepancy. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2000;82-A(10):1432–46.
33. Ogg RJ, McDaniel CB, Wallace D, Pitot P, Neel MD, Kaste SC. MR safety and compatibility of a noninvasively expandable total-joint endoprosthesis. *Magn Reson Imaging*. 2005;23(7):789–94.
34. Susa M, Oguro S, Kikuta K, Nishimoto K, Horiuchi K, Jinzaki M, et al. Novel MR imaging method - MAVRIC - for metal artifact suppression after joint replacement in musculoskeletal tumor patients. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. *BMC Musculoskeletal Disorders*; 2015;16(1):4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0838-1>.
35. Cool WP, Carter SR, Grimer RJ, Tillman RM, Walker PS. Growth after extendible endoprosthesis replacement of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 1997;79(6):938–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9393907>.
36. Schiller C, Windhager R, Fellingner EJ, Salzer-Kuntschik M, Kaider a, Kotz R. Extendable tumour endoprotheses for the leg in children. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77(4):608–14.
37. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: What are the long-term implications? *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4493–501.

*Inês Balacó*  
*Cristina Alves*  
*Gabriel Matos*

## INTRODUCCIÓN

La pelvis es una localización rara de los sarcomas óseos y de tejidos blandos en comparación con los huesos largos de las extremidades.<sup>1</sup> Las lesiones tumorales en la pelvis pueden representar tumores óseos primarios (sarcomas), tumores secundarios (metástasis óseas) o neoplasias de tejidos blandos que afectan a los huesos pélvicos por contiguidad.<sup>2</sup>

Los principales tipos de tumores que surgen de la pelvis en los menores de 16 años son el sarcoma de Ewing y el osteosarcoma, y los demás constituyen subtipos histológicos raros.<sup>1-5</sup> Los sarcomas pélvicos a menudo son metastásicos en momento de la presentación.<sup>3</sup> Es importante reconocer que la mayoría de la literatura relevante que trata con tumores óseos malignos pélvicos primarios no se refiere solo a niños.<sup>4</sup> Casi todas las series publicadas en la literatura hacen referencia a grupos mixtos pero incluyen principalmente adultos.<sup>5</sup>

Los sarcomas pélvicos primarios generalmente presentan un peor pronóstico y una mayor tasa de mortalidad, en comparación con el mismo tipo de tumor si se localiza en una topografía no pélvica.<sup>1-7</sup> Debido a la rareza e imprevisibilidad de los tumores pélvicos, las cirugías de los tumores pélvicos son más complejas que las del esqueleto apendicular. La curva de aprendizaje para realizar el tratamiento quirúrgico de los tumores pélvicos es bastante pronunciada en comparación con otras cirugías ortopédicas.<sup>6</sup>

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

En una serie de 113 pacientes menores de 16 años con tumores óseos primarios de la pelvis, el 75% de los casos eran del tipo de Ewing y el 25% del osteosarcoma. Con respecto a la distribución por edad, el sarcoma de

Ewing fue más frecuente en el grupo de menor edad comparado con el osteosarcoma, que solo se observó en los pacientes mayores de 10 años.<sup>3</sup>

Los tumores y las lesiones tumorales que se originan en el hueso y el tejido blando de la región de la pelvis y la cadera comparten muchas características con los que surgen en otras partes del cuerpo, pero también presentan diferencias específicas. Clínicamente, la principal diferencia es que los tumores pélvicos se localizan en las profundidades del cuerpo, mientras que los tumores localizados en las extremidades son relativamente superficiales<sup>7</sup>. El sarcoma pélvico a menudo se presenta con síntomas poco específicos.<sup>3</sup>

Debido a la configuración tridimensional de la pelvis, estos tumores alcanzan tamaños enormes y se diagnostican tarde en relación con un tumor similar localizado en una extremidad.<sup>3,8</sup> En el momento del diagnóstico, los tumores pélvicos suelen ser de mayor tamaño. *(Fig. 1)*. La anatomía topográfica de la región pélvica es compleja y los tumores suelen estar intrínsecamente relacionados con las estructuras neurovasculares y los tractos genitourinario e intestinal.<sup>2</sup> La presentación clínica de las neoplasias pélvicas incluye síntomas y signos directos (como una masa dolorosa o indolora), o indirectos, debido a la presión sobre órganos adyacentes, como las venas (que causan trombosis venosa profunda en la extremidad correspondiente), uréter, vejiga o recto.<sup>3,8</sup> Los pacientes pueden presentar síntomas intestinales y urinarios, como estreñimiento o incluso insuficiencia renal.

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La enfermedad metastásica, el mieloma de células plasmáticas, el sarcoma de Ewing y



**Figura 1.** Sarcoma de Ewing diagnosticado en varón adolescente de 15 años tras presentación con quejas de dolor abdominal con 1 mes de evolución y estreñimiento. a) en la radiografía se puede sospechar de alteración estructural del hueso ilíaco izquierdo. b) en la RM se observa un tumor de iliaco izquierdo con gran volumen y envolvimiento de partes blandas.

el linfoma se encuentran entre los tumores que se localizan principalmente en la médula hematopoyética. La tendencia de estos neoplasmas a involucrar tanto el esqueleto axial como el apendicular en el esqueleto joven y predominantemente el axial en la mediana edad y el anciano es consistente con la distribución cambiante de la médula roja que ocurre con el avance de la edad. La variabilidad en la apariencia de los tumores pélvicos primarios y secundarios puede llevar a dificultades diagnósticas, especialmente en el contexto de la diferenciación de los tumores primarios de la metástasis. El diagnóstico inicial de las lesiones óseas de la pelvis se basa principalmente en radiografías convencionales, mientras que el diagnóstico de los tumores de tejidos blandos se basa principalmente en la Resonancia Magnética (RM), y en ocasiones en la Tomografía Computarizada (TC).<sup>7,10-11</sup> (Fig. 2).

La RM es una herramienta de estadificación preoperatoria esencial del sarcoma, que sigue siendo superior a la TC en la evaluación de la participación de tejidos blandos, médula ósea y estructuras neurovasculares.<sup>12</sup> También debido a la ubicación profunda del tumor, el papel de RM con respecto a la monitorización clínica en el diagnóstico de recurrencia en la pelvis es mucho más importante que en

las extremidades. La TC puede ser una herramienta importante para explicar los hallazgos incidentales y para caracterizar lesiones similares a tumores, como las variantes normales y las secuelas postraumáticas.<sup>7, 10-11</sup> También puede contribuir a una mejor evaluación de las características específicas del tumor óseo, como una brecha cortical sutil o la reacción perióstica y en la clasificación de la mineralización de la matriz.<sup>9</sup>

En el contexto de los tumores pélvicos óseos, es importante tener en cuenta que los componentes básicos de la región pélvica son los huesos ilíaco, púbico e isquiático, el fémur proximal con sus centros de crecimiento secundarios y los componentes del sacro. Debido a la anatomía compleja, hay una superposición de hueso en algunas partes y un adelgazamiento óseo en otras (especialmente en el fémur proximal y el ala ilíaca) que pueden ser engañosas en las radiografías convencionales. La radiolucencia normal en el fémur proximal (triángulo de Wards), por ejemplo, puede confundirse con osteólisis.<sup>7</sup> También el centro del hueso ilíaco es extremadamente delgado y la radiolucencia resultante puede confundirse con un tumor osteolítico, especialmente cuando hay gas intestinal adicional que se proyecta sobre el ala ilíaca. El gas intestinal es también una razón importante

en el retraso diagnóstico de tumores localizados en el sacro; la mejor estrategia para lidiar con esto es identificar todas las corticales de los forámenes neurales. Una tercera radiolucencia comúnmente encontrada, bien definida, a menudo bilateral y situada en la rama inferior del hueso isquiático, es la que se puede observar en adolescentes, siendo secundaria al origen de los músculos rotadores de la cadera, en particular el músculo cuadrado femoral<sup>7</sup>. En niños y adolescentes, también es importante tener en cuenta una posible irregularidad en la sincondrosis isquio-púbica, más a menudo en el lado izquierdo, que generalmente está dentro de la variabilidad de la normalidad.<sup>13</sup>

Los componentes óseos del área pélvica contienen toda la médula ósea hematopoyética. Las características de intensidad de la señal RM de la médula ósea hematopoyética (relativamente baja en T1, e intermedias en las secuencias sensibles a los fluidos) y las sincondrosis entre los centros de crecimiento de la pelvis son una fuente de variantes normales que pueden simular un tumor. Sin embargo, al mismo tiempo, estas estructuras son localizaciones preferenciales de tumores,

lo que contribuye a una dificultad adicional para hacer un diagnóstico por imagen.<sup>7,10-11</sup>

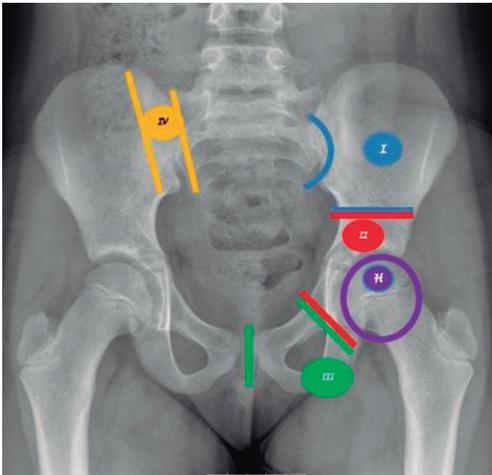
La RM es superior al mostrar la relación entre los tumores y la anatomía quirúrgica y, por lo tanto, es el método de estadificación preferido. En la pelvis, las estructuras anatómicas individuales que incluyen el contenido pélvico son, además de los compartimentos quirúrgicos, utilizados para planificar la cirugía. El músculo pectíneo es una barrera importante entre los tumores que se extienden anteriormente desde la región de la cadera pélvica en un lado, y el paquete neurovascular, que se encuentra en la superficie del músculo pectíneo, en el otro lado. Los tumores que surgen del hueso ilíaco se extienden fácilmente, pero a menudo se limitan al músculo ilíaco medialmente y al compartimento del músculo glúteo lateralmente. En la parte superior del muslo se identifican tres compartimentos; el anterior (cuádriceps, tensor de la fascia lata, iliopsoas, Sartorius, banda iliotibial), posterior (semitendinoso, semimembranoso y bíceps femoral) y el compartimento medial (aductor largo, corto, magnus y gracilis). Se debe prestar especial atención a las estructuras que cruzan las fron-



**Figura 2.** Niño de 7 años que se presentó con cojera y dolor de cadera. a) en la radiografía se puede observar una lucencia en el acetábulo izquierdo. b) en la RM se observa un tumor de volumen importante y afección de partes blandas. Tras biopsia, se hizo el diagnóstico de sarcoma de Ewing.

terias, o son extracompartimentales, es decir, arterias, venas, nervios y el músculo de Sartorius (se encuentra principalmente en el compartimiento anterior).<sup>10-11</sup> Las articulaciones sacro-iliacas (SI) y de cadera son, debido a la parte fibrosa no cartilaginosa de la articulación SI, el ligamento redondo en la cadera, y los cambios osteoartrotríticos frecuentemente presentes con destrucción del cartilago y movimiento limitado, más fácilmente cruzados por tumores (es decir, osteosarcoma, condrosarcoma y tumor de células gigantes) que las articulaciones en las extremidades.<sup>14</sup>

La ubicación de los tumores en la pelvis y el requisito de resección en bloque ha sido clasificada por Enneking y Durham en 4 tipos:<sup>2</sup> el tipo I implica la resección del ilion; el tipo II implica la resección del acetábulo; y el tipo III implica la resección del isquion y de la rama púbica. Una lesión tipo IV se refiere a una lesión que involucra una porción del sacro. El sufijo H se utiliza cuando hay resección de la cabeza femoral.<sup>16</sup> (Fig. 3). La región pélvica



**Figura 3.** Clasificación de la resección en bloque de tumores pélvicos: el tipo I implica la resección del ilium; el tipo II implica la resección del acetábulo; el tipo III implica la resección del isquion y de la rama púbica. Una lesión tipo IV se refiere a una lesión que involucra una porción del sacro. El sufijo H se utiliza cuando hay resección de la cabeza femoral.

más comúnmente afectada es la zona I, pero la afectación de más de una zona pélvica es común.<sup>4,6,15,16</sup> La localización más común de las lesiones pélvicas es el tipo con afectación de una sola región, principalmente la íliaca, seguida de la región de la rama isquiática e ilio-púbica y del acetábulo.<sup>16</sup>

La angiografía solía realizarse rutinariamente para delimitar la relación de los tumores pélvicos con los vasos principales y, por inferencia, de los nervios.<sup>15</sup> Todavía puede ser útil en algunos casos seleccionados, para determinar si la lesión es adecuada para el tratamiento quirúrgico. Estudios adicionales, como estudios de contraste o endoscópicos del intestino pueden estar indicados, para determinar si las vísceras tendrían que ser removidas.<sup>15</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al evaluar a un paciente con un posible tumor pélvico, se debe tener en cuenta diferentes diagnósticos posibles: lesión traumática, infección, tumor benigno o maligno. Las fracturas por avulsión ocurren en sitios específicos en el paciente adolescente. Los más importantes son la espina íliaca anterosuperior (sartorio y tensor de la fascia lata), la espina íliaca anteroinferior (recto femoral) y la tuberosidad isquiática (isquiotibiales). El hematoma postraumático, el tejido reactivo y el callo inmaduro pueden simular un tumor en la RM y las radiografías en la fase aguda y subaguda. En la fase de remodelación de la cicatrización, la anatomía distorsionada se puede confundir con un tumor óseo en las radiografías.<sup>7</sup> Una historia clínica cuidadosa es clave para el diagnóstico, ya que depender exclusivamente de las imágenes puede ser engañoso. Mientras que el 62% de los tumores óseos en la pelvis adulta son malignos, la mayoría de los tumores en la región pélvica en los niños son benignos.<sup>7</sup> En niños menores de 14 años, el 42% de los tumores y las lesiones tumorales en la región de la cadera son quiste óseo solitario u osteoma osteoide.<sup>17</sup> Al

observar los datos de incidencia, se debe tener en cuenta que los tumores comunes en lugares raros generalmente se encuentran más frecuentemente que los tumores raros en ubicaciones comunes.<sup>7</sup>

En niños, especialmente niños pequeños, menores de 2 años, se debe considerar el diagnóstico de neuroblastoma cuando se observa una lesión agresiva en la pelvis o el fémur proximal. Estos son típicamente multifocales y pueden parecerse a la osteomielitis.<sup>18</sup> El sacro pertenece, con respecto a los tumores óseos, más a la columna que a la pelvis. Los tumores y las lesiones tumorales que se encuentran con mayor frecuencia son: cordoma (25%), tumor de células gigantes (15%), quiste óseo aneurismático (13%), condrosarcoma (12%), osteosarcoma (8%), sarcoma de Ewing (8%) y varios (29%). Otros tumores, incluido el osteoma osteoide, se presentan en el sacro, pero a una frecuencia mucho menor.<sup>7</sup> El osteosarcoma, especialmente el tipo convencional, ocurre con poca frecuencia en el fémur proximal (5%) y el hueso ilíaco (3%). Otros tipos son raros en la región pélvica. El osteosarcoma es muy raro en el sacro, el pubis y los huesos isquiáticos (<1%). Las características radiográficas son similares a las del osteosarcoma en las extremidades. Su característica distintiva es la formación de osteoides, que se observa en asociación con la destrucción asimétrica del hueso y la extensión asimétrica del tejido blando. Los osteosarcomas pélvicos son más grandes que los de la extremidad y más a menudo contienen grandes componentes cartilagosos (tipo de osteosarcoma convencional o condroblástico dependiendo de la fracción de tumor que consiste en cartílago). Los componentes cartilagosos se identifican cuando se observa una mejora del tipo de anillo y arco en la RM mejorada con quelato de Gd. Las consideraciones diferenciales más importantes son el condrosarcoma, especialmente cuando hay un componente cartilaginoso grande, y el

sarcoma de Ewing. El sarcoma de Ewing tiene una destrucción más simétrica y una mayor extensión de partes blandas.<sup>7</sup>

En orden descendente de frecuencia, los condrosarcomas centrales se producen en el fémur proximal (11%), hueso ilíaco (10%), hueso púbico (5%), sacro (2%) y hueso isquiático (1%). Para el condrosarcoma periférico, la distribución de frecuencia es: hueso ilíaco (14%), hueso púbico (11%) y fémur proximal (7%). El condrosarcoma es el tumor óseo en la pelvis que causa la gran mayoría de los problemas clínicos. La razón principal es que los condrosarcomas suelen ser grandes cuando se detectan. Además, los tumores son muy frágiles y se rompen fácilmente durante la manipulación quirúrgica, lo que conduce a un derrame tumoral en el lecho quirúrgico. Esto a menudo resulta en múltiples recurrencias de partes blandas. Otro problema es que los grados más altos de condrosarcoma convencional son más frecuentes que en el esqueleto periférico. La prevalencia de condrosarcoma de grado 2 y 3 en todo el fémur es del 45%, en comparación con el 70% en el hueso ilíaco. El diagnóstico es sencillo debido a las características calcificaciones cartilagosas de palomitas de maíz que se observan en las radiografías, y al patrón de realce de anillo y arco en la RM.<sup>7</sup> Los tumores cartilagosos en la pelvis y el esqueleto axial mayor de 5 cm son malignos.<sup>19</sup> Aunque el osteocondroma no es raro en los tres huesos pélvicos (7%), se encuentran con mayor frecuencia en el fémur proximal (11%). En el hueso ilíaco, el osteocondroma ocurre casi tan frecuentemente como el condrosarcoma periférico. Sin embargo, el condrosarcoma periférico es tres veces más común que el osteocondroma benigno cuando observamos el hueso púbico y el fémur proximal. Los criterios para diferenciar los dos son los mismos que en cualquier otra parte del cuerpo. A favor de la malignidad se encuentran el tamaño (> 5 cm), el capuchón cartilaginoso grueso (> 2 cm) y la mejora rápida en las imágenes de RM dinámicas mejora-

das con Gd (menos de 10 segundos después del realce arterial). Una característica adicional del osteocondroma en el fémur proximal, puede ser una bolsa grande. La bursa causa síntomas mecánicos, puede confundirse con una tapa cartilaginosa, puede contener partículas cartilaginosas que se ven malignas en la histología, y a menudo se asocia con un osteocondroma de potenciación rápida, que es secundario a la fricción mecánica. Los osteocondromas en niños también aumentan rápidamente, esto no debe confundirse con un signo de malignidad. Una ubicación típica del condrosarcoma de células claras (solo el 2% de todos los condrosarcomas) en la epífisis proximal del fémur. Existe cierta superposición en las edades, pero típicamente un tumor epifisario en el fémur proximal en un paciente de menos de 25 años, que muestra cambios reactivos marcados es un condroblastoma. Cuando el paciente es algo mayor, y los cambios reactivos son menos pronunciados, se debe considerar el diagnóstico de condrosarcoma de células claras. Los condroblastomas no son raros en el fémur proximal (15%), pero son raros en los tres huesos de la pelvis (1%). El sarcoma de Ewing es relativamente frecuente en el hueso ilíaco (14%), el fémur proximal (9%) y menos común en los huesos isquiales (3%) y púbicos (3%). Aunque las características radiográficas son las mismas que en las ubicaciones de las extremidades, la esclerosis reactiva a menudo es más prominente en el hueso ilíaco que en las extremidades. El diagnóstico diferencial más importante es el osteosarcoma. A diferencia del osteosarcoma, el sarcoma de Ewing penetra fácilmente en el hueso cortical sin una gran destrucción, y se extiende de forma concéntrica. Cuando se encuentra en el hueso ilíaco, se extiende fácilmente tanto en los compartimentos de los músculos glúteo como ilíaco. La histiocitosis de células de Langerhans también es una consideración diferencial, pero la masa de partes blandas es mucho más pequeña en esta condición. Además, la marcada reac-

ción de tejido blando y reacción ósea reflejada como alta intensidad de señal en imágenes potenciadas con fluidos y aumentadas con quelato de Gd se observa típicamente en la histiocitosis de células de Langerhans, y menos llamativa o incluso ausente en el sarcoma de Ewing. El linfoma no Hodgkin es una consideración diferencial también. Al ser también un tumor de células redondas, exhibe características radiológicas similares al sarcoma de Ewing. Sin embargo, es raro, con aproximadamente el 10% de estas lesiones se producen en la región pélvica, principalmente el hueso ilíaco. La masa de tejido blando es más pequeña en el linfoma que en el sarcoma de Ewing, pero las características radiográficas pueden ser muy similares a las del sarcoma de Ewing. La esclerosis puede ser más prominente en el linfoma. El fibrosarcoma no es infrecuente en el hueso ilíaco (9%), el fémur proximal (9%), pero es poco común en los huesos isquiáticos y púbicos (3%). El Histiocitoma Fibroso Maligno (HFM) no es poco frecuente en el fémur proximal (12%), pero es raro en otros componentes de la pelvis. Fibrosarcoma y HFM comparten las mismas características radiológicas, y estas son claramente malignas, pero no discriminatorias hacia otros tipos de sarcoma.<sup>7</sup>

## TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de los tumores malignos de la pelvis es multidisciplinar, incluyendo la quimioterapia sistémica, el trasplante de médula ósea, la resección quirúrgica y los diferentes tipos de radioterapia para tumores sensibles, como el sarcoma de Ewing. Se recomienda la cirugía conservadora de extremidades (hemipelvectomía interna), con el objetivo de mantener la calidad de vida y evitar mutilar tras la cirugía mayor de amputación.<sup>3-6, 8,16</sup> La decisión de realizar la reconstrucción de la extremidad versus la amputación en el sarcoma infantil sigue siendo difícil y depende de diferentes criterios, incluso el tipo de tumor, la ubicación y la presencia de metástasis.

Actualmente, las técnicas quirúrgicas de rescate de extremidades son preferibles a la amputación debido a tasas de supervivencia iguales o mejores a largo plazo, la posibilidad de resección de metástasis a distancia y mejores resultados funcionales.<sup>9</sup> Aunque se han logrado avances importantes en los protocolos de tratamiento del sarcoma pélvico, existe aún falta evidencia sobre las mejores pautas para manejar quirúrgicamente a los pacientes pediátricos con sarcoma pélvico, con el fin de lograr el control local de la enfermedad y evitar la recurrencia.<sup>5</sup> El objetivo final es minimizar la recurrencia del tumor y maximizar el estado funcional después de la resección del tumor.

La cirugía sigue siendo el pilar del control local del osteosarcoma,<sup>21</sup> pero en el sarcoma de Ewing, el uso de la cirugía para los tumores que surgen de la pelvis es controvertido.<sup>22</sup> La cirugía para los tumores de la pelvis suele ser difícil debido al gran tamaño de la presentación y la proximidad de las estructuras vitales dentro de la pelvis, lo que a menudo dificulta la capacidad de lograr una escisión y reconstrucción tumoral adecuada.<sup>21,22</sup> Aunque el salvamento de la extremidad suele ser el objetivo de la resección quirúrgica de los tumores pélvicos, todavía existe un papel para la amputación, en particular para los tumores donde el margen o la función se verán comprometidos por el intento de rescate de la extremidad. Los avances en el tratamiento de estos tumores raros, particularmente las mejoras en las imágenes, la quimioterapia multimodal y la radioterapia dirigida, se han traducido en una mejora en las tasas de recidiva local, evolución libre de enfermedad y supervivencia general. Sin embargo, a pesar de estos avances, los tumores que surgen de la pelvis siguen teniendo un mal pronóstico en comparación con los de otros sitios.<sup>4, 20-25</sup>

La combinación de tratamiento sistémico (quimioterapia y radioterapia) con resección quirúrgica para control local ha mejorado las tasas de supervivencia.<sup>3,6, 20,26</sup> El procedi-

miento de salvamento de la extremidad para el sarcoma pélvico (hemipelvectomía interna) incluye resección ósea innominada parcial o completa con preservación de la extremidad inferior.<sup>3,6, 15, 20,26</sup> Originalmente, las hemipelvectomías designaban la amputación de la extremidad inferior afectada y la desarticulación concomitante del hueso innominado.<sup>15,23</sup>

Actualmente, los procedimientos de hemipelvectomía se dividen en externos (amputación) e internos (cirugía conservadora de extremidades); este último se subdivide de acuerdo con la clasificación de Enneking y Dunham modificada: Tipo I, resección ilíaca; Tipo II, resección acetabular; Tipo III, resección de la rama isquiopúbica; Tipo IV, resección de la articulación sacroilíaca; y Tipo H, si ocurre la resección de la cabeza femoral.<sup>4,15</sup> (Fig. 4). La incisión pélvica utilitaria permite una resección adecuada de la mayoría de los tumores de la cintura pélvica. La incisión comienza en la espina ilíaca postero-inferior y se extiende a lo largo de la cresta ilíaca hacia la espina ilíaca antero-superior. Se divide en dos brazos: uno se lleva a lo largo del ligamento inguinal hasta la sínfisis del pubis, y el otro gira distalmente sobre el muslo anterior por un tercio de la longitud del muslo y luego se curva lateralmente justo posterior al eje de la fémur debajo del trocánter mayor y sigue la inserción del músculo glúteo mayor. Reflectando el colgajo posterior del glúteo mayor se expone el tercio proximal del fémur, la muesca ciática, los ligamentos sacrotuberoso y sacroespinosos, el origen de los isquiotibiales del isquion, el margen lateral del sacro, y toda la nalga.<sup>4,15</sup>

La cirugía de reconstrucción de salvamento de extremidades se ha vuelto más común debido a las mejoras en los regímenes de quimioterapia y las técnicas quirúrgicas. Cuando el salvamento de la extremidad no es factible, las alternativas son la radioterapia y la amputación.<sup>20</sup> Con el fin de mejorar la tasa de supervivencia, el estándar es lograr la



**Figura 4.** Tratamiento de sarcoma de Ewing en el niño de 7 años con radiografía y RM en la Figura 2. **a)** Hemipelvectomía interna. **b)** La reconstrucción se realizó con una transposición de cadera al cartílago articular sacro, utilizando una manga de polietileno para reconstruir la cápsula femoral, que luego se unió a la superficie sacra con suturas de anclaje. Los músculos rotadores restantes, así como los glúteos menor y medio, se volvieron a unir a la neocápsula; el glúteo mayor se unió a la musculatura sacroespinal y a los músculos de la pared abdominal. Después de la operación, se inmovilizó en un yeso pelvipédico unilateral. **c)** Radiografía a los 12 años de edad, 4 años tras la intervención quirúrgica: la neoarticulación se mantiene y se observa una dismetría. **d)** resultado clínico a los 12 años de edad, más de 4 años después del tratamiento quirúrgico. El paciente utiliza un alza de 2 cm en el zapato izquierdo y ha sido sometido en esa edad a una epifisiodesis definitiva de fémur y tibia derechos.

resección tumoral completa con amplios márgenes.<sup>20</sup> Si el fascículo neurovascular se ve afectado y si se anticipa una pérdida excesiva de tejido blando, se debe considerar la amputación.<sup>5,15,20,26</sup> La reconstrucción después de la resección del tumor depende de la extensión de la pérdida ósea y del tejido blando. La preservación de la continuidad espinopélica es una consideración importante y puede alterar el método de reconstrucción.<sup>8, 26-27</sup>

La hemipelvectomía externa a menudo permite márgenes adecuados, pero se asocia con una morbilidad considerable. La hemipelvectomía interna es una opción apropiada cuando se pueden obtener márgenes oncológicos; sin embargo, la función y la supervivencia a largo plazo todavía no están completamente establecidas en la literatura.<sup>28</sup>

La reconstrucción de tipo 1 descrita por Enneking y Dunham incluye la escisión del ala ilíaca y la aproximación de la parte restante del ilion al ala sacra.<sup>15</sup> Alternativamente, la utilización de autoinjerto o aloinjerto y fijación permite preservar la continuidad. El uso de injerto de peroné vascularizado puede mejorar la cicatrización del hueso y permitir una deambulación más temprana.<sup>8,20,26</sup> Se puede agregar estabilidad adicional a la fijación al añadir una o dos barras.<sup>29</sup>

Proporcionar estabilidad mecánica para la extremidad inferior es desafiante después de las resecciones tipo 2. La fusión ilíaca-femoral proporciona estabilidad pero compromete la movilidad articular.<sup>15</sup> Las reconstrucciones de endoprótesis de silla proporcionan una alternativa con buen resultado funcional<sup>30</sup>, pero también puede resultar en un rango de movimiento limitado y una fuerza de abductor pobre.<sup>31,32</sup> Las endoprótesis de asiento no están indicadas en casos de destrucción o resección masiva de ilion, mala calidad de los tejidos blandos o ausencia de psoas y abductores después de la resección.<sup>31</sup>

Cuando la resección afecta a las zonas 1 + 2, las opciones pueden incluir la reconstruc-

ción con artrodesis isquiofemoral<sup>15</sup> o dejar el miembro suspendido de modo que la cabeza femoral migre proximalmente y desarrolle una pseudoartrosis con el sacro.<sup>20,33</sup> El resultado funcional después de la hemipelvectomía con un miembro suspenso podrá ser más favorable dado que la flexión de la cadera puede mantenerse en comparación con la artrodesis isquiofemoral.<sup>33</sup> La coaptación isquiofemoral con un cable también puede proporcionar un resultado funcional y un rango de movimiento muy buenos a pesar de la discrepancia en la longitud de la pierna.<sup>5</sup>

Desafortunadamente, los procedimientos de preservación pélvica están asociados con una alta tasa de recurrencia local (15-50%), de complicaciones y / o morbilidad postoperatorias (hasta 60%).<sup>34</sup> Una pregunta importante que surge en el aspecto quirúrgico es: cuáles son las opciones disponibles actualmente de la reconstrucción pélvica después de crear el defecto, teniendo en cuenta el resultado funcional.<sup>4</sup> Las opciones reconstructivas actuales incluyen: (a) autoinjertos: microvascularizados, no vascularizados o libres; (b) hueso resecado enfermo en autoclave de la misma pelvis; (c) aloinjertos: de los bancos de huesos (diferentes tipos de preservación); (d) implantes hechos a medida: preparados para cada caso; (e) ninguna reconstrucción, lo que significa que no existe una necesidad real o una unión fibrosa; (f) tipos de prótesis de silla de montar; (g) técnicas de resección de artrodesis; (h) reconstrucciones locales improvisadas: el uso de placas, agujas y tornillos con cemento óseo; y (i) una combinación de los anteriores.<sup>15,38-45</sup> Cada una de las opciones anteriores tiene una larga lista de ventajas y desventajas. Las indicaciones de uso dependen obviamente de factores clínicos como: (a) la edad del paciente (un niño en crecimiento frente a un adulto o un paciente geriátrico); (b) la anatomía y la extensión del sitio resecado (extirpación de partes que no soportan peso frente a las que soportan peso, o elementos

móviles tales como la articulación de la cadera); (c) el tipo de tumor (sarcoma primario o tumor benigno agresivo con intención de curar versus enfermedad ósea metastásica con intención de mejorar inmediatamente el dolor y la movilidad); y (d) la disponibilidad de materiales relativos al momento de la cirugía.<sup>4</sup>

La función principal de la pelvis es soportar peso, pero también contener órganos. También incluye algunas secciones que sirven únicamente como áreas para la unión muscular, como la cresta ilíaca, los huesos del pubis o el isquion per se. Antes de la cirugía, los pacientes deben tener una RM preoperatoria. Una angiografía para planificación o embolización, o ambos, puede ser útil. Al revisar los estudios de estadificación antes de la cirugía y especialmente en la etapa final, se debe prestar especial atención a los siguientes detalles: en el sacro, la lesión cruza la línea media, la línea foraminal o la línea de la articulación sacroiliaca; en el hueso ilíaco: la lesión cruza la línea de la articulación sacroiliaca, el techo acetabular (la cantidad de hueso esponjoso no comprometido del techo acetabular realmente existe: por encima o por debajo de 0,5 cm del cartílago articular) o el techo de la escotadura ciática que es el puente real entre la extremidad y el esqueleto axial; en las áreas púbica e isquiática: ¿la lesión cruza la sínfisis del pubis y qué parte de la pared acetabular medial está involucrada?<sup>4</sup> Los detalles importantes de los tejidos blandos que deben notarse son: la necesidad de reseca el músculo psoas (con o sin el nervio femoral) de acuerdo con su participación o por consideraciones de margen; la extensión de la afectación del músculo glúteo mayor (sirve como el colgajo principal para el cierre de la herida); afectación del nervio ciático y las raíces; la necesidad de cerrar la ilíaca interna o las arterias y venas glúteas superiores (ya que estos son los alimentadores del colgajo muscular del glúteo mayor).<sup>4</sup>

Las complicaciones quirúrgicas incluyen: infecciones (superficiales y profundas), daño

a los nervios y problemas vasculares y viscerales.<sup>4,15,33,38</sup> Kollender et al. informaron una tasa de infección del 14%.<sup>4</sup> Esos pacientes fueron tratados con éxito mediante una combinación de desbridamiento quirúrgico, cuidado de heridas y antibióticos, y en solo un paciente se necesitó la eliminación del "implante".<sup>4</sup> Dependiendo de la afección tumoral, puede ser necesaria la resección de las raíces espinales, el nervio ciático o femoral.<sup>4,15,33,38</sup> Las complicaciones vasculares y viscerales son relativamente raras.<sup>4</sup>

En la actualidad, el objetivo del tratamiento de pacientes con cáncer se centra más en la calidad de vida, y se ha expandido desde la cura solo hasta la cura con menos procedimientos de mutilación. La compleja anatomía de la pelvis y el gran tamaño de los tumores llevaron a muchos cirujanos a realizar amputaciones mayores en el pasado.<sup>17,18</sup> Los enfoques de tratamiento multimodal, que incluyen combinaciones de quimioterapia, radioterapia y cirugía, permiten que más pacientes se sometan a procedimientos de conservación de extremidades.<sup>7,12,16,30</sup> Esto es especialmente importante para los niños y adolescentes que potencialmente tienen muchos más años para crecer y vivir. Si, por ejemplo, mediante el uso de criocirugía, podemos evitar la resección del techo acetabular (resección de tipo I solamente en lugar de los tipos I y II) sin comprometer los márgenes, nos parece justificado. Cabe destacar que la experiencia de usar criocirugía en pacientes con sarcoma de Ewing es muy limitada.

La pelvis tiene tres funciones diferentes: es un órgano que soporta el peso, contiene vísceras importantes y sirve como punto de unión muscular. El principal vector del eje que soporta el peso comienza en la columna vertebral y se mueve desde la vértebra L5 a través del ala sacra, la articulación sacro-iliaca hasta el techo de la escotadura ciática y el techo del acetábulo y luego a través de la articulación de la cadera hasta la extremidad

correspondiente. El hueso ilíaco per se, a excepción del techo acetabular y el techo de la escotadura ciática, no es un hueso que soporta el peso. Lo mismo es cierto para la pared medial del acetábulo, los huesos púbicos y el isquion. Las resecciones sacras parciales generalmente no causan problemas de carga de peso, pero pueden causar déficits neurológicos. Entonces, en todos estos casos, no hay una necesidad real de reconstrucción. Se vuelve más complicado si el tumor involucra la línea de la articulación sacro-iliaca, el techo de la escotadura ciática o el techo acetabular. Estas áreas, aunque de dimensión pequeña, son cruciales como elementos que soportan peso y en cualquier resección de uno o más de ellos, se necesita reconstrucción de una forma u otra.<sup>4</sup> Numerosas opciones reconstructivas están disponibles y cada una de ellas tiene ventajas y desventajas. Los autoinjertos y aloinjertos no son buenas opciones reconstructivas inmediatas en los enormes sarcomas que se tratan con quimioterapia y radioterapia porque no se unen y tienen altas tasas de infección.<sup>41-42</sup> Los implantes personalizados son caros y el implante debe pedirse por adelantado, antes de la cirugía, lo que puede crear un problema porque el tumor cambia y el implante no encaja.<sup>38,44-45</sup> La prótesis de silla se introduce especialmente en una resección combinada tipo II y III, principalmente en personas mayores.<sup>38-39,43</sup> En la técnica de artrodesis de resección, el paciente pierde la articulación de la cadera que funciona, lo que no se recomienda en pacientes jóvenes e independientes.

En niños, la presencia del cartílago trirradiado puede permitir realizar una escisión amplia conservando una parte del acetábulo. Preservar al menos una parte del acetábulo puede evitar la reconstrucción, mejorando así el resultado funcional y disminuyendo la tasa de complicaciones. Se ha considerado que la placa de crecimiento es capaz de prevenir la diseminación del tumor, aunque esta barrera no es impe-

netrable.<sup>46</sup> En consecuencia, el requisito previo para esta estrategia es un cartílago trirradiado abierto y el tumor que no lo cruza.<sup>47</sup> El cartílago trirradiado debe considerarse cuidadosamente para el sarcoma de Ewing localizado en el acetábulo (tipo II) en niños. Al igual que los tumores de huesos largos, la presencia de una placa de crecimiento libre de enfermedad puede permitir una resección menos extensa y preservar la mayor parte del acetábulo. Las ventajas son múltiples: no hay necesidad de reconstrucción, menos complicaciones, no hay discrepancia en la longitud de las piernas y un resultado funcional excelente en el seguimiento a los 12 años.<sup>48</sup>

Gebert et al describieron tres tipos diferentes de procedimientos quirúrgicos, cada uno diseñado para un tumor y una ubicación de diferente tamaño. En lugar de reconstruir el anillo pélvico, estos procedimientos quirúrgicos crean una "articulación neo", que produce un acortamiento del miembro inferior. En los casos en que la sección inferior del acetábulo no está afectada, el procedimiento de transposición se realiza fijando la sección inferior del acetábulo al hueso conservado (Os ilium o sacro), siguiendo una rotación de 90° (Tipo I). Si todo el acetábulo está contaminado por tumor, se restaura una cápsula artificial utilizando un tubo de unión MUTARS1 (Mutars1 Implantcast, Buxtehude, Alemania). En caso de un tumor intraarticular de la articulación de la cadera o infiltración tumoral del fémur proximal se realiza una resección extraarticular en bloque del fémur proximal en combinación con una hemipelvectomía. Se utiliza una endoprótesis con una cabeza bipolar (incrustada en un tubo y transpuesta al hueso) para reconstruir el fémur proximal.

Cuando se compara con otras opciones para la reconstrucción, la principal ventaja de la transposición de la cadera es el hecho de que la resección se puede hacer sin tener en cuenta la reconstrucción. Los hallazgos intraoperatorios pueden dictar la colocación de la neoarticulación y cuando ha habido un creci-

miento tumoral significativo desde la última imagen, la resección puede ampliarse sin forzar al cirujano a depender de una endoprótesis personalizada o de un aloinjerto elegido. Esto puede explicar las tasas relativamente bajas de márgenes inadecuados. La principal desventaja de la transposición de cadera es el acortamiento resultante de la pierna. La transposición de la cadera es un excelente procedimiento quirúrgico para lograr amplios márgenes en los tumores periacetabulares y un buen resultado funcional.<sup>49</sup> (Fig. 3).

Recientemente, se ha demostrado una supervivencia global del 31,7% a los 10 años para el sarcoma de Ewing y un 33,5% para el osteosarcoma.<sup>3</sup> La mala supervivencia en este grupo de edad es informada por varios autores.<sup>5-6,17,20-21,26,35,36</sup> Esta escasa supervivencia se explica, al menos en parte, por el gran número de pacientes que presentan metástasis en el momento del diagnóstico y porque los tumores alcanzan un gran volumen antes de la presentación, lo que es un conocido factor de pronóstico pobre. Sin embargo, la respuesta histológica a la quimioterapia es el factor pronóstico positivo más fuerte y nuestro resultado muestra que la respuesta a la quimioterapia no ha cambiado con el advenimiento de los regímenes modernos de multiagentes que posiblemente explican estos cambios menores en la supervivencia.<sup>3,22,25</sup>

Para lograr mejoras en la supervivencia, el tratamiento sistémico debe combinarse con el control local, ya que la recurrencia local se asocia con un mal pronóstico.<sup>37</sup>

La respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado ser uno de los factores más importantes que predicen el resultado, en términos de supervivencia<sup>50,51</sup> y recidiva local.<sup>52-55</sup>

En un estudio reciente, Laitinen et al no han demostrado una ventaja de supervivencia superior o supervivencia libre de enfermedad para los pacientes tratados por resección quirúrgica en comparación con aquellos que fue-

ron tratados con radioterapia definitiva como control local.<sup>3</sup> Sus resultados respaldan los hallazgos previos de que la respuesta a la quimioterapia fue un factor significativo que predecía la supervivencia en la población pediátrica. Curiosamente, también han demostrado que, para pacientes con sarcoma de Ewing de la pelvis, la respuesta a la quimioterapia tuvo un efecto más significativo sobre la recidiva local que el margen quirúrgico logrado en la resección. La tasa de recidiva local fue del 67% en pacientes con una respuesta deficiente a la quimioterapia, independientemente del margen quirúrgico, en comparación con el 13% en aquellos con buena necrosis. Cuando se usa la radioterapia como control local definitivo, está dificultada la evaluación de la respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, cuando se utilizó la radioterapia como control definitivo, la radioterapia confirió una tasa de recurrencia local del 29%, que se comparó con el 13% que se observó en los tratados con una combinación de radioterapia y cirugía en quienes hubo una buena respuesta a la quimioterapia.<sup>3</sup>

El papel de la radioterapia preoperatoria ha sido muy debatido con los defensores que destacan la reducción en el volumen del tumor y el aumento de la necrosis tumoral como ventajas.<sup>55</sup> Sin embargo, el efecto de la radioterapia preoperatoria sobre la recidiva local y el efecto posterior sobre la supervivencia global son menos claros. En un estudio reciente, no se observó un efecto significativo sobre la supervivencia o la recidiva local con la radioterapia preoperatoria, pero se ha sugerido que la radioterapia puede tener un papel más importante en el control local, ya sea preoperatoria o postoperatoriamente y que los efectos positivos de la radioterapia preoperatoria pueden traducirse en una reducción de la recurrencia local y las mejoras posteriores en la supervivencia general.<sup>3</sup>

La respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante se ha demostrado como un predictor de supervivencia libre de enferme-

dad y general, pero depende de la evaluación de la muestra de resección.<sup>50</sup> Las evaluaciones no invasivas de la respuesta incluyen radiografía post-quimioterapia, angiografía, gammagrafía, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones: tomografía computarizada; sin embargo, estas evaluaciones no han demostrado ser tan confiables o predictivas como la evaluación histológica.<sup>56-57</sup> La resonancia magnética con contraste dinámico ha demostrado un buen valor predictivo en la evaluación de la respuesta tumoral a la quimioterapia con una correlación del 67% con la evaluación histológica en aquellos con una buena respuesta y del 88% en aquellos con una respuesta deficiente.<sup>58-59</sup> Como esta respuesta es el predictor más poderoso de la subsiguiente supervivencia libre de enfermedad y general para pacientes con sarcoma óseo primario de la pelvis, será importante realizar esfuerzos adicionales para identificar métodos no histológicos para predecir la respuesta a la quimioterapia neo-adyuvante y guiar el control sistémico adicional.<sup>3</sup>

El propósito de la reconstrucción de salvamento de la extremidad es preservar el miembro y la función. Kadhim et al encontraron que los pacientes con sarcoma pélvico tratados con un procedimiento de salvamento de la extremidad pueden beneficiarse y tener un buen resultado funcional, específicamente la capacidad preservada de ser móviles y ambulatorios. Desde el punto de vista quirúrgico, la indicación de cada procedimiento de reconstrucción depende de la extensión del tumor y de las zonas de resección. La colaboración entre los oncólogos quirúrgicos y médicos es importante para definir los pros y los contras de cada método de reconstrucción quirúrgica para cada paciente.<sup>5</sup>

Cuando se seleccionan de forma apropiada, los pacientes que reciben procedimientos de recuperación de la extremidad conservan su función pero requieren una rehabilitación prolongada.<sup>35</sup> La rehabilitación después de los

procedimientos de reconstrucción de extremidades es un proceso prolongado en comparación con el procedimiento después de la amputación. El tiempo de recuperación puede ser incluso más corto si el paciente puede usar muletas. Los pacientes con esperanza de vida corta pueden no beneficiarse de los procedimientos de rescate de la extremidad y la amputación a menudo se indica con fines paliativos.<sup>15,20</sup>

En los casos en que los pacientes se sometieron a hemipelvectomía interna, la reconstrucción pélvica no se realizó en la mayoría de los casos<sup>59-60</sup> (88.5% de los casos presentes); solo un estudio presentó un mayor número de pacientes sometidos a reconstrucción.<sup>16</sup>

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, la más común es la infección<sup>6,22</sup>; la incidencia más alta, hasta 25%, ocurre en pacientes que se someten a algún tipo de reconstrucción.<sup>16</sup> Otras complicaciones observadas son la trombosis venosa profunda, la dehiscencia y la necrosis.<sup>61-63</sup>

En estos pacientes, las complicaciones postoperatorias no son infrecuentes. Las disecciones grandes pueden comprometer la viabilidad de los colgajos musculares y a menudo hay un gran espacio muerto que conduce a la formación de colecciones y, en consecuencia, a la infección del sitio quirúrgico.<sup>16,64</sup>

La recurrencia local después de la hemipelvectomía no es infrecuente en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma<sup>16,21-22</sup> y puede llegar al 42%.<sup>6</sup>

Desafortunadamente, los procedimientos de preservación pélvica están asociados con una alta tasa de recurrencia local (15-50%) y complicaciones y / o morbilidad postoperatorias (hasta 60%).<sup>4,38</sup>

Si, por ejemplo, mediante el uso de criocirugía, podemos evitar la resección del techo acetabular (resección de tipo I solamente en lugar de los tipos I y II) sin comprometer los

márgenes, nos parece justificado. Cabe destacar que la experiencia de utilizar la criocirugía en pacientes con sarcoma de Ewing es muy limitada. Numerosas opciones reconstructivas están disponibles y cada una de ellas tiene ventajas y desventajas.<sup>4</sup>

## PRONÓSTICO

Varios factores influyen en el pronóstico, como la precocidad de diagnóstico, el grado histológico (cuando sea relevante), la presencia de metástasis y los márgenes quirúrgicos, entre otros.<sup>16,21,58</sup>

En una serie de 26 pacientes sometidos a cirugía para un tumor pélvico, Kadhim et al. encontraron que 4 pacientes desarrollaron escoliosis después de la cirugía e hipotetizaron que esto podría estar parcialmente relacionado con la oblicuidad pélvica después de la resección y reconstrucción del tumor pélvico. En este estudio hubo una buena tasa de supervivencia en el seguimiento a corto plazo.<sup>5</sup>

La tasa de supervivencia del sarcoma pélvico a los cinco y diez años es baja en comparación con otras localizaciones anatómicas, principalmente debido a la presentación tardía con gran tamaño tumoral y enfermedad metastásica.<sup>3,5-6</sup> La resección tumoral con amplios márgenes quirúrgicos puede ser un desafío en tumores localizados cerca de estructuras neurovasculares importantes como en el sacro.<sup>65-66</sup>

Kadhim et al encontraron en su estudio que tres de cada cinco niños que presentaban osteosarcoma pélvico no sobrevivieron después de la amputación de los cuartos traseros.<sup>5</sup> También encontraron que los pacientes con sarcoma de Ewing con una respuesta casi completa a la quimioterapia (tasa de necrosis tumoral) continuaron sobreviviendo sin evidencia de tumor, a diferencia de aquellos que tenían una tasa de necrosis más baja o tenían metástasis a distancia. El sarcoma de Ewing que no responde adecuadamente a la quimioterapia puede tener una tasa de supervivencia más baja.<sup>3</sup>

La mayoría de los estudios tienen una naturaleza retrospectiva, tamaño de muestra pequeño y heterogeneidad, lo que dificulta la comparación de diferentes métodos de reconstrucción entre los tipos de tumores, las ubicaciones anatómicas y los tipos de resección.<sup>5</sup>

El objetivo de la navegación quirúrgica es realizar la cirugía según los márgenes prácticamente planificados previamente. Ya se había publicado la precisión de la planificación 3D y la navegación en la resección del tumor óseo, así como la mejora en la precisión del corte.<sup>67-68</sup> En el estudio de Farfalli et al, ningún paciente tratado con navegación presentó márgenes intralesionales y las tasas de recurrencia fueron menores. Aunque deberíamos señalar que la diferencia en el seguimiento entre ambos grupos representaba una limitación, las ventajas de la navegación virtual han sido objeto de relativamente poca investigación hasta esta fecha. La cirugía asistida por navegación por computadora es segura y puede tener el potencial de reducir la tasa de resección intralesional de los tumores primarios de la pelvis y el sacro. Se necesitan más estudios con un número creciente de pacientes y seguimiento para aclarar la validez de estas técnicas con el fin de determinar la recurrencia local y la supervivencia.<sup>68-69</sup>

No hay informes claros en la literatura sobre lo que sería mejor en términos de resultados funcionales y complicaciones cuando se comparan los métodos de resección con y sin reconstrucción. O'Connor encontró mejores resultados a favor de la artrodesis en comparación con la no reconstrucción después de las resecciones pélvicas.<sup>33</sup> Por otro lado, Hillmann et al encontraron un 37% de malos resultados en reconstrucciones con endoprótesis frente al 79% de buenos resultados cuando no se realizó la reconstrucción.<sup>70</sup> Los cirujanos oncológicos conocen la asociación entre resecciones de tumores pélvicos y una alta frecuencia de complicaciones, siendo la

incidencia entre 15 y 60%.<sup>29,33</sup> Farfalli et al informaron una tasa de complicaciones del 28% con una asociación significativa con los procedimientos de reconstrucción de la pelvis ( $p < 0.001$ ).<sup>68</sup> Sin embargo, no se encontraron beneficios en términos de resultados funcionales entre ambos grupos. Campanacci et al. revisó a 105 pacientes después de ser tratados con hemipelvectomía interna y notó complicaciones en 56%.<sup>38</sup>

## CONCLUSIÓN

Los sarcomas óseos primarios de la pelvis son tumores de alto grado y presentan resultados oncológicos pobres. Los tumores y las lesiones similares a tumores son difíciles de detectar en las radiografías. Cuando la lesión se visualiza en radiografías, generalmente se puede hacer una lista diferencial corta, basada en la morfología y la epidemiología. La RM es la herramienta más poderosa y se usa para el diagnóstico, la terapia de monitorización y la detección de recurrencia.<sup>7</sup>

Los sarcomas del hueso pélvico en niños y adultos jóvenes son raros y se relacionan con un mal pronóstico y una alta tasa de recidiva local. Los objetivos principales del tratamiento incluyen la prevención de la recurrencia local y metástasis a distancia. Un objetivo secundario es mantener la calidad de vida evitando la cirugía amputativa mayor. Esta es la razón por la cual se recomienda la hemipelvectomía interna (una cirugía conservadora de extremidades) siempre que sea posible.<sup>4</sup> La hemipelvectomía interna puede lograrse en la mayoría de los casos y justificarse para una mejor calidad de vida en niños, adolescentes y adultos jóvenes con sarcomas. Se necesitan esfuerzos adicionales para mejorar las opciones reconstructivas en la pelvis.

La rareza de estos casos es el mayor obstáculo para construir un panorama que transmita la realidad de cada diagnóstico y qué características de un paciente permitirían indicaciones relativas o absolutas para la

hemipelvectomía. La reconstrucción pélvica después de una cirugía de rescate de la extremidad se asocia con un alto riesgo de complicaciones. Las lesiones en general afectan la zona pélvica I (hueso ilíaco) y la complicación más frecuente de la cirugía es la infección.<sup>6</sup> La navegación virtual mejora el margen quirúrgico postoperatorio.<sup>67-69</sup>

Si bien alcanzar un amplio margen quirúrgico debería ser el objetivo del tratamiento para todos los niños con tumores óseos primarios de la pelvis, en el Sarcoma de Ewing la respuesta del sarcoma a la quimioterapia tiene un mayor efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad y general. Los pacientes que demuestren una respuesta deficiente a la quimioterapia neoadyuvante se deben considerar para radioterapia posterior.<sup>3</sup>

En la pelvis, no existe una verdadera solución versátil y modular universal para la reconstrucción de los principales defectos en los elementos que soportan peso. Esto es cierto tanto para adultos como para jóvenes. Los resultados funcionales relativamente buenos logrados en estos niños y adolescentes son una prueba de la mejor capacidad de adaptación de sus tejidos.<sup>71</sup>

Excepto por el uso de autoinjertos (y en algunos casos aloinjertos y unión fibrosa), todas las opciones quirúrgicas para la reconstrucción pélvica no son soluciones permanentes en adultos y obviamente también en niños y adolescentes. Las técnicas de resección-artrodesis que pueden ser permanentes se acompañan de un deterioro funcional severo, que generalmente incluye la pérdida de la función de la articulación de la cadera. Por lo tanto, las reconstrucciones improvisadas o personalizadas eventualmente necesitarán revisión en el futuro.<sup>4</sup>

Debe recordarse que aquellos niños y adolescentes con sarcomas pélvicos primarios de alto grado son tratados con quimioterapia y radioterapia, e incluso entonces su pronóstico es pobre (<30% a 5 años de supervivencia).

Parece lógico no utilizar reconstrucciones complejas biológicas con autoinjertos en la pelvis en primera instancia, sino dejarlo como una opción para una segunda etapa más de 2 años después del final de la terapia o hasta que falle.<sup>4</sup> Este concepto nos parece apropiado en niños en crecimiento.

## REFERÉNCIAS

1. Fahey M, Spanier SS, Vander Griend RA. Osteosarcoma of the pelvis. A clinical and histopathological study of twenty-five patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Mar; 74(3):321–330.
2. Wurtz LD, Peabody TD, Simon MA. Delay in the diagnosis and treatment of primary bone sarcoma of the pelvis. *J Bone Jt Surg Am.* 1999 Mar; 81(3):317–25.
3. Laitinen M, Parry M, Albergio JI, Jeys L, Sumathi V, Grimer R Outcome of pelvic bone sarcomas in children. *J Pediatr Orthop.* 2016 Sep 3, doi:10.1097/BPO.0000000000000860.
4. Kollender Y, Shabat S, Bickels J, Flusser G, Isakov J, Neuman Y, et al. Internal hemipelvectomy for bone sarcomas in children and young adults: surgical considerations. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(4):398–404.
5. Kadhim M, Womer RB, Dormans JP. Surgical treatment of pelvic sarcoma in children: outcomes for twenty six patients. *International Orthopaedics (SICOT)* DOI 10.1007/s00264-017-3564-5.
6. Garcia JC, Martinez A, Filho RJG, Petrilli MT, Viola DC. Epidemiological characteristics of patients with pelvic tumors submitted to surgical treatment. *Rev Bras Ortop.* 2018 Jan;53(1):33–37.
7. Bloem JL, Reidsma II. Bone and Soft Tissue Tumors of Hip and Pelvis. *European Journal of Radiology* 81 (2012) 3793–3801.
8. Hubert DM, Low DW, Serletti JM, Chang B, Dormans JP. Fibula free flap reconstruction of the pelvis in children after limb-sparing internal hemipelvectomy for bone sarcoma. *Plast Reconstr Surg* 2010 Jan; 125(1):195–200.
9. Gandikota Girish, Karen Finlay, David Fessell, Deepa Pai, Qian Dong, and David Jamadar, “Imaging Review of Skeletal Tumors of the Pelvis Malignant Tumors and Tumor Mimics,” *The Scientific World Journal*, vol. 2012, Article ID 240281, 12 pages, Epub 2012 Apr 19.
10. Toomayan GA, Robertson F, Mayor NM. Lower extremity compartmental anatomy: clinical relevance to radiologists. *Skeletal Radiol* 2005 Jun;34:307–13.
11. Anderson MW, Temple HT, Dussault RG, et al. Compartmental anatomy: Relevance to staging and biopsy of musculoskeletal tumors. *Am J Roentgenol* 1999 Dec;173:1663–71.
12. Girish G, Finlay K, Fessell D, Pai D, Dong Q, Jamadar D. Imaging Review of Skeletal Tumors of the Pelvis Malignant Tumors and Tumor Mimics. *The Scientific World Journal.* 2012;2012:240281. doi:10.1100/2012/240281.
13. Herneth AM, Philipp MO, Pretterklieber ML, et al. Asymmetric closure of ischiopubic synchondrosis in pediatric patients: correlation with foot dominance. *Am J roentgenol* 2004 Feb;182:361–5.
14. Chhaya S, White LM, Kandel R, et al. Transarticular invasion of bone tumours across the sacroiliac joint. *Skeletal radiol* 2005 Dec;34:771–7.
15. Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1978 Sep; 60:731-746.
16. Angelini A, Drago G, Trovarelli G, Calabro T, Ruggieri P. Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Jan;472(1):349–59.

17. Ruggieri P, Angelini A, Montalti M, et al. Tumors and tumour-like lesions of the hip in the paediatric age: a review of the Rizzoli experience. *Hip Int* 2009 Jan-Mar;19(6): S35–45.
18. Li S, Siegal GP. Small cell tumors of bone. *Adv Anat Pathol* 2010 Jan;17:1–11.
19. Geirnaerd MJA, Hermans J, Bloem JL, et al. Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. *Am J Roentgenol* 1997 Oct;169:1097–104.
20. Hosalkar H, Dormans J. Surgical management of pelvic sarcomas in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005 Apr; 44(4): 305–317.
21. Guo W, Sun X, Ji T, et al. Outcome of surgical treatment of pelvic osteosarcoma. *J Surg Oncol*. 2012 Sep; 106:406–410.
22. Hoffmann C, Ahrens S, Dunst J, et al. Pelvic Ewing sarcoma: a retrospective analysis of 241 cases. *Cancer*. 1999 Feb; 85:869–877.
23. Grimer RJ, Chandrasekar CR, Carter SR, et al. Hindquarter amputation: is it still needed and what are the outcomes? *Bone Joint J*. 2013 Apr; 95-B:127–131.
24. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Feb; 25: 118–124.
25. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002 Feb; 20:776–790.
26. Hosalkar HS, Dormans JP. Limb sparing surgery for pediatric musculoskeletal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Apr; 42(4):295–310.
27. Jia YW, Cheng LM, Yu GR, Du CF, Yang ZY, Yu Y, Ding ZQ. A finite element analysis of the pelvic reconstruction using fibular transplantation fixed with four different rod-screw systems after type I resection. *Chin Med J* 2008 Feb; 121(4):321–326.
28. Sherman CE, O'Connor MI, Sim FH. Survival, local recurrence, and function after pelvic limb salvage at 23 to 38 years of followup. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Mar;470(3): 712–27.
29. Clemens MW, Chang EI, Selber JC, Lewis VO, Oates SD, Chang DW. Composite extremity and trunk reconstruction with vascularized fibula flap in postoncologic bone defects: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2012 Jan; 129(1):170–178.
30. Renard AJ, Veth RP, Schreuder HW, Pruszczynski M, Keller A, van Hoesel Q, Bokkerink JP. The saddle prosthesis in pelvic primary and secondary musculoskeletal tumors: functional results at several postoperative intervals. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120(3–4): 188–194.
31. Bernthal NM, Greenberg M, Heberer K, Eckardt JJ, Fowler EG. What are the functional outcomes of endoprosthetic reconstructions after tumor resection? *Clin Orthop Relat Res* 2015 Mar; 473(3):812–819.
32. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am* 1994 May 76(5):649–656.
33. O'Connor MI, Sim FH. Salvage of the limb in the treatment of malignant pelvic tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1989 Apr; 71(4): 481–494.
34. Shin KH, Rougraff BT, Simon MA. Oncologic outcomes of primary bone sarcomas of the pelvis. *Clin Orthop* 1994 Jul; 304: 207-17.
35. Hamilton SN, Carlson R, Hasan H, et al. Long-term outcomes and complications in

- pediatric Ewing sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2017 Aug; 40(4):423-428.
36. Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. Group EW. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO-CARE study. *Eur J Cancer*. 2001 Apr;37:760-766.
37. Takeuchi A, Lewis VO, Satcher RL, et al. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Oct; 472:3188-3195.
38. Campanacci M, Capanna R. Pelvic resections: the Rizzoli institute experience. *Orthop Clin North Am* 1991 Jan; 22: 65-86.
39. Aboulaflia AJ, Buch R, Mathews J, Li W, Malawer MM. Reconstruction using the saddle prosthesis following excision of primary and metastatic periacetabular tumors. *Clin Orthop* 1995 May; 314: 203-13.
40. Aho AJ, Ekfors T, Dean PB, et al. Incorporation and clinical results of large allografts of the extremities and pelvis. *Clin Orthop* 1994 Oct; 307: 200-13.
41. Harrington KD. The use of hemipelvic allografts or autoclaved grafts for reconstruction after wide resection of malignant tumors of the pelvis. *J Bone Joint Surg* 1992 Mar; 74A: 331-41.
42. Johnson JTH. Reconstruction of the pelvic ring following tumor resection. *J Bone Joint Surg* 1978 Sep; 60A: 747-51.
43. Nieder E, Elson RA, Engelbrecht E, et al. The saddle prosthesis for salvage of the destroyed acetabulum. *J Bone Joint Surg* 1990 Nov; 72B: 1014-22.
44. Uchida A, Myoui A, Araki N, et al. Prosthetic reconstruction for periacetabular malignant tumors. *Clin Orthop* 1996 May; 326: 238-45.
45. Windhager R, Karner J, Kutschera HP, et al. Limb salvage in periacetabular sarcomas. *Clin Orthop* 1996 Oct; 331: 265-76.
46. Winkelmann W. A new surgical method in malignant tumors of the ilium. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1988 Dec;126:671-674.
47. Paniel M, Gentet JC, Scheiner C, et al. Physeal and epiphyseal extent of primary malignant bone tumors in childhood. Correlation of preoperative MRI and the pathologic examination. *Pediatr Radiol*. 1993;23:421-424.
48. Sales de Gauzy J, Lafontan V, Ursei M, Accadbled M. Ewing Sarcoma of the Acetabulum in Children: A "Growth Plate-based" Surgical Strategy. *J Pediatr Orthop* 2014 Apr-May;34:326-330.
49. Gebert C, Wessling M, Hoffman C, Roedl R, Winkelmann W, Gosheger G, Harges J. Hip Transposition as a Limb Salvage Procedure Following the Resection of Periacetabular Tumors. *J Surg. Oncol*. 2011;103: 269-275.
50. 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 Jul;80:1020-1033.
51. Garcia-Castellano JM, Atallah Yordi N, Reyes C, Healey JH. Histopathologic and radiologic assessment of chemotherapeutic response in Ewing's sarcoma: A review. *Sarcoma*. 2012;2012:357424. doi:10.1155/2012/357424.
52. Lin PP, Jaffe N, Herzog CE, et al. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer*. 2007 Feb;109:603-611.
53. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Oct; 57:549-553.
54. Picci P, Rougraff BT, Bacci G, et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol*. 1993 Sep;11:1763-1769.

55. Donati D, Yin J, Di Bella C, et al. Local and distant control in non-metastatic pelvic Ewing's sarcoma patients. *J Surg Oncol*. 2007 Jul;96:19–25.
56. Verstraete KL, Lang P. Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol*. 2000 Jun;34:229–246.
57. Abudu A, Davies AM, Pynsent PB, et al. Tumour volume as a predictor of necrosis after chemotherapy in Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Mar; 81:317–322.
58. Amit P, Patro DK, Basu D, Elangovan S, Parathasarathy. Role of dynamic MRI and clinical assessment in predicting histologic response to neoadjuvant chemotherapy in bone sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 2014;37:384–390.
59. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A, et al. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology*. 1990 Jun; 175:791–796.
60. Makhson A. Extralesional resection for tumours of the pelvic bones. *Int Orthop*. 1997;21(1):41–5.
61. Lackman RD, Crawford EA, Hosalkar HS, King JJ, Ogilvie CM. Internal hemipelvectomy for pelvic sarcomas using a T-incision surgical approach. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Oct; 467(10):2677–84.
62. Senchenkov A, Moran SL, Petty PM, Knoetgen J 3rd, Clay RP, Bite U, et al. Predictors of complications and outcomes of external hemipelvectomy wounds: account of 160 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan; 15(1):355–63.
63. Baliski CR, Schachar NS, McKinnon JG, Stuart GC, Temple WJ. Hemipelvectomy: a changing perspective for a rare procedure. *Can J Surg*. 2004 Apr; 47(2):99–103.
64. Chao AH, Neimanis SA, Chang DW, Lewis VO, Hanasono MM. Reconstruction after internal hemipelvectomy: outcomes and reconstructive algorithm. *Ann Plast Surg*. 2015 Mar;74(3):342–9.
65. Parry MC, Laitinen M, Albergo J, Jeys L, Carter S, Gaston CL, Sumathi V, Grimer RJ. Osteosarcoma of the pelvis. *Bone Joint J* 2016 Apr; 98-b(4):555–563.
66. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, Gibbs JF, Driscoll DL, Kraybill WG. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004 Feb 85(2):68–76.
67. Ritacco LE, Milano FE, Farfalli GL, Ayerza MA, Muscolo DL, de Quiros FG, Aponte-Tinao LA. Accuracy of 3-D planning and navigation in bone tumor resection. *Orthopedics* 2013; 36(7):e942–e950.
68. Farfalli GL, Albergo GI, Ritacco LE, Ayerza MA, Muscolo DL, Aponte-Tinao LA. Oncologic and clinical outcomes in pelvic primary bone sarcomas treated with limb salvage surgery. *Musculoskeletal Surg*. 2015 Dec; 99(3)237-42.
69. Jeys L, Matharu GS, Nandra RS, Grimer RJ. Can computer navigation-assisted surgery reduce the risk of an intralesional margin and reduce the rate of local recurrence in patients with a tumour of the pelvis or sacrum? *Bone Jt J* 2013 Oct; 95-B(10): 1417–1424.
70. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, Rodl R, Winkelmann W, Ozaki T (2003) Tumors of the pelvis: complications after reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg* 123(7):340–344.
71. Thomas IH, Cole WG, Waters KD, Mnelaus MB. Function after partial pelvic resection for Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1987 Mar; 69B: 271–5.



# 18. Tratamiento quirúrgico de los tumores malignos de columna vertebral en niños y adolescentes

249

*J. Sales de Gauzy*  
*C. Thevenin-Lemoine*  
*F. Torner Rubies*

## INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de la columna vertebral son poco frecuentes en los niños. Requieren de una atención multidisciplinar especializada que involucra cirujano, oncólogo, radiólogo, radioterapeuta, anatomopatólogo, anestesiólogo y reanimador.

Los tumores más comunes son osteosarcoma, tumor de Ewing, linfoma y metástasis de neuroblastoma. El tratamiento quirúrgico afecta principalmente a tumores primarios: sarcoma de Ewing y osteosarcoma. Los tumores de Ewing de la columna vertebral representan aproximadamente del 3 al 4% de todos los tumores de Ewing en niños. El sacro es el lugar más frecuentemente afectado. La ubicación vertebral de los osteosarcomas representa del 0,8 al 3% de los osteosarcomas en niños.

## CIRCUNSTANCIAS DEL DESCUBRIMIENTO

Los signos de atención son escasos, lo que explica un retraso diagnóstico bastante frecuente.

El dolor está presente en el 80% de los casos, no es específico y a menudo aparece después de un traumatismo mínimo o de un accidente deportivo. Frente a cualquier dolor persistente inexplicado y especialmente si se acompaña de una rigidez de la columna vertebral, una evaluación complementaria en busca de un tumor es imperativa.

Los síntomas neurológicos están presentes en más del 50% de los pacientes con tumores malignos de la columna vertebral. Los signos pueden ser solapados como claudicación, debilidad muscular o trastornos urinarios. Más raramente, el cuadro inicial es un

tipo parcial o completo de paraplejía que puede requerir cirugía de descompresión de emergencia.

Un trastorno de la estática vertebral es común. La escoliosis dolorosa asociada con rigidez en la columna vertebral debe hacer buscar un tumor.

## EXAMEN CLÍNICO

Debe incluir un examen médico general, un examen local de la columna vertebral y un examen neurológico. El análisis clínico a menudo encuentra una marcha anormal. La palpación a veces encuentra una masa en los tejidos blandos, especialmente en el caso del tumor de Ewing.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

Antes de cualquier procedimiento de biopsia, la evaluación debe incluir al menos radiografías estándar y una resonancia magnética (RMN). La evaluación de la extensión es clásica, con PET Scan, gammagrafía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética de cuerpo entero.

La resonancia magnética es un examen clave cuyas secuencias están protocolizadas. La resonancia magnética permite evocar el diagnóstico, hacer la evaluación de la extensión locorregional, evaluar las posibilidades de resección oncológica del tumor y buscar skip metástasis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en una biopsia que se puede realizar con un trocar radioguiado o quirúrgicamente.

La biopsia con trocar es el método de elección y necesita una aguja de tamaño suficiente, al menos 16 G.

Si el acceso a la biopsia guiada por TC es difícil, la biopsia quirúrgica debe seguir las reglas comunes a cualquier cirugía tumoral con un enfoque de abordaje directo sin disección intempestiva y una vía de biopsia fácilmente resecable durante la cirugía de resección oncológica. Los abordajes anteriores transpleurales o transperitoneales están contraindicados debido al riesgo de diseminación en la cavidad afectada. Se recomienda un abordaje posterior si el tumor es corpóreo y un abordaje postero-lateral del tumor si es laterovertebral.

La biopsia se debe realizar en un centro de referencia, por el equipo quirúrgico que se hará cargo del cuidado del niño. Cualquier biopsia mal realizada puede contraindicar la resección del tumor y puede comprometer el pronóstico vital del paciente.

Después de la biopsia, la monitorización postoperatoria debe ser cuidadosa debido al riesgo de edema o hemorragia local que puede conducir a la compresión neurológica, que requiere descompresión de urgencia.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La atención es multidisciplinaria y debe ser el tema de una reunión de consulta multidisciplinaria, interregional o incluso nacional para definir la mejor actitud.

Las modalidades de tratamiento varían según el tipo de tumor, su ubicación y su evolución. Actualmente, privilegiamos la secuencia de quimioterapia, cirugía, quimioterapia más o menos asociada con la radioterapia para los tumores de Ewing. Sin embargo, es necesario discutir la posibilidad de una escisión oncológica y sus beneficios en particular si es necesario un sacrificio neurológico. Por lo tanto, la cirugía puede discutirse con un tratamiento local solo con radioterapia.

En el contexto de una resección quirúrgica, la evaluación preoperatoria debe incluir

RMN antes y después de la quimioterapia. En algunas localizaciones, especialmente la toracolumbar, una angio-RMN o un angio-TC son necesarios para localizar la arteria de Adamkiewicz.

El tratamiento quirúrgico debe cumplir con los requisitos de la cirugía oncológica con una escisión en bloque de acuerdo con los criterios de Enneking. Si no es posible la resección en bloque, para los tumores sensibles a la radiación, se debe proponer el tratamiento local con radioterapia.

### CLASIFICACIONES

El análisis de invasión tumoral es esencial para planificar la cirugía. Dos clasificaciones se utilizan comúnmente.

#### Clasificación de Tomita et al [5]. (Fig. 1)

Se basa en la ubicación anatómica del tumor y puede determinar si el tumor es intra o extracompartimental y evaluar su extensión a las vértebras adyacentes.

- Estadio A: tumor intracompartimental. Tipo 1 cuerpo vertebral. Tipo 2 cuerpo vertebral y pedículo. Tipo 3 cuerpo vertebral, pedículo, arco posterior.
- Estadio B: tumor extracompartimental. Tipo 4 extensión epidural. Tipo 5 de extensión paravertebral. Tipo 6 extensión a las vértebras adyacentes.
- Estadio M: tumor metastásico con múltiples lesiones vertebrales.

#### Clasificación de Wenstein-Boriani-Biagini (sistema de estadificación WWW) [1] (Fig. 2)

La vértebra se divide en 12 áreas radiales transversales (numeradas del 1 al 12 en el sentido de las agujas del reloj) y 5 capas concéntricas (A a E) de la periferia extraósea hasta alcanzar duramadre: compromiso de los tejidos blandos perivertebrales, B lesión intraósea superficial, C lesión profunda intraósea, D afectación del conducto extradural, E afectación intradural.

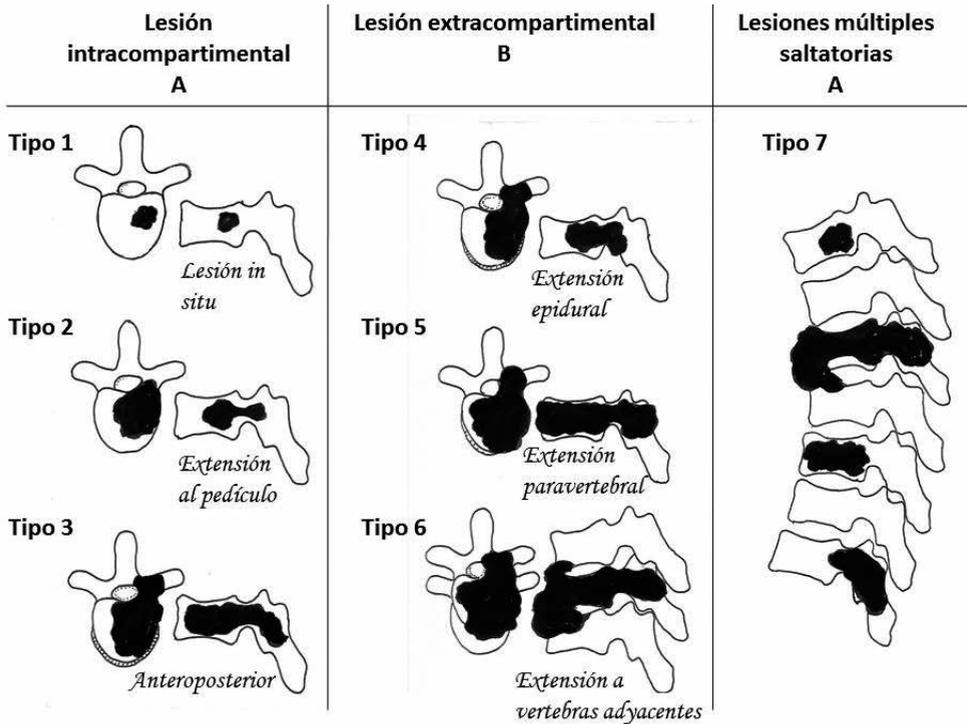


Figura 1. Figuras basadas en la Clasificación de Tomita et al [5].

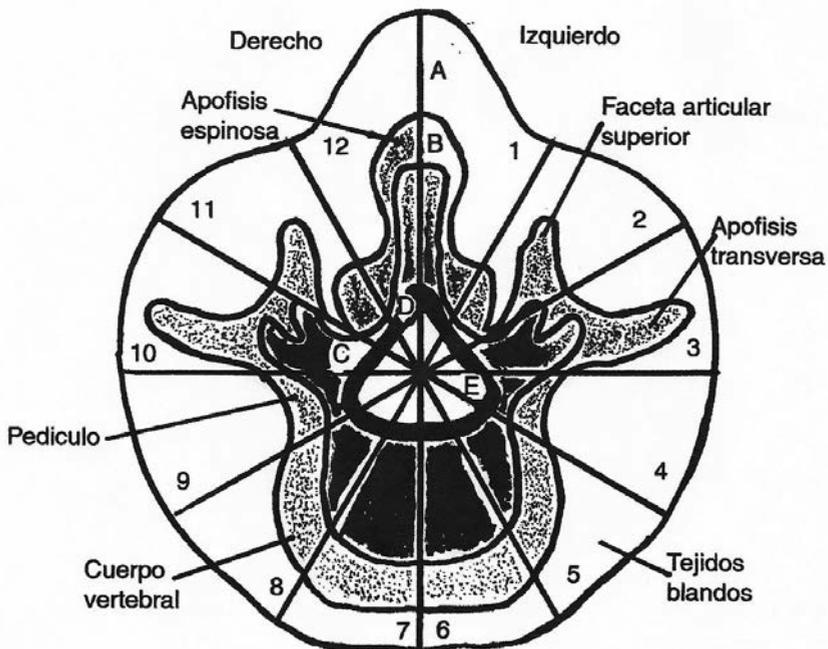


Figura 2. Figura basada en la Clasificación Wenstein-Boriani-Biagini (WWW staging system) [1].

## TÉCNICA QUIRÚRGICA

### Vertebrectomía sutotal en bloque

Está indicada para tumores localizados en más de la mitad del cuerpo vertebral, pero que respetan al menos un pedículo y parte del arco posterior (zonas 4 a 8 o 5 a 9) sin invasión intraductal.

Corresponde a una resección en bloque del cuerpo vertebral, ya sea por abordaje doble o por un abordaje posterior aislado.

El tiempo posterior incluye una laminectomía amplia hasta la base del pedículo sano para controlar la vaina dural, especialmente a nivel de la pared posterior. Las raíces que deben ser sacrificadas son ligadas y cortadas. Se coloca la osteosíntesis en su lugar.

El tiempo anterior permite controlar las estructuras vasculares y los márgenes anteriores. Se puede realizar por lumbotomía o toracotomía, por toracoscopia, o digitalmente para el abordaje posterior.

La reconstrucción es circunferencial con artrodesis anterior y posterior. (Fig. 3).

### Hemivertectomía sagital

Está indicado en los sectores 3 a 5 u 8 a 10. Está destinado principalmente a tumores laterales del cuerpo vertebral que tocan el pedículo y la apófisis transversa y tumores del cuello y la cabeza de la costilla en contacto con los cuerpos vertebrales.

Una laminectomía permite controlar la vaina dural, luego se coloca un osteótomo en el borde interno del pedículo para realizar la sección sagital.

El control anterior puede ser digital, mediante lumbotomía, toracotomía o toracoscopia.

La reconstrucción se basa en la fijación posterior asociada con la artrodesis posterolateral. Se realiza un injerto anterior si la resección excede 2/3 del cuerpo vertebral.

### Resección del arco posterior

Está indicado cuando el tumor invade el arco posterior pero respeta los pedículos (zonas 3 a 10). Un abordaje posterior es suficiente. Las



Figuras 3 A y B. Tumor de Ewing de T12. Resección en bloque y reconstrucción con peroné no vascularizado y artrodesis posterior.

artrectomías se realizan a demanda según la extensión del tumor.

### Ubicación en el sacro

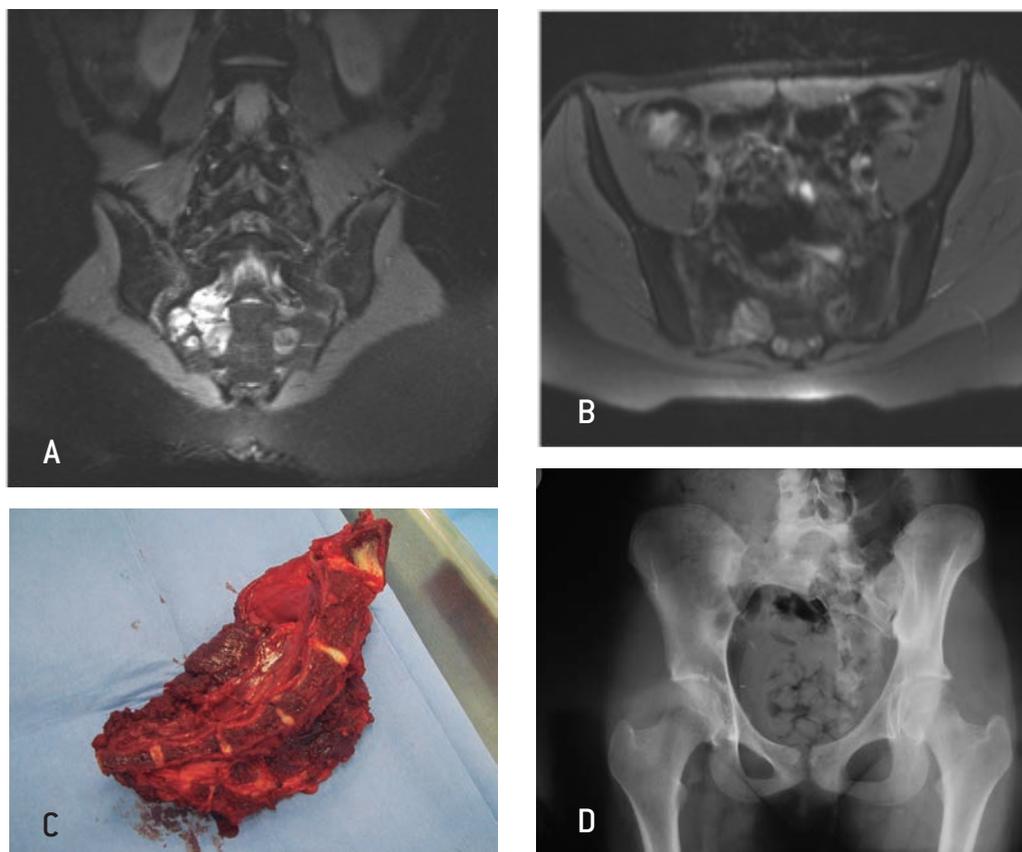
La extirpación completa es responsable de un trastorno neurológico importante, como el síndrome de cola de caballo y de trastornos vesico-esfinterianos. Actualmente se prefiere la radioterapia aislada. En caso de localización lateral, se puede realizar una hemi-sacroctomía con una afectación neurológica menor. En este caso, la resección sagital se realiza mediante un doble abordaje anterior y posterior. Si el plano anterior no está invadido, es posible un abordaje posterior aislado con excisión digital anterior. *(Fig. 4)*. Si la primera ver-

tebra sacra está conservada, no es necesaria ninguna reconstrucción. Por otro lado, una artrodesis lumbosacroilíaca en caso de sacrectomía total es discutida.

### RADIOTERAPIA

Se propone para tumores radiosensibles. Este es el caso del tumor de Ewing. Se puede realizar como complemento del tratamiento quirúrgico o de forma aislada si es imposible realizar una resección en bloque.

Después del tratamiento radioterápico, es necesario controlar al paciente debido al riesgo de desviación de la columna vertebral, especialmente en cifosis.



*Figuras 4 A, B, C y D. Tumor de Ewing del hemi-sacro. No hay extensión extraósea. Resección oncológica de un hemi-sacro por vía posterior aislada y disección digital anterior. A y B. RMN preoperatoria. C. Pieza operatoria. D. Radiografía postoperatoria.*

## CONCLUSIÓN

Los tumores malignos de la columna vertebral del niño requieren una atención especializada multidisciplinaria. El cirujano ortopédico pediátrico es solo una de las partes en este equipo.

El progreso permanente de los tratamientos adyuvantes permite una mejora constante del pronóstico.

El tratamiento quirúrgico se basa en una evaluación preoperatoria cuidadosa de la lesión.

Para los tumores radiosensibles, si la resección del cáncer parece imposible o es responsable de secuelas neurológicas mayores, un tratamiento local con radioterapia debe ser preferido.

## REFERENCIAS

1. Boriani S, Weinstein JN, Biagini R : Primary bone tumors of the spine : Terminology and surgical staging. Spine 1997 ; 22 (9) :1036-1044.
2. Dubory A, Missenard G, Court C. Traitement chirurgical des tumeurs malignes primitives du rachis et du sacrum. EMC - Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie 2016;11{2}: 1-13 [Article 44-165].
3. Kim HJ, McLawhorn AS, Goldstein MJ, Boland PJ. Malignant osseous tumors of the pediatric spine. J Am Acad Orthop Surg. 2012 Oct;20{10}:646-56.
4. Mazda K. Les tumeurs malignes primitives du rachis de l'enfant. In les tumeurs malignes de l'enfant. Ed Sauramps Medical. 2004. P 131-139.
5. Tomita K, Kawahara N, Baba H et al. Total en bloc spondylectomy : A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. Spine 1997 ;22{3} :324-333.

**Natalia Rodríguez Nieva**  
**Meritxell Vigo Morancho**

## **Palabras clave:**

tumor óseo, calidad de vida,  
nivel funcional, condición física

## **INTRODUCCIÓN**

Como se ha descrito en capítulos anteriores, el tratamiento oncológico de los tumores óseos es intenso y con una importante repercusión sobre el estado general del niño, su nivel de actividad física, su nivel funcional y de calidad de vida<sup>1</sup>.

Hoy en día, el manejo interdisciplinar del cáncer y la discusión de los casos en equipo facilita la definición de objetivos y el consenso de actuación para la búsqueda no solamente de la supervivencia, sino también del mejor resultado funcional y calidad de vida. La participación sistemática de los equipos de Rehabilitación en las últimas décadas ha aportado un importante cambio en el manejo de estas enfermedades<sup>2,3</sup>.

Desarrollar un programa de rehabilitación para este tipo de pacientes es realmente complejo. Factores como el estadio de la enfermedad, la técnica quirúrgica utilizada, los efectos secundarios de la terapia adyuvante y el papel de la familia en este proceso van a interferir en el programa de rehabilitación y en el resultado final de éste. Por este motivo, no existen protocolos<sup>4</sup>. Sin embargo, en base a la experiencia clínica, los profesionales de la rehabilitación han llegado a un consenso en el que se señala que la intervención rehabilitadora precoz e intensa en los pacientes con cáncer, incluso desde el momento del diagnóstico, permite conseguir mejores resultados funcionales y disminuye la ansiedad por la posible discapacidad que se va a presentar<sup>5</sup>.

En lo que a tumores de las extremidades se refiere, la aparición de las técnicas quirúrgicas de salvamento consigue índices de supervivencia comparables a los de las ampu-

taciones, convirtiéndose hoy en día en la técnica de elección, con el objetivo, no siempre alcanzable de mejorar el resultado funcional del paciente<sup>6</sup>.

La intervención rehabilitadora en el postoperatorio inmediato, siempre consensuada con el cirujano, estará dirigida a prevenir posibles complicaciones asociadas a la inmovilidad, como la atrofia muscular y el desacondicionamiento físico, las deformidades articulares, las contracturas musculares, el edema, las lesiones cutáneas, la trombosis venosa profunda y las complicaciones pulmonares.

Superada esta fase, nos centraremos en la recuperación de la función, no siempre comprometida por la cirugía. Los tumores de localización espinal pueden condicionar una lesión medular irreversible o algunos quimioterápicos neurotóxicos afectar a los nervios periféricos. La radioterapia en los sarcomas de Ewing también se ha asociado a aparición de linfedema, fragilidad ósea o a alteraciones del crecimiento.

Junto a los tumores del sistema nervioso central, los tumores óseos son los más discapacitantes por lo que necesitarán un largo seguimiento por el equipo de Rehabilitación que acompañará al niño durante todo su crecimiento. La adaptación a los posibles déficits con ortesis y ayudas técnicas formará también parte de este proceso y la adaptación a la actividad física, que difícilmente vuelva al estado inicial, completará nuestra intervención.

## **CALIDAD DE VIDA**

Calidad de vida es la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en

el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas, sus inquietudes<sup>7</sup>. Incorpora el concepto de salud que define la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el estado de bienestar físico, psicológico y social y no solo la ausencia de enfermedad<sup>8</sup>. Es, por lo tanto, un concepto multidimensional que tiene que ver además con la capacidad del individuo para mantener un adecuado nivel funcional. Igual que la salud, es subjetiva y temporal. De ahí que, en ocasiones, una misma condición de salud y nivel funcional, repercuta en diferente calidad de vida, según el individuo.

En el paciente oncológico, es especialmente relevante la evaluación de la calidad de vida tanto durante el tratamiento como una vez superada la enfermedad. Analizar estas condiciones a partir de los PROMS (Patient Reported Outcome Measures) y de los cuestionarios, nos ayuda a hacer una más completa evaluación de los resultados y por lo tanto en la toma de decisiones para que el tratamiento contra el cáncer no centre solamente su objetivo en la supervivencia.

Las dimensiones que se evalúan en relación con la calidad de vida son la salud, el nivel funcional, el confort, la respuesta emocional, los factores socio-económicos y en el superviviente de cáncer, la fatiga que expresan como falta de energía para vivir.

Cuando se explora la percepción de calidad de vida en la población infantil no es extraño encontrarnos con discrepancias respecto a la percepción que tienen sus cuidadores. La mayoría de los adultos supervivientes de cáncer en la infancia refieren peor calidad de vida que la población sana. Curiosamente, cuando se analiza la calidad de vida en supervivientes mínimo de 5 años de evolución y que todavía se encuentran en la infancia o adolescencia, los resultados globales no difieren de los niños sanos, excepto si presentan dolor, fatiga, afectación motora o cognitiva importante,

alteraciones emocionales y vejiga o intestino neurógenos. Los tumores óseos, por su potencial de secuelas motoras y el dolor repercuten negativamente en la calidad de vida de nuestros pacientes<sup>9,10</sup>.

En la literatura se reportan muchos cuestionarios de medida de la calidad de vida en relación con la salud<sup>11</sup>, validados al español solo tenemos unos cuantos, de los cuales, nuestra recomendación sería el PedsQoL (Pediatric questionnaire of Quality of Life)<sup>12</sup> como genérico de salud y el POQOLS (Pediatric Oncology Quality of Life Scale) o la ECVO (Escala de calidad de vida para niños oncológicos)<sup>13</sup>.

## PROGRAMA DE REHABILITACIÓN

En el programa de Rehabilitación intervienen diferentes disciplinas: la médica, la fisioterapia y la terapia ocupacional. Nos manejaremos fundamentalmente con técnicas de cinesiterapia que en muchos casos será asistida por aparatos externos y en algunas ocasiones utilizaremos la terapia física como las corrientes excitomotoras para mejorar el trofismo muscular o diferentes tipos de corrientes analgésicas, evitando las técnicas de magnetoterapia y termoterapia sobre la zona quirúrgica, como el ultrasonido, la onda corta o la micro-onda ya que no se conoce si el efecto vasodilatador y activador del metabolismo celular de estas técnicas pudiera tener un efecto estimulante sobre posibles restos tumorales.

Planteamos el programa de rehabilitación en tres fases: pre-quirúrgica, post-quirúrgica y de seguimiento.

Comentaremos de una forma especial los protocolos de actuación en el caso de los tumores óseos que afectan a las extremidades (por ser los más frecuentes) y con relación a los que afectan raquis o pelvis, por su posible repercusión neurológica, aportaremos al lector una guía de manejo de este tipo de lesiones.

### a. Fase prequirúrgica

Previo a la cirugía, con el objetivo de disminuir la masa tumoral, se empieza con tratamiento de quimioterapia coadyuvante. La duración de ésta variará en función del tumor y los protocolos, pero se prolongará durante unas semanas, en las que el niño o adolescente ingresará varias veces y reducirá de forma significativa su nivel de actividad física. En esta fase, la intervención de Rehabilitación tiene como objetivos: Preparar las extremidades sanas que deberán servir de soporte, mantener el trofismo de la extremidad que va a ser intervenida, evitar el desacondicionamiento físico secundario al reposo y a los tratamientos y mantener el nivel funcional y de autonomía personal del niño en todo momento.

En el caso de compromiso medular o neurológico, en los tumores que afectan a la columna vertebral o la pelvis, una adecuada exploración neurológica llevada a cabo por el Médico Rehabilitador alertará de la urgencia neurológica para la toma de decisiones terapéuticas como el uso de corticoterapia, cirugía o radioterapia y definirá el grado y el nivel de la lesión y por lo tanto de sus posibles secuelas como la afectación de los esfínteres, en cuyo caso deberán manejarse adecuadamente con sondaje vesical permanente hasta la cirugía. La exploración neurológica en los primeros días debe realizarse diariamente para constatar que no empeora, en cuyo caso se debería discutir con el resto del equipo la urgencia quirúrgica. Es muy importante que esta exploración la realice siempre el mismo profesional y ser cuidadoso y coherente en la transmisión de información pronóstica acerca de la recuperación neurológica. El Médico Rehabilitador está entrenado y formado en estos aspectos y puede ser el encargado de preparar y concienciar de la discapacidad si esta es previsible. Para ello habrá que dar espacio al niño y a la familia para plantear sus dudas y trabajar con los psicólogos del equipo la forma de abordarlas.

Es importante tener presente siempre, el estado general del niño, la presencia de dolor o el riesgo de fractura de la extremidad afectada o de colapso vertebral. En algunas ocasiones se utilizarán ortesis inmovilizadoras rígidas tanto previo a los tratamientos oncológicos como posterior a la cirugía. Las más habituales son las tóraco-lumbares tipo Body Jacket en termoplástico o las de poliuretano a medida con sistema de cierre de cremallera (neofrackt). Estas últimas mejor toleradas por su comodidad y con la ventaja de que se confeccionan y adaptan al instante.

### b. Fase postquirúrgica

Tras la cirugía, el programa empieza en el postoperatorio inmediato [24-48 horas post-cirugía, según el estado del niño]. Los objetivos: mantener el trofismo muscular, prevenir algias musculares y articulares por encamamiento, prevenir la atrofia por desuso y hacer partícipe al niño y estimularlo en su propio proceso de recuperación. El programa evolucionará de forma progresiva y consensuada con el resto del equipo y se centrará, siguiendo este orden, en la recuperación del balance articular de la extremidad intervenida, la recuperación del balance muscular o compensación de la musculatura preservada de la extremidad, restablecer la capacidad de la marcha con o sin ayudas técnicas (bastones, caminadores), en el caso de las extremidades inferiores (EEII), valorar la necesidad de ortesis o compensaciones (AFOS, alzas), recuperar el nivel funcional o trabajar la adaptación a la discapacidad y mantener la condición aeróbica global.

En el caso de compromiso medular o neurológico, el proceso de Rehabilitación es específico para este tipo de lesiones, y estará en manos del equipo de Rehabilitación. Importante consensuar con el cirujano el tipo y tiempos de inmovilización vertebral o pélvica y la duración de ésta. En la medida de lo posible, intentaremos iniciar el programa de

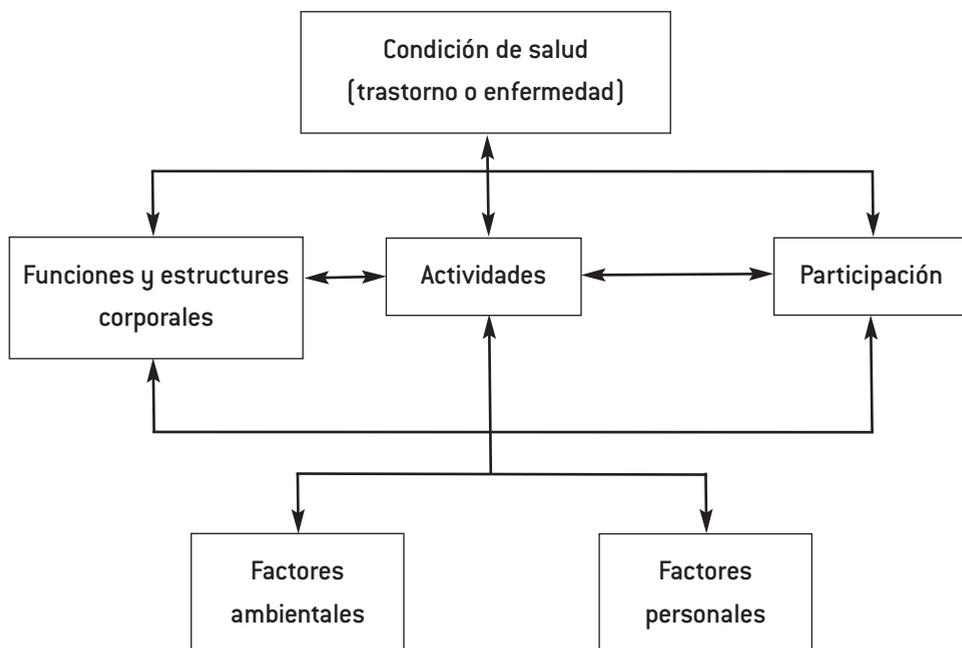
Rehabilitación de forma muy precoz para aprovechar la mayor capacidad plástica medular y para estimular al máximo la hipertrofia de la musculatura inervada o el crecimiento de los nervios periféricos intactos en la musculatura denervada. Un cuidado especial tendrá el manejo de los esfínteres en caso de vejiga o intestinos neurógenos. Deberán indicarse cateterismos intermitentes enseguida que sea posible.

En relación con los tumores de huesos largos, son múltiples las técnicas, pero para simplificarlo, lo dividiremos en técnicas de amputación y cirugía de salvamento. Si bien no parece haber diferencias en cuanto al control de la enfermedad, sí que hay diferencias en cuanto al manejo de rehabilitación y a su seguimiento, como se refleja en la **tabla 1**.

La amputación de la extremidad requiere de un proceso de preparación del muñón y del niño en general, previo a la protetización.

En fases iniciales se trabajará la conformación del muñón para que éste se adapte de la mejor manera al encaje, esto incluye no solamente los vendajes conformadores, sino también el mantenimiento articular para evitar desalineaciones que dificulten el correcto funcionamiento protésico. Se trabajará el nuevo esquema corporal del niño y la adecuación muscular. Una vez retirados los puntos, se confeccionará el primer liner de silicona, que en muñones femorales nos ayudará también a mantener la conformación del muñón, y el encaje provisional. Hay que tener en cuenta que, en el caso de amputaciones tumorales, el proceso de protetización no es tan precoz como cuando es por otras causas, ya que se ve afectado por el retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica por efectos de la quimioterapia. Por otro lado, también con relación a los tratamientos, a menudo el niño experimenta variaciones en su peso cor-

**Tabla 1.** Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) y sus Dominios, OMS, 2001



poral y secundariamente del volumen del muñón, lo que dificulta llegar a la prótesis definitiva.

Según el nivel de amputación, sabemos que el resultado funcional de la marcha será más o menos fisiológico. Así a más proximal sea el nivel de amputación (hemipelvectomías, desarticulaciones de cadera o 1/3 proximal de fémur) mayor dificultad para deambular tanto por la modificación de la biomecánica articular y muscular como por el requerimiento energético que ello supone. La prescripción del tipo de prótesis y sus componentes, así como el entrenamiento del patrón de la marcha en función de éstos, es competencia del equipo de Rehabilitación. Un proceso habitualmente largo y sometido a muchas interrupciones por los tratamientos.

En el caso de cirugía de salvamento (habitualmente en tumores localizados en fémur distal, tibia proximal o húmero), el equipo de Rehabilitación necesita saber qué técnica se ha utilizado y qué grupos musculares se han preservado y cuales no o si se han realizado reinserciones o modificación de éstas en la cirugía. Disponer de esta información es muy importante para planificar la fisioterapia y pactar con el paciente un resultado funcional alcanzable. Los tiempos de inmovilización los definirá siempre el cirujano y una vez finalizada ésta, intensificaremos la pauta para alcanzar los objetivos descritos.

En el caso de colocación de prótesis de rodilla, la utilización de aparatos de movimiento pasivo continuo, permiten controlar la velocidad y progresión del arco articular de forma suave y poco peligrosa para el paciente. Es importante no olvidar, en el manejo muscular, la potenciación tanto de cuádriceps como de isquiotibiales, que a menudo jugarán un papel muy importante en la estabilización de la rodilla. En el caso de las prótesis de componente tibial, no olvidar que quedará un déficit de extensión activa de 10° de la rodilla por el defecto del tendón rotuliano. En la fase de ree-

ducción de la marcha, siempre indicaremos la utilización de 2 bastones con carga progresiva hasta la retirada de estos a la vez para evitar patrones de marcha descompensados. Si se realiza una cirugía de resección en húmero proximal con exéresis en bloque de tejido tumoral óseo, partes blandas (muscultura glenohumeral) y se realiza una artrodesis para fijación y estabilización de la articulación gleno-humeral y/o acromioclavicular, el miembro superior quedará con una limitación muy importante del rango de movimiento en todos los ejes. Esta limitación afectará a las actividades básicas de la vida diaria: comida, vestido, aseo... En estas situaciones, además del fisioterapeuta, la intervención del terapeuta ocupacional será crucial para valorar posibles estrategias y adaptaciones que permitan alcanzar el máximo nivel de autonomía y aceptación de la discapacidad.

Cuando se utiliza el aloinjerto para la reconstrucción tras la resección tumoral de la extremidad superior, las complicación más prevalentes son las fracturas, el dolor y los defectos de consolidación<sup>14</sup>.

En el caso de las cirugías que afectan a la extremidad superior, por ser ésta de menor tamaño y espesor de partes blandas, las cicatrices post-intervención pueden afectar a planos profundos y retraerlos, motivo por el cual se realizaran movilizaciones precoces de las cicatrices para flexibilizar el tejido, y evitar bridas.

Una de las técnicas más utilizadas es la de reconstrucción ósea con peroné vascularizado. También formará parte del programa postquirúrgico pues, el manejo de la extremidad donante. Será importante supervisar la posición del tobillo y pie durante el período de inmovilización para que no se establezcan retracciones que interfieran en el patrón de la marcha. En algunos casos, puede verse afectado del nervio ciático poplíteo externo. Si es así, se trabajará la desensibilización o sensibilización de la zona y se prescribirán ortesis

tipo AFO (Ankle Foot Orthesis) en caso de compromiso motor. Otros problemas que pueden surgir con la utilización del peroné para su reconstrucción son adherencias cicatriciales que impidan el normal deslizamiento de los tendones, es frecuente la adherencia del tendón extensor del primer dedo a nivel proximal y retracciones de los tendones flexores de los dedos de los pies, dificultando el apoyo plantígrado y la fase de impulso en la marcha (*Fig. 1*). De ahí la importancia también del manejo precoz de todas las cicatrices de riesgo, siempre limitadas por un proceso de cicatrización retardado por el efecto de la quimioterapia. En ambos casos, un molde de silicona realizado a medida para los dedos afectados puede facilitar el estiramiento y el correcto apoyo en carga y durante la marcha.



*Figura 1. Adherencia tendinosa del primer dedo y retracciones de los tendones flexores de los dedos de los pies.*

## SEGUIMIENTO

Una vez finalizados los tratamientos oncológicos podremos reforzar la intervención de Rehabilitación hasta alcanzar el máximo nivel funcional del niño. A partir de aquí, entraremos en la fase de seguimiento de las secuelas y de su repercusión en otros aspectos del nivel funcional. Se reportan hasta un 80% de complicaciones musculoesqueléticas en los supervivientes de sarcomas de las extremida-

des<sup>1</sup>. En algunos casos se han requerido amputaciones tras una cirugía inicial de salvamento. De forma global se puede relacionar el nivel funcional con la magnitud de la cirugía, siendo en general peor para niveles altos de amputación<sup>15</sup>.

Existe un déficit de estudios que cuantifican el equilibrio, la marcha y la actividad física en pacientes con sarcoma de las extremidades inferiores y además no existen instrumentos consistentes, válidos y confiables para ello<sup>16</sup>.

De nuestra experiencia clínica podemos aportar que en las cirugías de salvamento de las extremidades inferiores nos encontraremos con problemas de dismetrías que requerirán en algunos momentos del uso de alzas y en otras, cirugías habitualmente para frenar el crecimiento de la extremidad sana. La cojera residual, especialmente evidente en caso de las amputaciones es habitual que produzca sobrecarga sobre la columna lumbar y dolor. Estimular el ejercicio físico de mantenimiento en estos pacientes es una de nuestras responsabilidades. La natación es un buen ejercicio para controlar estas descompensaciones. En los sarcomas de Ewing, que como parte del tratamiento reciben Radioterapia. La Radioterapia, sobre esqueletos inmaduros, puede producir deformidades óseas además de problemas cutáneos, de fibrosis de tejidos blando o de osteopenia localizada. Otra complicación es la aparición de linfedemas, habitualmente de difícil manejo que requerirán tratamiento local con drenajes y vendajes fríos, así como presoterapia de mantenimiento a través de medias compresivas a medida. El linfedema de esta localización y en este contexto de tratamiento contra el cáncer es muy difícil de controlar, requiere seguimiento continuado por riesgo de empeoramiento y sobreinfección y tiene una enorme repercusión en la calidad de vida del paciente<sup>17</sup>. Se han ensayado técnicas de microcirugía en extremidades superiores con resultados alentadores<sup>18</sup>.

En los tumores óseos de las extremidades superiores, además de los aspectos descritos en los párrafos anteriores, hay que añadir la participación de la extremidad en las actividades de la vida diaria. Si existe una limitación funcional importante de la extremidad, se tenderá a obviar su uso por lo que deberemos estar atentos a conservar la integración bimanual del movimiento, siempre que sea posible y a que el niño progrese en la adquisición de las actividades básicas de la vida diaria, en función de la edad. Se trabajarán técnicas de compensación, se añadirán ayudas técnicas y se adaptará el material y el entorno para que el paciente pueda participar en las actividades propias de su edad. Cuando la cirugía preserve la articulación escápulo humeral y todas sus estructuras, los resultados funcionales son mucho mejores<sup>19</sup>. La asimetría de función y movilidad afecta a la estática y condiciona una actitud escoliótica que tendremos que corregir para evitar que se estructure.

Cuando hay alteraciones neurológicas asociadas, habrá que seguir la evolución del hipocrecimiento de la extremidad afecta y la aparición de nuevas deformidades, ya que pueden empeorar el resultado funcional con el tiempo. Si se ha producido compromiso medular, aunque habitualmente se traduce en forma de lesiones medulares incompletas, requerirán de un seguimiento exhaustivo por un equipo de Rehabilitación entrenado en el manejo de este tipo de pacientes, ya que en este contexto pudiera aparecer además de secuelas musculoesqueléticas, espasticidad, alteraciones de la sensibilidad importantes con riesgo de úlceras cutáneas o aparición de nefropatía por un mal manejo de la vejiga neurogénica.

Otra de las secuelas de esta enfermedad, motivo de seguimiento es la pérdida de la condición física del superviviente que en algunas ocasiones se traduce en forma de pérdida de energía, sensación de fatiga, debilidad o cansancio formando parte del Síndrome conocido

como Fatiga relacionada con el cáncer con unos criterios que define la Internacional Classification of Diseases (ICD-10)<sup>20</sup>. Son muchos los factores que influyen en éste: el estrés psicológico por el miedo al futuro o al dolor, la debilidad general, el cansancio extremo, los trastornos del sueño y nutricionales, la disminución del nivel de autonomía personal, el dolor, la dependencia del soporte familiar, la tendencia a recluírse en casa, el sedentarismo y el aislamiento social.

La fatiga, consiste en la disminución de la fuerza muscular ante una estimulación repetitiva por fallo de los mecanismos de excitación-contracción del músculo. De etiología multifactorial, como se ha dicho, no tiene un mecanismo de producción bien definido todavía. Algunos estudios sugieren que tiene un origen central, por fallo de la activación voluntaria del músculo en la unión neuromuscular con un reclutamiento parcial de las fibras musculares<sup>21</sup>. Por otro lado, sabemos que el sedentarismo produce efectos catabólicos sobre el músculo llevándolo a una situación de atrofia. Este efecto, en el cáncer, se agrava por la producción de productos tumorales que van a provocar la liberación de mediadores inflamatorios o por los efectos inmunosupresores de algunos fármacos sobre la ultraestructura muscular, disminuyendo el volumen mitocondrial y por lo tanto alterando el metabolismo aeróbico y la capilarización. Esta situación muscular conduce a una disminución de la tolerancia global al ejercicio con incremento de la sensación de fatiga y por lo tanto unos valores de consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) disminuidos. Es importante resaltar que el VO<sub>2</sub>max es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) un indicador de salud y predictor de mortalidad, de ahí que conocer esta afectación interesará al rehabilitador y será uno de sus principales objetivos en el planteamiento terapéutico.

Hay pocos estudios epidemiológicos del síndrome de fatiga relacionado con el cáncer

en niños, pero en adolescentes su prevalencia supera el 50%<sup>22</sup>. Puede aparecer en cualquiera de las fases de la enfermedad y tener un curso fluctuante. Está claramente relacionada con la disminución de la calidad de vida. Algunos trabajos encuentran mayor prevalencia en el caso de tumores de SNC, diferentes tipos de sarcomas y Linfomas<sup>23</sup>.

La Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN) estableció una guía de tratamiento en la que aconseja en primer lugar tratar los factores tratables como el dolor, los trastornos emocionales o del sueño, la anemia y los estados de desnutrición. En segundo lugar, propone estrategias conductuales y el ejercicio físico en cualquiera de las etapas de la enfermedad ya que se ha visto que éste es beneficioso tanto durante como después del tratamiento del cáncer<sup>24,25,26</sup>.

Sabemos que, durante la enfermedad, el niño y especialmente el adolescente, sustituirá el juego activo por actividades sedentarias como la lectura, la televisión o los videojuegos. Aumentará los tiempos de sueño y en definitiva disminuirá todavía más su nivel de actividad física. Por lo tanto, independientemente de que esta situación de desacondicionamiento físico forme parte o no del complejo síndrome de fatiga, recuperar la condición física formará parte del tratamiento global de estos pacientes. Para ello se trabajarán aspectos relacionados con la fuerza y la resistencia muscular, la flexibilidad y la adaptación cardiovascular. A pesar de que no hay conclusiones sobre qué tipo de ejercicio es el mejor ni en qué fase de la enfermedad debe realizarse, sí que hay evidencia de como éste mejora la respuesta cardiovascular, la composición corporal, la flexibilidad, la fuerza y la calidad de vida de los supervivientes<sup>27</sup>.

En general, la adherencia a cualquier programa de actividad física en este grupo de pacientes sigue siendo un desafío. De forma especial, los supervivientes de tumores óseos, que ya durante el tratamiento tienen

una actividad física muy limitada tras éste constituyen el grupo con mayor limitación de ejercicio por no poder hacer deporte, en la mayoría de los casos. Desde los equipos de rehabilitación se trabajará también la introducción en el deporte adaptado.

## NIVEL FUNCIONAL

En nuestro ámbito, el de la Rehabilitación, debemos completar la valoración de la discapacidad en base a la clasificación de la CIF<sup>28</sup> (clasificación internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud) que la OMS publica en 2001 o su versión para infancia y adolescencia CIF-IA publicada en 2007<sup>29</sup>. Ambas clasificaciones nos ayudan a describir las consecuencias a largo plazo de las enfermedades y otros trastornos centrandolo la valoración en la persona e incorporando las dimensiones sociales y de participación en el entorno para ver el funcionamiento de ésta.

La valoración funcional del niño con discapacidad define lo que el niño hace, no los déficits que presenta. La mayoría de evaluaciones se basan en la observación o en la entrevista clínica, pero para tener procedimientos más reglados, estandarizados y de interés científico se han desarrollado escalas funcionales pediátricas.

Las escalas funcionales tratan de medir lo que los pacientes son capaces de realizar en la vida diaria para compararlo evolutivamente con el tiempo. Puntúan funciones básicas de autonomía personal y relación con el entorno.

Para facilitar una comparación válida y analizar los resultados funcionales de las cirugías reconstructivas de tumores óseos, la Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) crea la escala con el mismo nombre con la que se mide la función a partir de 7 ítems: dolor, rango de movimiento, fuerza, estabilidad articular, deformidad articular, situación emocional y funcionalidad global<sup>30</sup>. Para completar la evaluación más en la esfera de las actividades

básicas de la vida diaria, disponemos de la Toronto Extremity Salvage Score (TESS)<sup>31</sup>.

La evaluación de la función de la extremidad superior, sin embargo, es muy compleja. Existen varias escalas creadas en diferentes centros hospitalarios y universidades, adaptados a los conceptos de función, actividad y participación que define la CIF, pero la mayoría de ellas se han desarrollado sobre pacientes afectados de lesión neurológica por Parálisis Cerebral Infantil, o Daño cerebral adquirido y lesión neurológica periférica como plexopatías braquiales<sup>32</sup>. Todas ellas miden el dominio de la actividad, pero ninguna incluye la participación ni se ha explorado su uso en tumores óseos.

Por lo tanto, es difícil encontrar en la literatura, trabajos concluyentes o de referencia que describan este análisis global de la función y participación de una forma precisa.

## CONCLUSIONES

La Rehabilitación en los tumores óseos es un proceso largo, a veces difícil y sobre todo muy personalizado. El estado general del niño y los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos obligan a una adaptación constante de nuestra intervención. Además, la falta de protocolos a menudo revierte en un inicio tardío de los programas de Rehabilitación, lo que retrasa el proceso de recuperación pudiendo afectar también en el resultado funcional final.

Es muy importante el trabajo coordinado de todo el equipo, y el diálogo constante acerca del estado del paciente. Oncólogo, Ortopeda y Rehabilitador deben establecer los tiempos y la secuencia de actuación para conseguir el mejor resultado sin poner en riesgo cirugías de tan amplia magnitud.

Una intervención precoz, incluso previa a la cirugía facilita la preparación física del paciente y permite actuar sobre su condición física. Elemento importante que, en el superviviente, además de la discapacidad van a condicionar su calidad de vida. Las secuelas físicas de

estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo, ya que en muchas ocasiones deberemos intervenir sobre ellas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fernandez Pineda I, Hudson M, Pappo A et al. Long-term functional outcomes and quality of life in adult survivors of childhood extremity sarcomas: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Cancer Surv* 2017; 11: 1-12.
2. Schmidt KD: Cancer rehabilitation services in a tertiary care center. *Cancer* 2001; 92: 1053-4.
3. Grabis M: Integrating cancer rehabilitation into medical care at a cancer hospital. *Cancer* 2001; 92: 1055-7.
4. Custodio C. Barriers to Rehabilitation of Patients with Extremity Sarcomas. *Jour Surg Oncol* 2007; 95:393-399.
5. Gerber LH: Cancer rehabilitation into the future. *Cancer* 2001; 92: 975-9.
6. Barr R, Wunder J. Bone and Soft Tissue Sarcomas Are Often Curable- But at what cost? *Cancer* 2009;15:4046-4054.
7. Grupo de la OMS sobre la calidad de vida. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science and medicine*, 1995, 41: 1403-1409.
8. Official Records of the World Health Organization, 1946 N° 2, p. 100.
9. Furtado S, Grimer RJ, Cool P et al. Physical functioning, pain and quality of life after amputation for musculoskeletal tumours: a national survey. *Bone Joint J* 2015;97-B(9):1284-90.
10. Carmen L. Wilson, Prasad L Gawade and Kirsten K. Ness. Impairments that Influence Physical Function among survivors of Childhood Cancer. *Children* 2015; 2: 1-36.
11. Sodergren S, Husson O, Robinson J et al. Systematic review of the health-related

- quality of life issues facing adolescents and Young adults with cáncer. *Qual Life Res* 2017; 26:1659-1672.
12. Badia X, Benavides A, Rajmil L. Instruments for measuring health-related quality of life in children and adolescents with asthma. *An Esp Pediatr* 2001;54(3):213-21.
  13. Ruiz-Galvez D, Expósito Rodríguez, Olivares S et al. Evaluación de la calidad de vida en niños enfermos de cáncer mediante ECVNO y PQOOLS. *Psiquis* 1996; 17 (8):33-38.
  14. Green´s. *Cirugía de la mano* 2007:2212-2263.
  15. Pardasane PK, Sullivan PE, Portney LG et al. Advantage of limb salvage over amputation for proximal lower extremity tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2006;44: 201-208.
  16. Furtado S, Errington L, Godfrey A et al. Objective clinical measurement of physical functioning after treatment for lower extremity sarcoma- A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(6):968-993.
  17. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW et al. Health-related quality of life in melanoma patients: impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer* 2017; 85:122-132.
  18. Weiss M, Baumeister RG, Frick A et al. Lymphedema of the upper limb: evaluation of the functional outcome by Dynamic imaging of lymph kinetics after autologous lymph vessel transplantation. *Clin Nucl Med* 2015; 40:117-23.
  19. Russchen MJ, Raskin et al. Functional and oncological outcome after surgical resection of the scapula and clavicle for primary condrosarcoma. *Musuloskelet Surg* 2017; 101(1):67-73.
  20. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W: Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 369-77.
  21. Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, Walsh D, Siemionow V, Kirkova J, Khoshknabi D, Lagman R, LeGrand S, Yue GH: Cancer-related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 587-96.
  22. Spathis A, Hatcher H, Booth S et al. Cancer-Related Fatigue in Adolescents and Young Adults After Cancer Treatment: Persistent and Poorly Managed. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6(3):489-493.
  23. Whitsett SF, Gudmundsdottir M, Davies B, McCarthy P, Friedman D: Chemotherapy-related fatigue in childhood cancer: correlates, consequences, and coping strategies. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25: 86-96.
  24. Cramp F, Daniel J: Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006145.
  25. Kessels, E, Husson O, Van der Feltz-Cornelis. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2018; 14: 479-494.
  26. Borneman T, Piper BF, Sun VC, et al.: Implementing the Fatigue Guidelines at one NCCN member institution: process and outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 5 (10): 1092-101, 2007.
  27. Braam KI, van der Torre P, Takken T et al. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.:CD008796.
  28. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)* Geneva: World Health Organization; 2001.
  29. CIF-IA World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health for children and adoles-*

cents (ICF-IA) Geneva: World Health Organization; 2007.

30. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC et al. MSTS A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1993; 286:241-246.
31. Davis A, Wright J, Williams J et al. Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Quality of Life Research* 1996; 5: 508–516.
32. Wallen M, Grading and Quantification of Upper extremity Function in Children with Spasticity. *Semin Plastic Surg* 2016; 30.5.13.



# 20. Soporte emocional y psicológico en pacientes con tumores óseos de extremidades y sus familiares

**Marta Pérez Campdepadrós**  
**Daniel Toro Pérez**

## 1. INTRODUCCIÓN

Como ya se ha comentado en otros capítulos de este libro, la supervivencia en los niños afectos de cáncer ha aumentado enormemente en los últimos años. Sin embargo, en general, los tratamientos se caracterizan por ser largos, agresivos, con importantes efectos secundarios y modificadores de la vida familiar y del niño. Todo ello, junto a la amenaza vital que representa un diagnóstico de este tipo, hace necesario el abordaje interdisciplinario que tenga por objeto conseguir un buen nivel de salud y una buena calidad de vida, teniendo el/la paciente y su familia como unidad de atención.

Además, con el incremento de pacientes pediátricos supervivientes de patologías oncológicas, las secuelas, derivadas no sólo del tumor sino de sus tratamientos, así como los aspectos psicosociales han devenido muy importantes, de este modo, todos estos aspectos se tienen en cuenta para evaluar el éxito o no del tratamiento oncológico, sumándose a la supervivencia.

La atención psico-social en oncología pediátrica es considerada una parte más del abordaje multidisciplinar de estas familias. El grupo de trabajo de psicología perteneciente a la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), publicó los estándares de atención psicosocial en los pacientes pediátricos oncológicos y sus familias (1). Los tumores óseos malignos en la infancia y la adolescencia, son uno de los tumores que pueden provocar secuelas irreversibles inmediatas, a medio o largo plazo. Además, los procedimientos necesarios para tratar la enfermedad implican cirugías de alta complejidad, e incluso amputaciones en ciertas ocasiones. Dichas cirugías implican

tratamientos rehabilitadores complicados y en ocasiones desencadenan discapacidad, así como una alteración de la imagen corporal.

Un aspecto común en la pediatría, es el desarrollo cognitivo y emocional del propio paciente. Éste, está en desarrollo continuo y rápido, por lo cual es importante conocer cómo evoluciona el concepto de enfermedad y muerte en el niño y que nos permitirá comunicarnos con él con mayor eficacia. La comunicación es el proceso más frecuente en Salud y constituye la base de la relación terapéutica, por lo cual en el siguiente punto se describen aspectos de la comunicación, también centrados en el ámbito pediátrico.

## 2. COMUNICACIÓN

Es una habilidad fundamental para la práctica médica segura y eficaz, que influyen en la información del paciente, la adherencia al tratamiento, la evolución y adaptación a la enfermedad y la elaboración sana del duelo.

La comunicación ocurre en contextos de interacción social y abarca tanto el intercambio de información como la naturaleza de la relación entre las personas que se están comunicando.



Imagen: Comunicación verbal y no verbal.

Existe evidencia empírica que apoya que los procesos de comunicación y de relación ajustados mejoran la expectativa de vida y predicen un mayor bienestar y una mejor salud [2]. Por lo tanto, la buena comunicación entre el niño y su familia con el equipo médico no sólo repercute en una mayor satisfacción personal por parte de todos, sino en mejores resultados de salud en términos de eficiencia, seguridad y calidad.

A su vez, en salud no sólo el enfermo es importante, sino que siempre se pretende integrar a la familia en la atención. En pediatría esto es vital, ya que la familia es siempre la unidad de atención debido a la relación de dependencia que mantienen los niños con los padres.

### 2.1. Comunicándonos con niños y adolescentes

En ocasiones se tiende a pensar que los niños son como adultos en “pequeño”, pero sabemos que eso no es cierto ya que el menor presenta unas diferencias significativas también en cuanto a la comunicación [3]:

- Diferencia en el desarrollo cognitivo y afectivo.
- Fragilidad de los mecanismos de defensa del niño.
- Diferentes modos de expresión del sufrimiento.

Por otro lado, y basándonos en la evidencia clínica, siempre debemos presuponer que el niño sabe más de lo que pensamos, por ello es fundamental que exploremos qué es lo que sabe, qué y cómo lo quiere conocer y qué es lo que más le preocupa. Si queremos garantizar un buen cuidado del niño enfermo, necesitamos dedicar un espacio y un tiempo para saber qué es lo que necesita respecto a lo que le ocurre:

- Explorar lo que el niño sabe sobre su enfermedad, el tratamiento y la evolución. La base de cualquier comunicación debe ser un planteamiento abierto que proporcione infor-

mación al niño con sensibilidad, contemplándolo como niño.

- Qué quiere saber. El médico se encarga de explicarle con empatía y sensibilidad qué es lo que le está ocurriendo. La información debe ser honesta, utilizando un lenguaje comprensible.

- Conocer la información sobre su enfermedad es un derecho; y es fundamental para el afrontamiento, aunque es importante saber adaptarnos a sus necesidades de saber y tener en cuenta que existe una gran variabilidad en la cantidad de información médica que los niños y los adolescentes quieren recibir.

- Algunos niños prefieren saber sobre el tratamiento o sobre las implicaciones en su vida y dejar a sus padres el resto de la información.

- Si se le oculta información, se creará desconfianza y el niño puede imaginar que la situación es mucho peor. Es importante darles la oportunidad para expresar sus inquietudes, preocupaciones, preferencias, facilitando el diálogo y darles la oportunidad de realizar preguntas y participar en la toma de decisiones compartida que afectan en sus cuidados (adolescentes / menor maduro).

#### 2.1.1. Concepto de enfermedad y muerte

Tanto el concepto de enfermedad como el de muerte, ambos abstractos, precisan de un proceso de maduración cognitiva que el niño irá adquiriendo a medida que avance en su tiempo de vida. Es preciso conocerlos para poder entender la visión que puede tener el menor sobre su propia enfermedad o muerte. Existen diferencias significativas según las edades de los niños y niñas, por lo que hay que tenerlas en cuenta en cada momento evolutivo del niño o niña. Nos basaremos en la Teoría del desarrollo cognitivo de Piaget para explicar cómo el niño va adquiriendo progresivamente el concepto de enfermedad [4]:

**Etapa Sensorio motora (0 a 24 meses):** no tienen la capacidad de entender las caracterís-

ticas de la enfermedad, pero sí de las reacciones sensoriales físicas. Expresan ansiedad frente a la separación de sus seres queridos.

***Etapa preoperacional: edad preescolar (2 a 5 años)***

Aunque parezca contradictorio, a más pequeño más “fácil”, ya que son más ingenuos y tienen menos experiencias previas. Seguramente no van a entender completamente la “gravedad” de la situación, pero sí que se van a dar cuenta de que algo está pasando y de que su entorno está cambiando. Por ello es muy importante continuar con los “cuidados básicos” del niño: El objetivo principal es mantener las rutinas que ya se tenían establecidas. Las señales de alarma más comunes en estas edades son:

- Alteraciones de los hábitos de vida básicos, como el sueño, el hambre y el juego.
- Son habituales las “conductas regresivas” (volver a presentar algún comportamiento ya superado) como mecanismo de protección.

***Etapa periodo concreto: edad escolar (6 a 9 años)***

En esta etapa del desarrollo resalta la gran fantasía y el pensamiento mágico, por lo que los cambios en el entorno, normalmente acompañados de tristeza, pueden malinterpretarlos e incluso pueden sentirse culpables si no tienen una explicación concreta.

Por otro lado, son muy curiosos, así que pueden estar interesados en conocer funciones corporales y eso ayuda a que puedan entender explicaciones concretas sobre lo que está pasando. Siempre hay que centrarse en lo que ocurre en órganos concretos y qué significa eso.

También se ha de aprovechar que ya tienen conocimiento sobre enfermedades (ellos mismo pueden haber estado enfermos y entienden qué significa no encontrarse bien). Suelen expresarse a través de explosión de emociones (rabieta, llantos, etc.) más que estar tristes como los adultos lo entienden.

***Etapa operaciones formales: preadolescencia***

Habitualmente lo primero que se verá afectado es la disminución del rendimiento escolar.

Las emociones mal gestionadas las expresarán con rebeldía, incluso cercano al negativismo desafiante.

Es posible que sientan vergüenza social, ya que quieren mantener y no perder su rol habitual. La expresión de la enfermedad expuesta al resto puede que, inicialmente, creen rechazo.

La recomendación es hacerlos partícipes desde un inicio, previniendo los cambios que vendrán y explicando los motivos. La escuela es un ente importante en este sentido.

***Etapa operaciones formales: Adolescentes***

Etapa compleja donde la haya, sin necesidad de incorporar problemas, como es el caso. Los adolescentes tienen la necesidad de ser iguales al grupo, y una enfermedad les hace diferentes.

***A resaltar:***

- Dan gran importancia a la imagen corporal, algo que suele verse afectado por el cáncer, con lo que podría conllevar vergüenza social.
- Presentan indiferencia afectiva: realizan minimización emocional, presentando conductas evitativas para no enfrentarse a lo que sienten, ya que tienen vergüenza de sentir y expresar emociones. Dentro de estas conductas pueden enfadarse mucho y ser muy “duros” e “hirientes”.
- Aumentan las conductas de riesgo.

Es necesario explicar el proceso y lo que está ocurriendo, aunque no pregunten. En los adolescentes encontramos estudios que indican que difieren en la cantidad y el tipo de información que prefieren recibir, particularmente sobre las tasas de supervivencia y el pronóstico. Algunos adolescentes expresan una preferencia por recibir información más

detallada sobre asuntos del “aquí y ahora” y asuntos “prácticos”. También se sugiere que tanto la información excesiva como la poca información son indeseables, en estas edades expresan querer información veraz y no ser excluidos de las malas noticias, pero a su vez solicitan ser informados de forma positiva manteniendo la esperanza con palabras que puedan entender. Clarifican que esta esperanza no tiene por qué estar vinculada a curación, sino que puede relacionarse con otros objetivos primordiales para el adolescente [5].

Respecto al concepto de muerte, el niño necesitará adquirir la comprensión de los siguientes componentes para entender el concepto [6]:

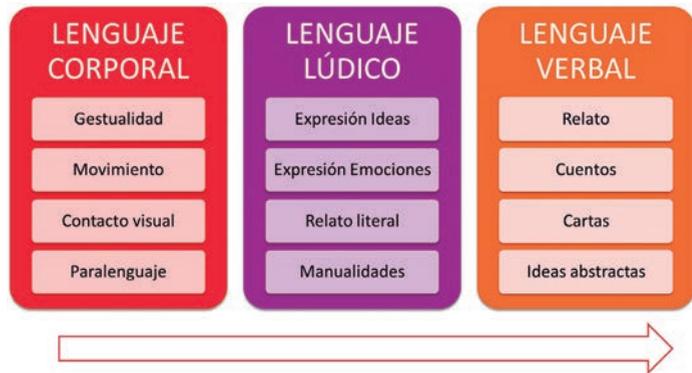
- Inevitabilidad: pasará a todos, incluyendo a uno mismo.
- No funcionalidad: se paran las funciones corporales y hay ausencia de movimiento.
- Irreversibilidad y permanencia: Lo que pasa no se puede modificar y es para siempre. [precisa de construcción del tiempo: pasado-presente-futuro].
- Universalidad: Todo el mundo morirá algún día. Interiorización y abstracción.

Estos aspectos se van adquiriendo de forma progresiva a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo y condicionan en gran medida la manera en la que los niños se enfrentan a su propia finitud o a la de sus seres queridos.

### 2.1.2. Lenguajes del niño

Amery y cols [7]. explican que los niños tienen tres lenguajes: el lúdico, el corporal y el verbal.

Los niños y adolescentes de cualquier edad pueden utilizar uno u otro de estos lenguajes, aunque podemos aventurarnos a



*Imagen: Lenguajes del niño según (modificado de Astudillo et al. [8]).*

decir que a medida que vamos creciendo disminuimos el uso del lúdico para centrarnos en el verbal, con bastante contención del corporal, algo que no ocurre en los niños más pequeños.

En el lenguaje lúdico, el juego es una herramienta fundamental para poder comunicarnos con los niños y adolescentes. Les permite comunicarse de una forma abierta y honesta además de proporcionarles distracción. Además, el juego autoelegido y autodirigido genera sentimientos de control y liberación de las restricciones que les impone su enfermedad [9].

Por otro lado, el juego es una muy buena herramienta para poder conocer y evaluar lo que piensa y siente el menor, además de ser terapéutico en sí mismo.

En el lenguaje corporal encontramos gran parte de lo que llamamos “comunicación no verbal”.

Y llegamos al lenguaje verbal, tan necesario como complicado para los adultos. Con una intención de protección, surgida siempre desde el “amor”, se tiende a no decir o no dejar decir palabras que puedan hacernos daños o nos den pistas de que el otro sufre. En la mayoría de las ocasiones estas palabras tienen un gran valor, pero en muchas otras son sólo la “tapadera” de un sinfín de emociones y sentimientos que no sabemos cómo expresar.

Atendiendo a la etapa evolutiva que se encuentre el niño, tenemos que ser capaces de poner palabras a lo que está ocurriendo.

### **2.1.3. La familia. Padres y hermanos**

En entrevistas realizadas a padres de niños oncológicos se resalta la necesidad de que el equipo médico se comunique con la familia con honestidad y completa información, que los padres puedan tener acceso al personal sanitario y que se les facilite la expresión emocional y personal de apoyo.

La entrevista médica tiene que responder a las siguientes necesidades (10):

- Cognitiva: la necesidad de conocer y entender.
- Afectiva: la necesidad emocional de sentirse reconocido y comprendido.
- Para conseguir una comunicación eficaz debemos:
  - Elegir la forma de comunicación en función a mi capacidad de autorregulación y los objetivos que quiero alcanzar.
  - Escuchar las necesidades e intereses del otro.
  - Atender las emociones que surgen en las situaciones.
  - Respetar la libertad del otro, sin intentar controlar ni imponer lo que tiene que hacer.
  - Decir lo que se siente sin herir a los demás.

Los hermanos de niños gravemente enfermos refieren que no les ha ayudado por parte de los padres es que se les ignore, se les sobrecargue, se les reproche egoísmo o se les preste menos atención. Por otro lado, lo que sí les ayudó fue la validación de sentimientos, que se les mostrara afecto, se les dedicara tiempo y que se respondieran también a sus preguntas (11).

A modo de resumen, el establecimiento de una buena comunicación nos facilitará por un lado una buena vinculación paciente/familia-agentes de salud, y por otro lado una relación de soporte y confianza, la cual va a ser diná-

mica y tiene que fluir en los diferentes momentos del proceso de enfermedad. La atención psicológica tiene que ajustarse a las diferentes necesidades, y tal y como marcan los estándares publicados por el grupo de trabajo de psicología de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, SIOP) (1) tiene que haber una atención durante toda la enfermedad y en la supervivencia.

Con el fin de facilitar la exposición, se presentan las características psicológicas por diferentes fases de la enfermedad, pero la intervención puntual está sujeta a una visión integral tanto de la situación del niño como de la familia.

## **3. ASPECTOS PSICOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO, EL TRATAMIENTO Y LOS PROCEDIMIENTOS**

La intervención psicosocial pasa por diferentes momentos, cada uno tiene su propia especificidad, sumada a la especificidad del tipo de neoplasia y tratamientos indicados para la misma. En el caso que nos ocupa, tumores óseos, los tratamientos necesarios pueden alterar bastante la calidad de vida (CV) del paciente. Debemos tener en cuenta que los tratamientos quimioterápicos conllevan importantes efectos secundarios, además es necesaria la cirugía, que afecta la función motriz, la imagen corporal y que requiere de un trabajo duro de rehabilitación a menudo concomitante con otros tratamientos y en ocasiones también se administra radioterapia. Ante esto, la intervención adquiere o plantea características peculiares.

### **3.1. El diagnóstico**

El diagnóstico impacta al grupo familiar, que se siente amenazado, confuso y debe organizarse a todos los niveles (12).

Objetivos de la intervención psicosocial:

1) Dar apoyo emocional a los padres en la crisis. Este apoyo puede ser dado por diferentes agentes de salud.

2) Evaluar los recursos personales y familiares para afrontar el tratamiento (factores de riesgo, factores de protección).

3) Ayudar al establecimiento de conductas saludables para una buena adaptación, a partir de: a) Evaluar y completar la información recibida, si es necesario aportando material informativo, de acuerdo con las necesidades formuladas explícitamente o implícitamente y de forma graduada. b) Asesorar a los padres sobre como informar al paciente y hermanos. c) Sensibilizar a la familia sobre la necesidad de normalizar la vida cotidiana tanto como sea posible, mediante la escolarización, el mantenimiento de las pautas educativas y de la relación familiar y social. d) Trabajar la implicación en la nueva situación de cada uno de los miembros de la familia según las características personales y sociales de sus miembros.

### 3.2. Tratamiento

Se ponen en marcha procedimientos médicos y de enfermería dolorosos. Se hace más clara la incertidumbre sobre el futuro. Aparecen los primeros efectos secundarios del tratamiento, que afectan al niño según su estadio evolutivo, desarrollo emocional y cognitivo, las conductas adaptativas de la familia y del medio social. Al principio, el niño va asumiendo la enfermedad y el tratamiento con sentimientos de tristeza, desolación, miedo y enfado. Aparece el sentimiento de peligro, de pérdida de identidad de los padres y del paciente adolescente, relacionado con la hospitalización.

Según Hinds et al (2009) (12) los pacientes afectos de osteosarcoma no metastásico mejoran la CV durante la primera fase del tratamiento hasta la cirugía, excepto en relación con los vómitos, luego parece que la CV se mantiene más o menos estable hasta final de tratamiento sin haber una clara mejora entre el momento anterior a la cirugía y el final de tratamiento, este parón en la mejora de CV puede ser atribuido a la agresividad de los tra-

tamientos. Los pacientes no muestran diferencias en la CV percibida según hayan sido amputados o haya conservación de la extremidad. Los vómitos siguen siendo descritos como invalidantes y desencadenantes de fuerte malestar. Dicha CV es francamente inferior al grupo normativo e inferior a otras enfermedades crónicas. En el mismo estudio se observa que la mayoría de pacientes van a presentar alteraciones psicológicas en algún momento del tratamiento que van a necesitar de intervención especializada.

Los pacientes con tumores óseos, requieren de tratamientos específicos de cirugía, según "The Childhood Cancer Study Survivor Study (14), hay un acuerdo general en utilizar técnicas de conservación de la extremidad cuando ésta es superior, sin embargo, la evidencia de cómo proceder sobre las extremidades inferiores es menos clara. Una vez asegurada la misma probabilidad de supervivencia y complicaciones, entran en juego aspectos funcionales, psicosociales y de CV futura, variables que dependen en parte de la subjetividad del paciente, por lo que es esencial conocer las prioridades personales del mismo.

En estos tratamientos tan agresivos, y aún sin proceder a la amputación del miembro, debe haber una colaboración en la comprensión del procedimiento, teniendo en cuenta que pueden quedar dudas y temores particulares por aclarar, debido a las características personales (inseguridad, temor o confusión o en el acto informativo) o circunstanciales.

Hay que favorecer el proceso de duelo, ya sea de la imagen física, de la pérdida funcional o del miembro amputado. Hay que tener una actitud, espacio y tiempo para una información correcta y para poder dar espacio a que el paciente y su familia expongan miedos y preocupaciones al respecto. También hay que resaltar, que posteriormente a la cirugía, hay una exigencia al paciente de un tratamiento rehabilitador muy exigente, y de una continua-

ción de tratamiento quimioterápico, a pesar de que mentalmente la enfermedad ya no está en el cuerpo de uno. Todo esto es de muy difícil manejo. A partir de lo dicho, los objetivos de la intervención serán:

1) Aclarar dudas sobre la información recibida.

2) Estar atentos a los temores y fantasías que la intervención suscita en el niño.

3) Contener la ansiedad de los padres.

4) Trabajar la adherencia al tratamiento fisioterapéutico.

5) Ayudar a la elaboración del duelo por la pérdida del miembro amputado, pérdida de la función, determinadas expectativas en ciertas actividades físicas o imagen corporal.

#### **4. Supervivencia**

En estos casos, tener el alta o estar libre de enfermedad oncológica, no significa necesariamente que la persona esté libre del problema oncológico, sino que se entra en una nueva fase que implica diferentes experiencias y sumergirse en nuevas condiciones.

Por un lado, está descrito que los supervivientes de tumores óseos están en segundo lugar (pero muy cerca de ellos), precedidos por los tumores en el Sistema Nervioso Central (SNC), en cuanto a mayores limitaciones en el rendimiento, restricción de actividades rutinarias y disminución de la capacidad para acudir a la escuela. Así mismo, ambos grupos tienen las puntuaciones más bajas en CV, evaluadas por los mismos supervivientes. Si medimos la CV en términos de educación, empleo y estado civil (o vivir en pareja), el informe del "Childhood Cancer Survivor Study" (14) nos muestra que no hay diferencia en estos aspectos entre los supervivientes a los que se les amputó la extremidad y los que no se les amputó. Sí parece que la educación y el género tienen relación con el empleo, siendo los supervivientes con mayor educación y los hombres los que más y mejor empleo consiguen, mientras que las mujeres reportan estar

casadas o vivir en pareja con mayor frecuencia.

En conclusión, hay que tener en cuenta los aspectos que facilitan o impiden una mejor adaptación durante el diagnóstico y tratamiento, para poder derivar o atender aspectos psicológicos que modularán la CV en la supervivencia. En esta fase, hay que monitorizar los indicadores descritos para valorar principalmente la presencia de trastornos adaptativos, sintomatología de estrés postraumático, dificultades de duelo, y de imagen corporal.

#### **4. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y CUIDADOS PALIATIVOS**

En las situaciones de recaída el niño y su familia se vuelven a enfrentar a una difícil realidad: aparecen de nuevo la incredulidad y la negación inicial, la rabia, la hostilidad, la ansiedad y la depresión. El proceso adaptativo es más dificultoso que al principio y no es infrecuente que requieran ayuda especializada en el tratamiento de posibles cuadros ansiosos, depresivos y de insomnio.

La confrontación con la posibilidad de no curación, la intensificación de los tratamientos en muchos casos sin intención curativa, y la severidad de los síntomas hace necesaria una intervención especializada desde los Cuidados Paliativos Pediátricos.

##### **4.1. Final de vida: cuidados paliativos pediátricos**

Los autores Krikorian y Limonero proponen una "Visión integradora del sufrimiento en Cuidados Paliativos" desde donde sostienen que el sufrimiento es una experiencia multidimensional y dinámica de estrés severo que ocurre cuando hay una amenaza significativa para toda la persona y los procesos reguladores son insuficientes, llevando al agotamiento. Señalan como importante que los procesos de amenaza y regulación ocurren a nivel de mente-cuerpo. Por lo tanto, el sufrimiento implica aspectos psicológicos (cognitivos, emocionales, espirituales) y fisiológicos

cuando la persona trata de adaptarse o recuperar un estado dinámico de equilibrio y bienestar.

Desde una perspectiva psicológica, el sufrimiento está relacionado con emociones como el miedo, la ira, la tristeza, el desamparo y la desesperación. Puede ser exacerbado por estas emociones negativas, o disminuido por las emociones positivas, que ayudan al paciente a respirar y sentirse restaurado y sostenido durante los esfuerzos de afrontamiento.

En 2007 el grupo de trabajo "International Meeting for Palliative Care in Children, Trento (IMPaCCT)" de la European Association for Palliative Care (EAPC) adoptó la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los Cuidados Paliativos Pediátricos (CPP) y sus principios son aplicados al cáncer y a otras enfermedades de los niños [16]. En este documento define que los Cuidados Paliativos en los niños son cuidados activos e integrales del cuerpo, la mente y el espíritu del niño e incluyen el apoyo a las familias. Para ello, los profesionales de la Salud deben evaluar y aliviar el sufrimiento físico, psicológico y social de los niños enfermos.

Particularmente en los cuidados paliativos pediátricos debemos tener presente la unidad familiar, donde los padres y los niños tienen una relación bidireccional en la experiencia de sufrimiento. Brenfenbrenner y el modelo ecológico de afrontamiento del estrés refleja el contexto como un conjunto de sistemas (familia-escuela-recursos sanitarios-políticas gubernamentales) y que la interrelación entre ellos será clave para el tipo de afrontamiento familiar. También resalta la función reguladora y de acompañamiento que tienen los padres y profesionales sanitarios en los procesos de enfermedad de los niños [17].

El curso clínico de un niño enfermo al final de vida puede comprender periodos de estrés crónico, así como episodios de crisis aguda, que juntos son una fuente de tensión impredecible tanto para las familias, y los profesio-

nales sanitarios, y también para el niño ante las reacciones de éstos.

Existe poca investigación empírica para informar sobre el sufrimiento psicológico y espiritual de niños y adolescentes que enfrentan la muerte. La comprensión y procesamiento de la muerte por parte de los niños depende del nivel de su desarrollo cognitivo y experiencia previa. Sobre la base de la experiencia clínica, se comunica que el niño terminalmente enfermo aflige la pérdida de la función y el futuro y que se preocupa de ser olvidado, experimentar dolor y dejar a la familia [18].

Los niños con enfermedades potencialmente mortales comúnmente experimentan síntomas de depresión y ansiedad, nerviosismo e irritabilidad [19]. Estos síntomas son difícilmente separables por los niños de los propios síntomas físicos. A menudo están interrelacionados, y abordar cada uno de ellos suele ser importante para el alivio de los demás. Estos síntomas varían en severidad de "sentirse triste y ansioso", una respuesta adaptativa normal, a aquellos que cumplen los criterios diagnósticos para un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, que causa angustia significativa o interfiere con la función cotidiana)[20].

En un estudio donde se evaluaban los síntomas en las últimas doce semanas de vida de los niños, los síntomas fueron reportados con alto malestar emocional. Los síntomas más frecuentes fueron dolor [61,6%], somnolencia [50,0%] y fatiga [49,3%]. Otros síntomas físicos como náuseas, anorexia, diarrea, vómitos, sequedad de boca e irritabilidad fueron particularmente frecuentes al final de la vida. En este grupo también predominó un gran malestar emocional. Se encontró que la puntuación total de los síntomas y las puntuaciones psicológicas fueron más altas para las niñas que para los niños, incluso después de ajustar por la intensidad de la terapia y el estado de la enfermedad [21].

### 4.3. La familia

El impacto psicológico y espiritual de la muerte de un niño no se limita al paciente y por lo tanto requiere la extensión de los esfuerzos de cuidado para incluir a los padres, hermanos, miembros de la familia extendida, compañeros y proveedores de atención médica.

Los padres han reportado un malestar emocional persistente cuando el niño está próximo al final de la vida y experimenta un sufrimiento secundario a síntomas preocupantes [22].

Las familias realizan muchos ajustes prácticos en términos de tiempo, dinero y ubicación para acomodar el tratamiento del niño enfermo al final de vida. Durante este período, los padres pueden encontrarse sin tiempo, sin dinero y sin recursos emocionales y prácticos para cuidar adecuadamente a sus hijos sanos, atender a otras responsabilidades personales y profesionales, y manejar el sufrimiento de su hijo enfermo [23]. Los factores de estrés pueden incluir luchas emocionales, psicológicas, sociales y financieras sustanciales que surgen de la cantidad de tiempo y responsabilidades dedicadas a su papel de cuidador, así como la tensión de las presiones maritales y familiares. Estas circunstancias pueden afectar negativamente la salud física y mental.

Cabe considerar en nuestras exploraciones las potencialidades o fortalezas del individuo que le permiten hacer frente a las dificultades y que, indudablemente, condicionan su bienestar. Así, la resiliencia y las percepciones sobre recursos serían fundamentales. Si bien los profesionales de la salud no podemos proteger a los padres de estos riesgos, debemos tratar de fortalecer la resiliencia de los padres y prevenir la angustia tanto como sea posible. Haley et al. evaluaron las fuentes de fortaleza o resiliencia de padres que tienen un hijo en situación de final de vida. Los principales atributos de fortaleza fueron: capacidad resolver

problemas, manejar emociones, apoyo de la familia, cuidar de sí mismo, actitud positiva, encontrar sentido y la espiritualidad [22].

### BIBLIOGRAFIA

1. Wiener, L., Kazak, A. E., Noll, R. B., Pate-naude, A. F. and Kupst, M. J. Standards for the Psychosocial Care of Children With Cancer and Their Families: An Introduction to the Special Issue. *Pediatr Blood Cancer*, 2015; 62: S419-S424. do.: 10.1002/pbc.25675.
2. Costa M, Arranz P. Capítulo 2. Comunicación y counselling en psicooncología. El encuentro con el apaciente oncológico. In Cruzado Rodriguez JA. *Manual de psicooncología. Tratamientos psicológicos en pacientes con cáncer*. Madrid: Ediciones Pirámide; 2013.
3. Albiani Rodriguez-Franco M. Control de síntomas psicológicos en niños. In Astudillo W, Astirragarraga I, Mendinueta C, Salinas A, Navajas A, D'Souza C, et al. *Medicina Paliativa en niños y adolescentes*. San Sebastian: Paliativos sin Fronteras; 2015. p. 253-258.
4. Piaget, J. *La representación del mundo en el niño*. Madrid: Ediciones Morata, 1984.
5. Day E, Jones L, Langner R, Bluebond-Lagner M. Current understanding of decision-making in adolescents with cancer: a narrative systematic review. *Palliative Medicine*. 2016; 30(10): p. 920-934.
6. Jalmsell L, Lövgren M, Kreicbergs U, Henter JI, Frost BM. Children with cancer share their views: tell the truth but leave room for hope. *Acta paediatrica*. 2016; [105]: p. 1094-1099.
7. Amery J, Chowns G, Downing J, Garanganga E, Ganca L, Lapwood S. *Communicating with children and their families*. In Amery J. *Children's Palliative Care in Africa*. New York: Oxford University Press; 2009.
8. Astudillo W, Acinas P, Mendinueta M, Bonilla AM. *La comunicación, el juego y el*

- dibujo en los niños. In Astudillo W, Astigarraga I, Salinas A, Mendinueta C, Navajas A, D'Souza C, et al. *Medicina paliativa en niños y adolescentes.: Paliativos sin fronteras*; 2015. p. 479-494.
9. Boucher S, Downing J, Shemilt R. The role of play in children's palliative care. *Children*. 2014;{1}: p. 302-317.
  10. Levetown M. Communicating with children and families: form everyday interactions to skill in conveying distressing information. *Pediatrics*. 2008;121.
  11. Humphrey L, Hill D, Carroll K, Rourke M, Kang T, Feudtner C. Psychological well-being and family environment of siblings of children with life threatening illness. *Journal of Palliative Medicine*. 2015; 18 {11}.
  12. Pérez-Campdepadrós, M, Daniel, M. Modelo de intervención en oncología pediátrica. *Psicopatología y salud mental*. 2006; 7. P. 75-84.
  13. Hinds P, Gattuso, J, Billups, C, West, N ;Wu, J, Rivera, C, Quintana, J, Villarroel, M, Daw, N. Health-related quality of life (HRQOL) of paediatric patients with osteosarcoma has not been documented longitudinally during treatment. *Eur J Cancer*. 2009. 45{11}. p. 2007-2014.
  14. Nagarajan R, Neglia J, Clohisy D, Yasui Y, Greenberg M, Hudson M et al. Education, Employment, Insurance, and Marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors. A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*. 2004. 97{10}.p. 2554-2564.
  15. Krikorian A, Limonero JT. An integrated view of suffering in palliative care. *Journal of Palliative Care*. 2012; 28{1}: p. 41-49.
  16. European Association for Palliative Care. IMPaCCT: Estándares para cuidados paliativos pediátricos en Europa. *European Journal of Palliative Care*. 2007; 14{3}: p. 109-114.
  17. William E, Cross J. Ecological factors in human development. *Child Development*. 2017 May/June; 88{3}: p. 767-769.
  18. Rincon C, Martino R, Cata E, Montalvo G. Cuidados paliativos pediátricos. El afrontamiento de la muerte en el niño oncológico. *Psicooncología*. 2008; 5{2-3}: p. 425-437.
  19. Collins J, Devine T, Dick G. The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12. *Journal of Pain Symptom Management*. 2002; 23{10}.
  20. Dejong M, Fombonne E. Depression in paediatric cancer: an overview.. *Psychooncology*. 2006;{15}: p. 553.
  21. Wolfe J, Orellana L, Ullrich C, Cook EF, Kang TI, Rosenberg A, et al. Symptoms and distress in children with advanced cancer: prospective patient-reported outcomes from the PediQUEST study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33{17}: p. 1928-1935.
  22. Haley JM, Walker GA. Discovering the strength of parents whose children are at end of life. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2016; 18{2}: p. 139-148.
  23. Haley JM, Walker GA. Discovering the strength of parents whose children are at end of life. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2016; 18{2}: p. 139-148.



Con la colaboración de:



Fundación  
mari paz jiménez casado

*Unidos frente al cáncer*