

Sarcomas en pediatría

GUADALUPE REY*

INTRODUCCIÓN

Los tumores pediátricos tienen una incidencia de 150 casos/1.000.000 niños/año.¹ La mayoría de ellos son tumores con buena respuesta a los tratamientos cuando son diagnosticados oportunamente; sin embargo, el cáncer en pediatría sigue siendo la segunda causa de muerte luego de los accidentes, de allí la importancia de un diagnóstico temprano para ofrecer una mejor alternativa terapéutica. En la *Tabla I*, se mencionan los tumores pediátricos más frecuentes.

En los últimos años, se han producido significativos avances en el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores, como el desarrollo de técnicas de biología molecular, de imágenes, como las técnicas de ultrasonido, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) que permiten valorar la extensión del tumor y sus posibilidades terapéuticas; técnicas quirúrgicas sofisticadas con soporte clínico intensivo que disminuyen el riesgo posquirúrgico y múltiples posibilidades protésicas y reemplazos óseos masivos con

Tabla I. Distribución de casos según la Clasificación Internacional de Cáncer Pediátrico (ICCC), por año 2000-2005

ICCC Casos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total	Promedio anual	%	Tasa* cruda
Leucemias	442	514	476	482	451	456	2821	470	37	45,9
Linfomas y tumores reticuloendoteliales	167	157	168	165	152	162	874	12,8	15,8	
Tumores del SNC	221	238	250	234	248	238	1429	238	18,8	23,2
Neuroblastoma y otros tumores del sistema nervioso periférico	79	69	71	52	64	91	426	71	5,6	6,9
Retinoblastoma	39	37	45	34	49	47	251	42	3,3	4,1
Tumores renales	60	60	59	65	67	67	378	63	5	6,1
Tumores hepáticos	17	14	22	21	14	19	107	18	1,4	1,7
Tumores de partes blandas	75	76	70	79	82	83	465	78	6,1	7,6
Tumores de células germinales	26	34	36	46	45	44	231	39	3	3,8
Carcinomas y otros tumores epiteliales	18	20	19	20	28	17	122	20	1,6	2
Tumores varios e inespecíficos	6	11	3	7	8	9	44	7	0,6	0,7
Total	1208	1290	1291	1261	1282	1289	7621	1270	100	123,9

* Incidencia en niños menores de 15 años por 1.000.000.

* Jefa Unidad Oncología.
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

hueso de banco para los tumores que asientan en los miembros. La quimioterapia con nuevas drogas y combinada permite controlar la enfermedad microscópica o facilitar el acto quirúrgico de tumores grandes cuando se la usa con criterio citorreductor antes de la cirugía y las mejoras en las técnicas de radiación que hacen posible el control tumoral con menor daño a los tejidos circundantes. Con todo esto se ha logrado mejorar la supervivencia y el 70% de los niños se puede curar.

A continuación, se analizarán sólo los tumores de estirpe maligna más frecuentes que asientan en los miembros, tanto en las partes blandas como en el hueso.

Los tumores de partes blandas son un grupo heterogéneo de neoplasias, a veces, difíciles de caracterizar. Algunos de estirpe benigna podrían ser considerados como verdaderos hamartomas y las variantes malignas recapitularían en algunos la ontogenia celular normal.²

Los sarcomas del hueso (Ewing y osteosarcoma) representan el 6% de los tumores y el 7,4% corresponde a los sarcomas de partes blandas, entre estos, más de la mitad son rhabdomyosarcomas (*Tablas II y III*).

Tabla II. Clasificación de los tumores musculoesqueléticos

Óseos: osteoma osteoide, osteoblastoma, osteosarcoma, Ewing.

Cartilagosos: ostecondroma, condroblastoma, fibroma condromixioide, encondroma, condroma periostal.

Fibroso: displasia fibrosa, fibroma.

Misceláneos: histiocitosis de Langerhans, quiste óseo aneurismático, manifestaciones secundarias de la leucemia, linfomas óseos Metástasis de neuroblastoma, retinoblastoma.

Tumores de partes blandas

Vasculares: hemangioma, malformaciones vasculares.

Nervioso: neurofibroma, neurilemoma, tumor maligno periférico de las vainas nerviosas.

Fibroso: fibromatosis, fibrosarcoma.

Muscular: rhabdomyosarcoma.

Misceláneos: sarcoma sinovial.

Primitivos: neuroectodérmicos, Ganglión y quiste sinovial.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Las formas de presentación dependen de la localización, el tamaño y el grado de extensión de la enfermedad, las más frecuentes incluyen:

Dolor: En los tumores de localización ósea (primarios o metastásicos), el dolor es intenso y despierta por la noche; es generalizado en los tumores metastásicos o localizado en el sitio del tumor primario.

Tumor: Masa tumoral de crecimiento progresivo sin signos de flogosis, no provoca dolor en los tumores de partes blandas.

Síntomas generales: Fiebre, astenia, decaimiento en pacientes con tumores metastásicos, como leucemia, linfoma, neuroblastoma, o con tumores primarios, como el tumor de Ewing.

Signos de compresión medular: En caso de tumores vertebrales o del mediastino posterior que causan compromiso de la médula espinal.

Fractura patológica: En pacientes con tumores primarios, como el osteosarcoma o el tumor de Ewing.

ETIOLOGÍA

En la actualidad, no se conoce la etiología, probablemente obedezca a múltiples causas.

Tabla III. Predominio de lesiones benignas y malignas del hueso y las partes blandas, según la edad

0-5 años

Histiocitosis de Langerhans	Fibrosarcoma
Osteomielitis	Metastásicos

5-10 años

Quiste óseo aneurismático	Osteosarcoma
Osteoma osteoide	Rhabdomyosarcoma
Displasia fibrosa	Histiocitosis

10-20 años

Osteoma osteoide	Osteosarcoma
Fibroma	Rhabdomyosarcoma
Condroblastoma	Ewing
Quiste óseo	Sarcoma sinovial

La mayoría de los casos son esporádicos, pero se reconocen síndromes familiares que pueden asociarse a algunos de los tumores de partes blandas y hueso. Se conocen asociadas, para algunos tumores alteraciones citogenéticas que han cobrado importancia para el diagnóstico y se espera que, en el futuro, puedan ayudar a mejorar las opciones terapéuticas.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Los objetivos de la biología molecular son:

1. Diagnosticar con precisión.
2. Identificar factores pronósticos.
3. Desarrollar tratamientos eficaces.
4. Valorar la respuesta a los tratamientos.
5. Detectar la enfermedad residual mínima.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Comprenden un grupo heterogéneo de tumores de histología diversa, originados en células de estirpe mesenquimática que pueden asentarse en distintas regiones del organismo y manifestarse de acuerdo con el lugar que ocupan. Para su estudio los dividiremos según su histología.^{2,3,4}

RABDOMIOSARCOMA

El rabdomiosarcoma representa el 3,5% de los tumores, es el sarcoma de partes blandas más frecuente en el niño y se presenta a cualquier edad, sobre todo, en niños peque-

ños. Se origina en una célula mesenquimática que puede remedar el tejido muscular y se define histológicamente por la evidencia de diferenciación musculoesquelética.

Este tumor puede presentarse en forma esporádica o asociarse a síndromes, como la neurofibromatosis, el síndrome de *Li-Fraumeni* (mutación del gen supresor p53) y el síndrome de Beckwith-Wiedemann que presenta anomalías del cromosoma 11p15 donde se localiza el gen del factor de crecimiento insulínico (IGF II).⁵

Localización

Cabeza y cuello (40%): órbita (10%), senos paranasales, cavum, oído. La localización parameningea (20%) produce erosión ósea de la base de cráneo y parálisis de los nervios craneales; tiene peor implicancia pronóstica.

Tronco (10%).

Abdomen: vía biliar y retroperitoneo.

Genitourinario (20%): vejiga y próstata 12%, vagina 2%, paratesticular 6%.

Extremidades (20%).

Forma de presentación

La forma de presentación depende de la localización y del grado de extensión de la enfermedad. Puede manifestarse con: proptosis, fijeza del globo ocular, epistaxis, obstrucción nasal, alteraciones de la deglución, desviación de la lengua, parálisis facial, otorrea, otorragia, compresión médula espinal, ictericia, alteraciones de la micción, hematuria, tumoración escrotal, sangrado vaginal, tumoración de partes blandas.

Este tumor se disemina por vía linfática y hematológica, y puede afectar los ganglios lin-

Tabla IV. Alteraciones genéticas en tumores de partes blandas y óseos

Ewing-PNET	t (11:22)	EWS-FLI1	Sensibles a quimioterapia
Ewing-PNET	t (21:22)	EWS-ERG	Peor pronóstico
Desmoplástico	t (11:22)	EWS-WT1	Más agresivo
Sarcoma de células claras	t (12:22)	EWS-ATF1	
Sarcoma sinovial	t(X: 18)	SS18-SSX1	
Sarcoma sinovial	t(X: 18)	SS18-SSX2	Bajo riesgo de recidiva
Fibrosarcoma congénito	t (12:15)	ETV6-NTRK3	
Dermato fisar	t (17:22)		
Osteosarcoma	Alteración del gen Rb y mutación del p53		
Rabdomiosarcoma alveolar	t (2:13); t (1: 13)		
Liposarcoma mixoide	t (12:16)		

fáticos, los pulmones, la médula ósea, el hueso y el tejido celular subcutáneo.

Procedimientos diagnósticos

- Anamnesis y examen físico,
- Ecografía abdominal,
- TC de cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis,
- RM de extremidades,
- RM de columna,
- Centellografía ósea,
- Medulograma,
- Estudio citológico en líquido cefalorraquídeo,
- Biopsia de confirmación,
- Biopsia de ganglios regionales en tumore de las extremidades.

Anatomía patológica

El rhabdomyosarcoma es un tumor de células redondas y pequeñas. Se definen histológicamente por la evidencia de diferenciación musculoesquelética.

Las proteínas involucradas en el proceso de miogénesis, como la miogenina y la

MyoD, han posibilitado el diagnóstico con mayor seguridad.

Las variedades histológicas tienen diferente pronóstico y predilección por algunas localizaciones. En niños pequeños, predominan las localizaciones en órbita y genitourinaria con histología de estirpe embrionaria; en adolescentes, son más frecuentes las localizaciones en el tronco o las extremidades y, generalmente, son de estirpe alveolar.

Variedades histológicas

- Botroide.
- Fusiforme o de células espinosas.
- Embrionario.
- Alveolar.
- Indiferenciado.

(Tabla V)

La biología molecular permite caracterizar subgrupos de rhabdomyosarcoma que, en un futuro, podrán orientar la terapéutica.

La variedad alveolar expresa traslocaciones cromosómicas, como PAX 7-FKHR y PAX3-FKHR (PF+), y la variedad embriona-

Figura 1. Rhabdomyosarcoma de órbita y cavum

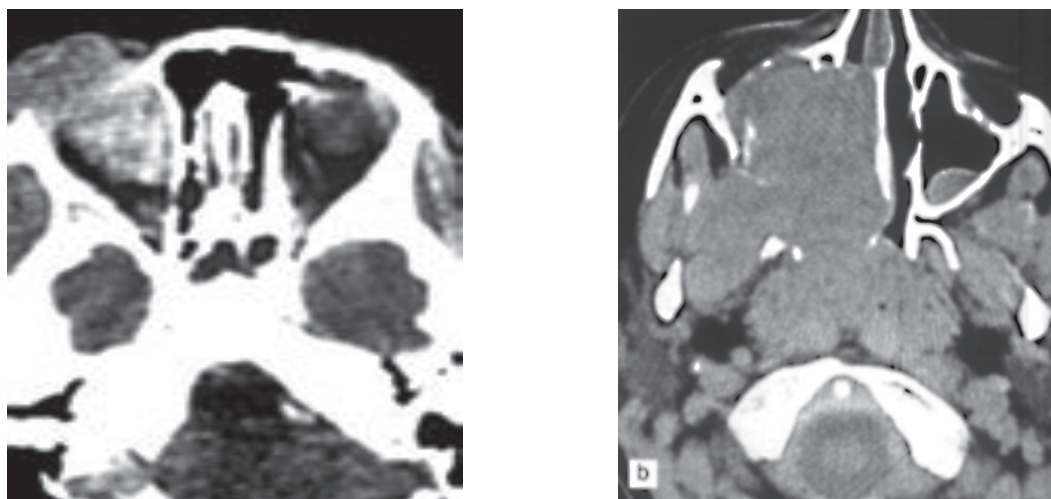


Tabla V. Clasificación patológica Internacional del RMS (Newton y col. 1995)

Pronóstico	Subtipo	Frecuencia	Supervivencia a 5 años
Bueno	Botroide	6%	95%
	Fusiforme	3%	88%
Intermedio	Embrionario	79%	66%
Pobre	Alveolar	32%	54%
	Indiferenciado	1%	40%

ria, desbalances alélicos, como pérdida de la heterocigocidad Cr 11 p15, pero no traslocaciones (PF-).⁶

Los transcritos de fusión de los genes PAX activan elementos neurogénicos normalmente inhibidos en la miogénesis; de allí que las células tumorales presentan fenotipo muscular con expresión de genes característicos de la estirpe neurogénica.

En la variedad alveolar, existe traslocación t (2:13), cuya expresión molecular es la proteína quimérica formada entre dos factores de transcripción, PAX3 y FKHR; esta proteína quimérica mantiene a la célula en un estado mioblástico primitivo con potencial proliferativo y estimula la expresión de un receptor para una tirosinquinasa (C-Met), que sería clave en las transformación tumoral.

La supervivencia de los pacientes difiere entre aquellos con rhabdomyosarcomas que expresan la fusión con el PAX7 o con el PAX3; la expresión PAX3-FKHR señala un peor pronóstico.⁷

La pérdida de heterocigocidad en la variante embrionaria implica sobreexpresión de IGF2 que se relaciona con mTOR; esto estimula la proliferación y protege a la célula frente a señales proapoptóticas.

Luego de la confirmación histológica, es necesario saber cuál es la extensión de la enfermedad, a fin de categorizar al paciente, sentar un pronóstico y adecuar el tratamiento al grado de extensión (*Tabla VI, VII*).

Factores pronósticos favorables

- Edad <10 años y >1 año.
- Histología embrionaria.

- Localización: órbita, vagina o paratesticular.
 - Estadío I.
 - Inferior a 5 cm.
 - Sin compromiso ganglionar o metástasis.
- La supervivencia global es del 83% en estos pacientes.

Factores pronósticos desfavorables

- Edad >10 años.
 - Localización: parameningea, próstata, vejiga, extremidades, tronco.
 - Histología alveolar.
 - IRS II o III.
 - Más de 5 cm.
 - Con compromiso ganglionar o a distancia
- La supervivencia global es del 50%.
En función de estos parámetros, se determinan grupos de riesgo y se planifica el tratamiento combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Determinación de grupos de riesgo

Bajo riesgo: 1) embrionarios en sitios favorables o desfavorables resecados, 2) otras histologías en sitios favorables, resecados o con residuo microscópico.

Riesgo intermedio: 1) embrionario en sitios desfavorables y con residuo microscópico, 2) alveolar o metastásico en pacientes <10 años.

Riesgo alto: indiferenciados o metastásicos.

Los grupos de riesgo tienen por sentido determinar, según los factores pronósticos, la probable evolución de los pacientes y diseñar un tratamiento acorde al riesgo. Para su determinación, se toma en cuenta el es-

Tabla VI. Clasificación en grupos, según el IRSS (*Intergroup rhabdomyosarcoma study*)

Grupo I

A: Localizado al sitio de origen, resecado completamente.

B: Localizado más allá del sitio de origen pero resecado completamente.

Grupo II

A: Localizado y resecado pero con residuo microscópico.

B: Localizado pero con extensión a ganglio linfático regional completamente resecado.

C: Localizado con extensión regional y residuo microscópico.

Grupo III

A: Con residuo macroscópico luego de biopsia.

B: Con residuo macroscópico luego de resección mayor al 50%

Grupo IV

Con o sin ganglios regionales pero con metástasis a distancia, independiente de la cirugía realizada.

tadio, la histología, el sitio de localización tumoral, el tamaño (>5 cm o <5 cm) y la edad del paciente.

En pacientes con estadios de muy bajo riesgo y mejor pronóstico, se instituirá un tratamiento quimioterapéutico menos intensivo para disminuir los riesgos de toxicidad y se evitará la radioterapia.

Conceptos generales del tratamiento

Siempre se tratará al paciente con comprobación de la histología mediante el estudio de la pieza quirúrgica y se evitarán, en lo posible, las cirugías mutilantes. En caso de tumores de gran tamaño o, en principio irresecables, se intentará la reducción con quimioterapia neoadyuvante antes del acto quirúrgico.⁴

Los rhabdomyosarcomas son tumores quimiosensibles y quimiocurables, pero en algunas localizaciones o con histología desfavorable, es necesaria la terapéutica multimodal. La radioterapia es un recurso terapéutico importante; se determinará la dosis según la localización, la histología, el tamaño del tumor, la edad del paciente y la respuesta a la quimioterapia previa. En general, las dosis oscilan entre 40 y 55 Gy, y en los tumores parameningeos, se comienza más tempranamente.

Quimioterapia

Las drogas consideradas útiles para el tratamiento son: actinomicina D, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, doxorubicina y topotecán. Su combinación genera distintos esquemas terapéuticos con mayor o menor intensidad de acuerdo con los grupos de riesgo, como ya se mencionó; el éxito es mayor en los pacientes con buen pronóstico y se logran altas tasas de curación.

Régimen IVA = Ifosfamida 3 g/m² x 3 días, Vincristina 1,5 mg/m² x 1, Actinomicina D 1,5 mg/m² x 1.

El régimen IVA es el esquema que habitualmente se usa en nuestro medio; se administran cursos repetidos cada tres semanas por 9 ciclos y se valora, en forma periódica, la tasa de respuesta, a fin de decidir el tratamiento local si el tumor no fue resecado al comienzo.

La radioterapia se reserva para los tumores con residuo microscópico o macroscópico o para los tumores parameningeos que tienen el peor pronóstico. En la *tabla VIII*, se detalla un esquema general de tratamiento por grupos de riesgo.

Se siguen las propuestas de tratamiento de los grandes grupos cooperativos (SIOP, IRSS) que han publicado varios protocolos con sus resultados, dado que el incremento en el número de pacientes es fundamental para poder definir conductas.

Tabla VII. Estadificación según TNM

Estadio	Sitio	T-Invasión	T-Tamaño	N	M
I	Orbita, cabeza y cuello, Genitourinario	T1 o T2	A o B	N0, N1, Nx	M0
II	Vejiga o próstata Parameningeo Extremidad Otros	T1 o T2	A	N0 o Nx	M0
III	Vejiga o próstata Parameningeo Extremidad Otros	T1 o T2	A B B B	N1 N0, N1, Nx No, N1, Nx N0, N1, Nx	M0
IV	Cualquiera	T1 o T2	A o B	No o N1	M1

Tumor:

T1: confinado a sitio de origen; T2: extendido.

A: <5 cm; B: >5 cm.

N: linfáticos; N0: sin ganglio; N1: con ganglios; Nx: desconocido.

M: metástasis; M0: sin metástasis; M1: con metástasis.

Los pacientes con recaídas o metástasis tienen mala evolución y, en estos casos, se requiere el desarrollo de nuevos esquemas para mejorar las respuestas. Puede intentarse la combinación de ciclos con diferentes drogas, a fin controlar la enfermedad alternando los cursos 1, 2 y 3, como se demuestra a continuación:

CURSO 1 (IVA)

Ifosfamida 3 g/m² x 3 días
Vincristina 1,5 mg/m² x 1 día
Actinomicina D 1,5 mg/m² x 1

CURSO 2 (CEV)

Carboplatino 500 mg/m² x 1
Epirrubicina 150 mg/m² x 1
Vincristina 1,5 mg/m² x 1

CURSO 3 (IVE)

Ifosfamida 3 g/m² x 3 días
Vincristina 1,5 mg/m² x 1
Etopósido 100 mg/m² x 3

Si es posible, se intentará la resección quirúrgica del tumor residual, con radioterapia o sin ella, según la localización y la respuesta a la quimioterapia. No se recomiendan las dosis altas.

Supervivencia

La supervivencia global a los 5 años es de: 71% (estudio SIOP-MMT98), 84% (estudio IRSIV) y 81% (Estudio CW95).

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS NO RABDOMIOSARCOMA

Este grupo diverso de tumores se origina en células mesenquimáticas destinadas a diferenciarse en tejido graso, hueso, cartílago, etc. Son más frecuentes en el adulto que en el niño, pero algunos pueden diagnosticarse a edad temprana. Se los clasifica en tumores de alto grado y de bajo grado teniendo en cuenta los índices de proliferación tumoral, el número de mitosis y el porcentaje de necrosis. Esta distinción permite diferenciar los tumores según su potencial metastásico y la posibilidad de tratamiento radiante y químico complementario a la cirugía.⁸

La forma de presentación es la de una tumoración indolora que crece en forma progresiva y que, en el momento del diagnóstico, puede estar localizado en el sitio de origen, generalmente en los miembros o diseminado por vía hematógena por lo general en los pulmones.

Los más comunes (UICC) son vasculares 30%, neurogénicos 15%, miogénicos 15%, fibroblásticos 12%, fibrohistiocíticos 12%, lipocíticos 6%.

(Tabla IX)

Procedimientos diagnósticos

- Anamnesis.
- Examen físico.
- Radiografía de la región afectada.

Tabla VIII. Tratamiento y resultados según grupos de riesgo determinados por la clasificación Internacional IRSS RMS 2005

Grupo riesgo	Histología	IRS	N	Sitio	Tamaño y edad	%	EFS	OS
A	Favorable	I	N0	Cualquiera	Favorable	6	90%	95%
B	Favorable	I	N0	Cualquiera	No favorable	6	78%	90%
C	Favorable	II y III	N0	Favorable	Cualquiera	18	72%	88%
D	Favorable	II y III	N0	No favorable	Favorable	9	80%	85%
E	Favorable	II y III	N0	No favorable	No favorable	27	55%	60%
F	Favorable	II y III	N0	Cualquiera	Cualquiera	8%	50%	60%
G	No favorable	I,II,III	N0	Cualquiera	Cualquiera	20%	50%	60%
H	No favorable	I, II, III	N1	Cualquier	Cualquiera	6%	40%	50%

A= Bajo riesgo

BCD= Riesgo estándar

EFG= Riesgo alto

H= Riesgo muy alto

Vincristina y actinomicina D

IVA +/- Rt

IVA + Rt

IVA/Doxorrubicina + Rt + mantenimiento

- TC de tórax.
- RM de la región afectada.
- Centellografía ósea.
- Química general.
- Confirmación histológica del tumor.

(Tabla X) Clasificación por estadios de los sarcomas de partes blandas no rabdomiosarcoma

Factores pronósticos adversos

- Tumores de alto grado.
 - Más de 5 cm.
 - No resecables.
 - Localización profunda.
 - Localización en extremidad inferior.
 - Menor tiempo hasta la recurrencia.
- La supervivencia global es del 55% y la supervivencia global con metástasis, del 30%.

Tratamiento

La cirugía es la forma primaria y más eficaz de tratamiento, debe lograrse una resección completa macroscópica y microscópica. Siempre que sea posible se evitará la radioterapia, y la quimioterapia se reserva para tumores de alto grado, aunque no se han logrado con ella los beneficios obtenidos en el tratamiento de los rabdomiosarcomas.

La radioterapia se indica para tumores de alto grado con márgenes positivos o en tumores >5 cm. La dosis oscila entre 45 y 55 Gy.

La quimioterapia puede indicarse como medida neoadyuvante en tumores grandes para facilitar el acto quirúrgico y en tumores de alto grado como adyuvante.

Los tumores de bajo grado completamente resecados sólo se observarán, al igual que los de alto grado y <5 cm si han sido resecados con margen de seguridad.

La quimioterapia que ha resultado eficaz consiste en la combinación de ifosfamida y adriamicina.

SARCOMA SINOVIAL

Por lo general, afecta a niños >10 años en las extremidades, asociados al tendón o sinovial, raramente compromete la articulación. También se ha detectado en otras regiones, como tronco, cuello, mediastino y retroperitoneo. Puede ser monofásico o bifásico. Tiene una marcación característica con vimentina + EMA + y se reconoce un origen epitelial. Presenta una traslocación 18 típica.

El tratamiento quirúrgico es esencial; se ha demostrado la sensibilidad del sarcoma

Tabla IX. Clasificación histológica según POG (Pediatric Oncology Group)

Grado 1

Liposarcoma mixoide
Dermatofibrosarcoma
Fibrosarcoma infantil
Hemangiopericitoma
Condrosarcoma mixoide
Tumor de las vainas nerviosas

Grado 2

Los no comprendidos en 1 y 3 con necrosis menor al 15%.

Grado 3

Tumor de Tritón
Sarcoma alveolar
Osteosarcoma extraesquelético
Condrosarcoma mesenquimal
Liposarcoma pleomórfico

Tabla X. Estadificación según TNM (UICC)

Estadio I	T1a – 1b	N0	M0
Estadio II	T2a – 2b	N0	M0
Estadio III	Cualquier T	N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

A: <5 cm

B: >5 cm

Clasificación posquirúrgica según IRSS

Grupo 1: Completamente resecados.

Grupo 2: Resecados con ganglios positivos o residuo microscópico.

Grupo 3: Con residuo macroscópico o solo biopsia.

Grupo 4: Con metástasis a distancia.

sinovial a la quimioterapia, por lo que el tratamiento es multimodal y, según el estado posoperatorio, se indica quimioterapia con ifosfamida y adriamicina; la radioterapia se reserva para los estadios en los que haya residuo tumoral microscópico o macroscópico luego de la quimioterapia, para tumores inoperables.⁹

Programa de tratamiento según protocolo EPSSG NRSTS 2005 (European Paediatric SOFT Tissue Sarcoma Study Group)

IRS Grupo 1 <5 cm

Cirugía

No radioterapia, no quimioterapia

IRS Grupo 1 >5 cm

Ifosfamida 3 g/m² x 3 días

Doxorrubicina 37,5 mg/m² x 2 días

1 ciclo = 4

No radioterapia

IRS Grupo II <5 cm

Ifosfamida + doxorrubicina x 3 ciclos

Radioterapia 50,4 Gy, si >10 años, luego de semana 9

IRS Grupo II >5 cm

Ifosfamida + doxorrubicina x 3 ciclos

Ifosfamida x 2 ciclos

Ifosfamida + doxorrubicina x 1 ciclo

Radioterapia 50,4 Gy en semana 9

IRS Grupo III

Ifosfamida + doxorrubicina x 3 ciclos

Terapia local: cirugía +/- radioterapia

Radioterapia 59,4 Gy

Ifosfamida x 2 ciclos

Ifosfamida + doxorrubicina x 1 ciclo

FIBROSARCOMA INFANTIL

El fibrosarcoma infantil es común en niños <1 año; fenotípicamente es semejante al del adulto, pero su comportamiento clínico es diferente. Por lo general, se localiza en las extremidades distales como una masa que crece paulatinamente con aspecto que remeda un tumor vascular. Se asocia a traslocación 12:13, 2:15, trisomía 11, 8, 17 y 20, y deleción del cromosoma 17.

La recidiva local es frecuente y, rara vez, se manifiesta con localizaciones secundarias.

La resección quirúrgica es esencial, cuando ésta no pueda lograrse por la localización en forma primaria, puede intentarse la reducción con quimioterapia para facilitar el acto quirúrgico.

El curso es indolente y puede responder a la quimioterapia combinando actinomicina D y vincristina.^{10,11,12}

TUMORES ÓSEOS

Osteosarcoma

Los tumores óseos representan el 4,2% de todos los tumores en los niños (ROHA) y comprenden el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, cada uno con características propias.⁸

El osteosarcoma tiene una incidencia anual de 1,6 a 2,8 casos/1.000.000. Es un tumor de origen mesenquimático caracterizado por la producción de sustancia osteoide. Es más común en adolescentes y el pico de incidencia por edad más alto es entre los 10 y 20 años.¹³

Está relacionado con la alteración del gen supresor Rb y es el tumor secundario más común en los pacientes con retinoblastoma hereditario. También se vincula a alteraciones del gen p53, mutación de MDM2 relacionada con la progresión tumoral y al IGF, este último implicado por la mayor predisposición del tumor a desarrollarse en edades vinculadas al crecimiento y al aumento de talla.^{14,15}

Se localiza en la metáfisis de los huesos largos, es más frecuente alrededor de la rodilla y del hombro; los sitios preferenciales son fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, también puede afectar la pelvis y las vértebras con menor frecuencia, como a los huesos planos.

En pacientes que han recibido radiación, se puede desarrollar como tumor secundario a la irradiación muchos años después del tratamiento, en las zonas comprometidas por la irradiación.

Presentación clínica

- Dolor intenso en el hueso afectado.
- Tumoración progresiva que afecta partes blandas.
- Fractura patológica.

En la mayoría de los casos, compromete huesos previamente sanos en una localización única; se conoce además una forma multicéntrica del tumor que afecta más de un

hueso, y puede comprometer las metáfisis en forma simétrica. Este produce dolor en varias localizaciones y hay que distinguirlo de la diseminación ósea metastásica del tumor.

Al momento del diagnóstico, se considera que el 80% de los pacientes presenta micrometástasis, aun cuando sean catalogados como tumores localizados por los estudios diagnósticos, y esto justifica el tratamiento quimioterapéutico en tumores de alto grado y con mal pronóstico.

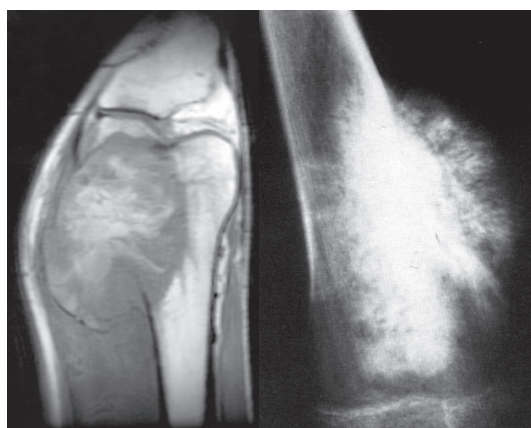
Procedimientos diagnósticos y de extensión

- Anamnesis.
- Examen físico.
- Radiografía del miembro afectado.
- Radiografía de tórax.
- TC de tórax.
- RM del miembro afectado.
- LDH.
- Fosfatasa alcalina.
- Biopsia por punción bajo tomógrafo.
- Centellografía ósea.

Figura 2. Osteosarcoma hombro



Figura 3a. Osteosarcoma metástasis en fémur



Histología

- Osteosarcoma convencional (variedad osteoblástica, fibroblástica, condroblástica).
- Osteosarcoma telangiectásico.
- Osteosarcoma de bajo grado intramedular.
- Osteosarcoma periosteal.
- Osteosarcoma paraosteal.

Estadificación

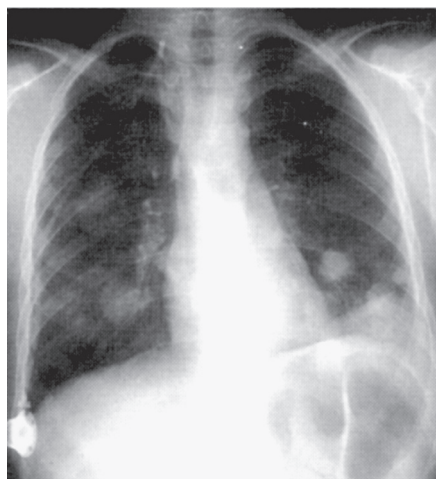
- Intracompartamental.
- Extracompartamental.
- Metastásico.

Tratamiento

El tratamiento depende de la extensión tumoral. En los tumores localizados, la resección quirúrgica es esencial; en pocos casos, puede practicarse inicialmente en tumores grandes donde la conservación del miembro no es posible, o diferida que es más conveniente para una adecuada preparación del paciente, la confección de endoprótesis o la planificación con hueso cadavérico, o la combinación de prótesis con hueso, y para valorar la respuesta a la quimioterapia, lo que constituye un factor pronóstico de mucha importancia. El tratamiento quimioterapéutico antes de la cirugía se propone para erradicar las micrometástasis presentes en la mayoría de los pacientes desde el momento del diagnóstico.

La radioterapia no ha sido útil en el osteosarcoma, que se ha considerado, hasta ahora, como un tumor poco sensible a la radiación. Se la reserva como tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica.

Figura 3b. Osteosarcoma metástasis en pulmón (Rx torax)



Quimioterapia

La quimioterapia aplicada antes de la cirugía como primera opción terapéutica recibe el nombre de neoadyuvante. Las drogas útiles son platino, adriamicina, metotrexato en altas dosis, ifosfamida y etopósido. Estas se combinan y se logran distintos esquemas terapéuticos.¹⁴ La combinación más usada es platino + adriamicina + metotrexato en altas dosis: platino 60 mg/m² x 2 días, adriamicina 37,5 mg/m² x 2 días, metotrexato 12 g/m² x 2 ciclos con rescate leucovorínico.¹⁵ Luego de dos ciclos se efectúa la resección quirúrgica y se estudia el grado de necrosis que ha provocado la quimioterapia en la pieza tumoral. Esta valoración permite clasificar a los tumores según el porcentaje de necrosis obtenido y, si es alto (+90%), tiene valor pronóstico significativo favorable. Después de la cirugía

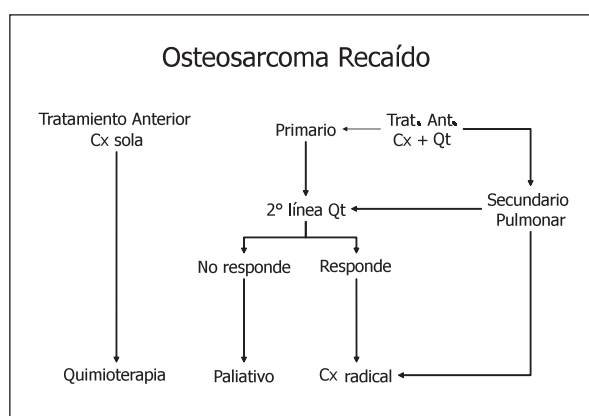
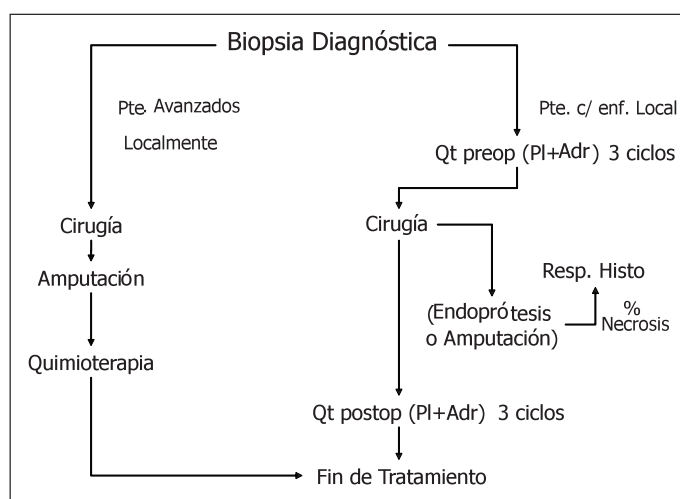
se completa el tratamiento con quimioterapia con el mismo esquema inicial hasta finalizar los 6 ciclos.¹⁶

Se encuentra en valoración la posibilidad de cambiar el esquema de tratamiento quimioterápico según el resultado obtenido en la pieza tumoral con el tratamiento recibido antes del acto quirúrgico.^{17,18,19,20}

Pronóstico

El pronóstico depende de la edad, la localización, el estadio inicial, el tamaño y la respuesta histológica a la medicación. Los pacientes con tumores localizados tienen mejor pronóstico, se logra una supervivencia a los 5 años del 61%. Los pacientes con metástasis tienen peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años del 30%. El osteosarcoma multicéntrico determina un pronóstico muy pobre.^{13,14}

Figura 4. Algoritmos de estudio en osteosarcoma



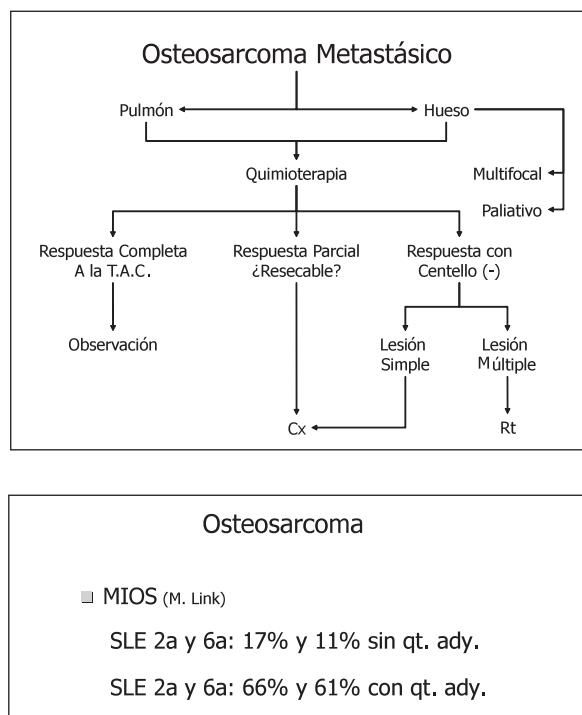
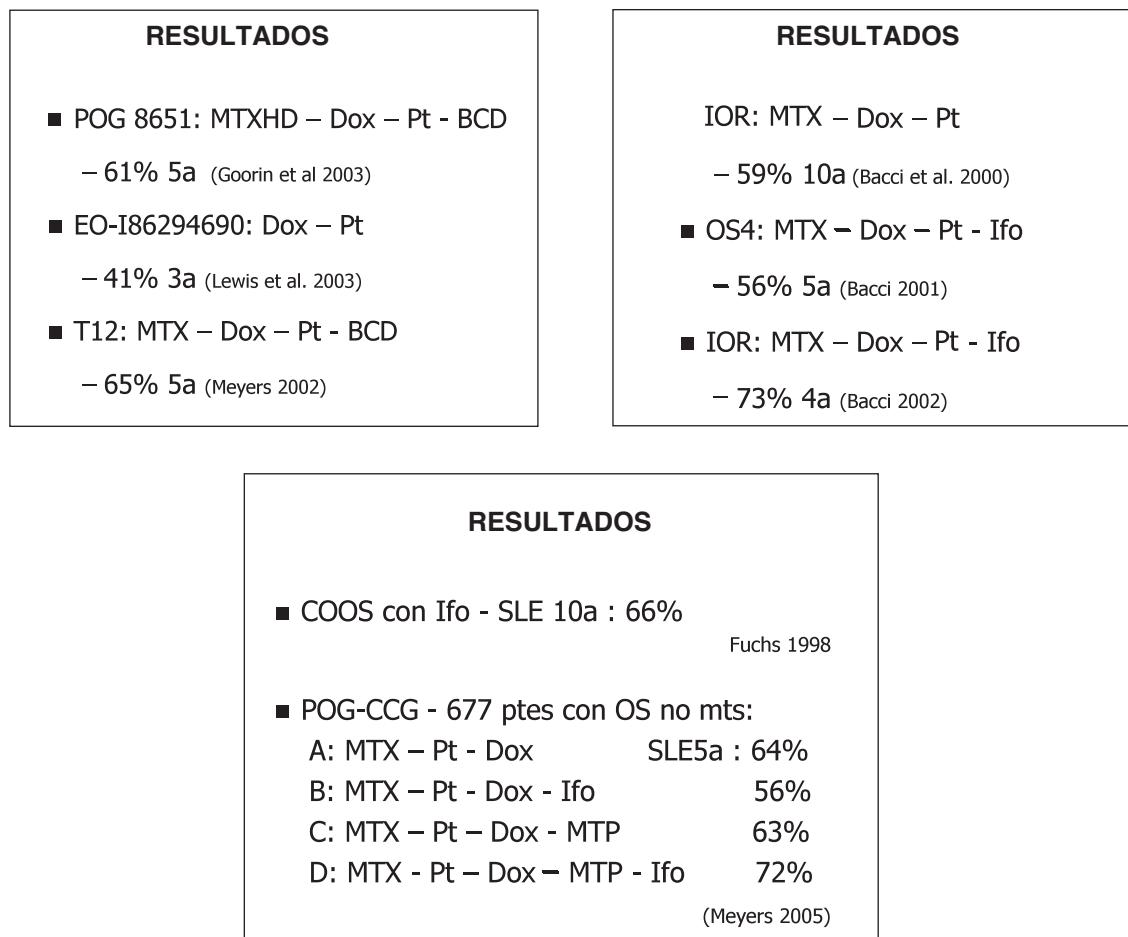


Figura 5. Algoritmos con resultados de tratamiento sarcoma de Ewing



TUMORES METASTÁSICOS

Los sitios preferenciales de metástasis son el pulmón y el hueso. Por lo general, las metástasis son pulmonares; si es factible, deben ser reseçadas, pues es la única opción para controlarlas. Pueden detectarse desde el diagnóstico o ser indicio de progresión de la enfermedad.

En síntesis, es posible afirmar que el 50% de todos los pacientes se podrá curar y esta cifra se eleva al 70% si el tumor es localizado.

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing representa el 10% de los tumores óseos primarios, con una incidencia de 0,6/1.000.000/año. Es más frecuente entre los 10 y 15 años. Afecta huesos largos y planos, miembros (56%), pelvis (18%) costillas (17%). Si bien la etiología permanece incierta, la evidencia de una traslocación característica entre los cromosomas 11:22 permite la formación de un gen de fusión EWS-FKI1 implicado en la patogenia.²¹

Presentación clínica

Se presenta con dolor o tumoración en la región afectada.

Puede ser localizado o metastásico; los sitios de metástasis más frecuentes son huesos, pulmón, cerebro.^{13,15}

Procedimientos diagnósticos

- Radiografía del hueso afectado (diáfisis con reacción perióstica en catáfilas de cebolla que hay que diferenciar de la osteomielitis).
- RM de la zona afectada.

- TC de tórax.
- LDH.
- Fosfatasa alcalina.
- Hemograma.
- Eritrosedimentación.
- Hepatograma.
- Creatinina.
- Biopsia de confirmación.

Anatomía patológica

Tumor de células pequeñas, redondas, azules que se debe diferenciar del linfoma y del rhabdomyosarcoma.

Inmunohistoquímica: proteína S100 +, enolasa neuronal específica +, CD99 +.

Biología molecular: Traslocación 11:22, t (8:22).

Pronóstico

El pronóstico depende de:

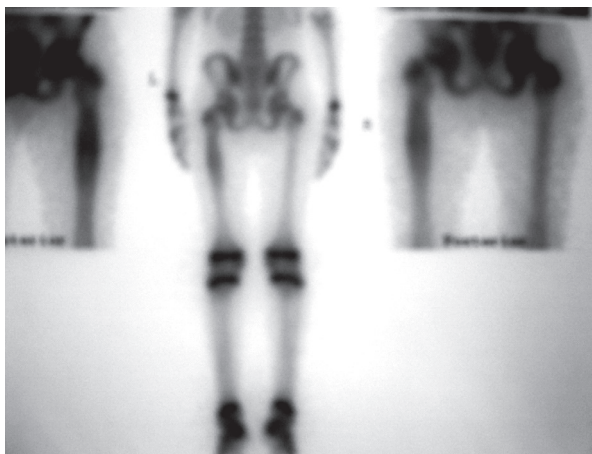
- Edad: es mejor en los pacientes mayores.
- Localización: es mejor en las extremidades que en las axiales.
- Tamaño: los de gran tamaño (>200 cc) auguran un peor pronóstico.
- Oportunidad terapéutica: si se logra el control local quirúrgico, el pronóstico es mejor.²¹

Los tumores metastásicos señalan un peor pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento toma en cuenta la localización, el estadio, el volumen tumoral para definir la mejor estrategia terapéutica. La quimioterapia es de valor como neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral, controlar las micrometástasis y valorar la respuesta

Figura 6. Ewing pélvico



histológica del tumor como factor pronóstico.

El tratamiento local puede ser quirúrgico siempre que se logre la resección con criterio oncológico y radioterapia para la enfermedad residual microscópica o cuando el tumor no es resecable.

Quimioterapia

Las drogas más usadas en combinación son ifosfamida, vincristina, adriamicina, etopósido, ciclofosfamida que conforman distintos esquema terapéuticos, como VAC, VAC Adria, IFO/Eto, VIDE. El protocolo europeo Euro Ewing propone: vincristina 1,4 mg/m² x 1, ifosfamida 3 g/m² x 3, doxorubicina 20 mg/m² x 3, etopósido 150 mg/m² x 3.

Se administran 6 ciclos antes del tratamiento local que consiste en resección quirúrgica, si es posible, o radioterapia; posteriormente, se realiza un mantenimiento con ciclos de vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D por 7 ciclos.

Cuando los tumores son metastásicos, lo que implica mal pronóstico, se puede proponer una consolidación con altas dosis y rescate con células madre (*stem cells*) periféricas.

La supervivencia global de los pacientes con tumores localizados es del 62% a los 5 años.¹⁹⁻²²

Indicaciones de la radioterapia

- Tumores que progresan luego de tratamiento habitual.
- Tumores irresecables.
- Tumor residual.
- Cirugía intralesional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo P, Poplack DG. Principals and practice of pediatric oncology. 4^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002:939-71.
2. Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger and Weiss S. Soft tissue tumors, 4^a ed, St Louis, Mo: Mosby; 2001.
3. Voute PA, Kakifa C, Barret A. Cancer in children, clinical management, 2^a ed. Amsterdam: PA Voute-C Kalifa; 2000.
4. Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, et al. Soft tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 2007;109(7):1406-12.
5. Ferrari A, Casanova H, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than one year old: a report from the Italian Cooperative Group. *Cancer* 2003;15(10):2597-2604.
6. Molecular classification of rhabdomyosarcoma genotypic and phenotypic determinants of prognosis. A report from the Children's Oncology Group. *AJP* 2009;174(2).
7. Sorensen, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gen fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma. A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2672-79.
8. Iwasaki H, Enjoji M. Infantile and adult fibrosarcomas of the soft tissues. *Acta Pathol JPN* 1979;29(3):377-88.
9. Brecht I, Ferrari A, Int Veen Ch, et al. Grossly resected synovial sarcoma treated by German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: Discussion on the Role of Adjuvant Therapies. *Pediatric Blood Cancer* 2006;46(1):11-16.
10. Loh M, Ahn P, Perez Atayde A, Gebhard M, Shamberger R, Holcombe G. Treatment of infantile fibrosarcoma with chemotherapy and surgery: results from the Dana Farber Cancer Institute and Children's Hospital, Boston. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(9):722-26.
11. Kihara S, et al. A comparative study of apoptosis and cell proliferation infantile and adult fibrosarcomas. *Am J Clin Pathol* 1996;XXX(4):493-97.
12. Cecchetto G, et al. Fibrosarcoma in pediatric patients: results of the Italian Cooperative Group studies (1979-1995). *J Surg Oncol* 2001;78(4):225-31.
13. Eyre R, et al. Epidemiology of bone tumors in children and young adults. *Pediatric Blood Cancer* 2009;53(6):941-951.
14. Eselgrim M, et al. Dose intensity chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) Trials. *Pediatric Blood Cancer* 2006;47:42-50.
15. Petrilli AS, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma treatment group studies III and IV: Prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol* 2006;24:1161-1168.
16. Goorin AM, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non metastatic osteosarcoma. Pediatric Oncology Group Study POG - 8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574-80.
17. Bielack SS, 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: 776-90.
18. Bacci G, et al. Long-term outcome for patients with non metastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 protocol: An updated report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016-27.
19. Ferraris et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for longterm survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710-15.
20. Rodriguez Galindo C, et al. Outcome after local recurrence of osteosarcoma the St. Jude Children's Research experience (1970-2000). *Cancer* 2004;100:1928-1935.
21. Casey D, et al. Irinotecan and temozolamide for Ewing sarcoma: The Memorial Sloan Kettering Experience. *Pediatric Blood Cancer* 2009;53:1029-34.
22. Juergens C, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO EWING 99 Clinical Trial. *Pediatric Blood Cancer* 2006;47:22-29.