

## TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS

### CLASIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), preocupada en establecer un sistema de clasificación internacionalmente aceptado que reuniera a especialistas de diferentes partes del mundo, logró en el año 1972 publicar su primera clasificación bajo la dirección y colaboración del Profesor F. Schajowicz. Esta se basaba simplemente en criterios histológicos, es decir, en el producto reconocible de diferenciación exhibido por las células tumorales proliferantes. Esto permitiría un cierto grado de predicción en cuanto a las propiedades y comportamiento del tumor respectivo.

Desde dicha publicación, han surgido una serie de avances entre los cuales se destacan nuevos métodos citomorfológicos incluyendo, entre otros, estudios inmunohistoquímicos y citogenéticos. Estos avances han mejorado las herramientas de diagnóstico patológico, obligando a realizar pequeñas modificaciones en la clasificación original.

En la actualidad utilizamos la Clasificación Revisada de los Centros de Colaboración de la OMS para la Clasificación Histológica de los Tumores Óseos, encabezados por el grupo de trabajo del Profesor Fritz Schajowicz (Tablas 1 y 2).

Tabla 1 - Clasificación revisada de la OMS

#### • Tumores formadores de hueso

- A) Benignos:
  - 1. Osteoma.
  - 2. Osteoma osteoide y osteoblastoma.
- B) Intermedio:
  - 1. Osteoblastoma agresivo (maligno).
- C) Malignos:
  - 1. Osteosarcoma
    - a) Central (medular)
    - b) Superficial (periférico)
      - 1. Parostal
      - 2. Periostal
      - 3. Superficial de alto grado

#### • Tumores formadores de cartílago

- A) Benignos:
  - 1. Condroma.
    - a) Encondroma.
    - b) Periostal (yuxtacortical).
  - 2. Osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa).
    - a) Solitario.
    - b) Múltiple hereditario.
  - 3. Condrioblastoma (c. epifisiario).
  - 4. Fibroma condromixoide.
- B) Malignos:
  - 1. Condrosarcoma (convencional)
  - 2. Condrosarcoma dediferenciado

3. Condrosarcoma yuxtacortical (periostal)
4. Condrosarcoma mesenquimal
5. Condrosarcoma de células claras
6. Condroblastoma maligno

- **Tumor de células gigantes (osteoclastoma)**

- **Tumores medulares (de células redondas)**

Malignos (todos):

1. Sarcoma de Ewing óseo.
2. Tumor neuroectodérmico óseo.
3. Linfoma óseo maligno.
4. Mieloma.

- **Tumores vasculares**

A) Benignos:

1. Hemangioma.
2. Linfangioma.
3. Tumor glómico (glomangioma).

B) Intermedio o Indeterminado

1. Hemangioendotelioma (hemangioma epiteloide, hemangioma histiocitoide).
2. Hemangiopericitoma.

C) Malignos:

1. Angiosarcoma (hemangioendotelioma maligno, hemangiosarcoma, hemangioendotelioma sarcoma).
2. Hemangiopericitoma maligno.

- **Otros tumores tejido conectivo**

A) Benignos:

1. Histiocitoma fibroso benigno.
2. Lipoma.

B) Intermedio:

1. Fibroma desmoplástico.

C) Malignos:

1. Fibrosarcoma.
2. Histiocitoma fibroso maligno.
3. Liposarcoma.
4. Mesenquimoma maligno.
5. Leiomiosarcoma.
6. Sarcoma indiferenciado.

- **Otros tumores**

A) Benignos:

1. Neurilemoma

- 2. Neurofibroma
- B) Malignos:
  - 1. Cordoma
  - 2. Adamantinoma

*Nota:* Sarcoma de Paget no se incluye.

**Tabla 2 - Lesiones pseudotumorales (paratumorales) OMS.**

<b>Tipo</b>
1. Quiste óseo solitario (simple o unicameral)
2. Quiste óseo aneurismático
3. Quiste óseo yuxta-articular (ganglión intraóseo)
4. Defecto fibroso metafisiario (fibroma no osificante)
5. Granuloma eosinófilo (solitario)
6. Displasia fibrosa y displasia osteofibrosa
7. Miositis osificante
8. Tumor pardo del hiperparatiroidismo
9. Quiste epidermoide intraóseo
10. Granuloma de células gigantes (reparativo) de manos y pies.

## **ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES ÓSEOS**

Para un perfecto entendimiento y tratamiento de la patología oncológica ortopédica es necesario realizar una estadificación lo más completa posible. La finalidad de un sistema de estadificación es clasificar los tumores con riesgos progresivos de recidiva local y/o metástasis a distancia; relacionar estos estadios con las indicaciones para un tratamiento quirúrgico, quimioterápico y radioterápico y proporcionar un método de comparación y evaluación entre los diversos tipos de tratamiento, quirúrgicos o no quirúrgicos.

Utilizamos aquí el sistema de Estadificación de Enneking. Debemos recalcar que esta estadificación se aplica solamente para lesiones que tengan su histogénesis en tejido conectivo y no para lesiones primarias de células redondas tales como leucemias, linfomas, mielomas, tumores de Ewing o metástasis.

La estadificación propuesta por Enneking es, hoy en día, mundialmente adoptada. Esta considera las características clínica, radiográficas, anatomopatológicas, anatómicas y topográficas en relación a las estructuras vecinas, además de la presencia o no de metástasis o ganglios regionales.

El grado quirúrgico (G) de la estadificación estudia y analiza detalladamente: 1. el curso clínico de la lesión; 2. las características radiográficas de la lesión; y 3. el grado de malignidad histológica de la lesión.

La graduación está dividida en G-0 Benigno; G-1 Maligno de Bajo Grado y G-2 Maligno de Alto Grado.

A continuación, se deben evaluar las características de localización y extensión local (T) de la lesión, estudiándose la relación topográfica del tumor con las estructuras vecinas y así establecer si la lesión es: 1. intracapsular; 2. extracapsular más intracompartimental; y 3. extracapsular más extracompartimental.

Los compartimentos son establecidos por las barreras anatómicas naturales al crecimiento del tumor, entre las cuales tenemos: el hueso cortical, el cartílago articular, los septa musculares principales, la cápsula articular, los ligamentos y los tendones. Por último se debe estudiar la presencia o no de metástasis en ganglios regionales y/o a distancia (M), clasificando las lesiones en: 1) sin metástasis; y 2) con metástasis.

Analizándose todos estos factores G, T, y M, se deben clasificar las lesiones en:

**Benignas:**

- B1 Benigna latente
- B2 Benigna activa
- B3 Benigna agresiva

Los estadios de las lesiones benignas son designados por la letra B y los números arábigos (1,2 y 3). Las lesiones del *estadio B-1 (latentes)* son clínicamente latentes y radiológica e histológicamente benignas (GO). Están anatómicamente confinadas dentro de una cápsula bien definida (T-O). Las metástasis no están presentes (M-O).

Las lesiones *estadio B-2 (activas)* también son histológicamente benignas, pero presentan un comportamiento clínico sintomático y características radiográficas de mayor agresividad (G-O). Son intracapsulares (T-O) y sin metástasis (M-O). Son ejemplos de este estadio el osteoma osteoide, el encondroma, el osteocondroma, el quiste óseo solitario, el fibroma no osteogénico y otros.

Las lesiones *estadio B-3 (agresivas)* permanecen histológicamente benignas, pero se manifiestan clínicamente con sintomatología dolorosa y progresiva, a veces con compromiso articular (G-O), puede observarse extensión extracapsular (T-1) y a veces extracompartimental (T-2). Generalmente no presentan metástasis (M-O), pero ellas pueden estar presentes. Como ejemplo mencionaremos el tumor de células gigantes y el quiste óseo aneurismático.

**Malignas:**

- I Bajo grado de malignidad.
- II Alto grado de malignidad.
- III Con metástasis.

Los estadios de las lesiones malignas son designados por los números romanos I, II y III y subdivididos en A) intracompartimental y B) extracompartimental.

Las lesiones de *estadio I-A Malignas de Bajo Grado e Intracompartimentales* presentan una malignidad de bajo grado, crecimiento progresivo más agresivo y aspecto radiológico destructivo (G-I); son intracompartimentales (T-1) y no acostumbran presentar metástasis al diagnóstico (M-O). Entre ellas encontramos el osteosarcoma yuxtacortical y los condrosarcomas secundarios. Representan el 66% de las lesiones de estadio I.

Las lesiones *estadio I-B Malignas de Bajo Grado y Extracompartimentales* presentan crecimiento progresivo, agresivo y continuo, pero con histología de bajo grado de malignidad, con pocas atipias y mitosis (G-I); son extracompartimentales (T-2) y también sin metástasis al diagnóstico (M-O). Son ejemplos de este estadio los fibrosarcomas de bajo grado de malignidad. Son responsables por el 33% de las lesiones del estadio I al diagnóstico.

Las lesiones *II-A Malignas de Alto Grado Intracompartimentales*, presentan un crecimiento agresivo, destructivo e infiltrante, con histología que muestra un alto grado de Malignidad, con mitosis y atipias celulares (G-2), pero aún contenidas dentro de su compartimento de origen (T-1) y sin metástasis (M-O). Son ejemplos el osteosarcoma central, y los condrosarcomas primarios diagnosticados precozmente. Solamente el 10% de las lesiones del estadio II se presentan en esta etapa al diagnóstico.

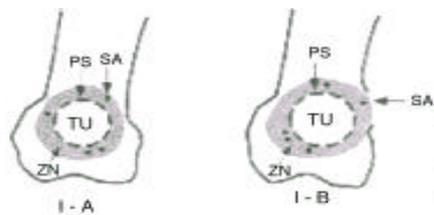
Las lesiones *II-B Malignas de Alto Grado Extracompartimentales* presentan un crecimiento agresivo, destructivo no contenido, con histología que muestra alto grado de malignidad; las radiografías muestran lesiones infiltrantes, destructivas y generalmente con un componente extracortical, además de una intensa reacción periosteal (G-2). El tumor no respeta las barreras naturales y es extracompartimental al diagnóstico (T-2), pero aún no ha presentado metástasis (M-O). Son ejemplos de este grupo: el osteosarcoma central, fibrosarcomas y condrosarcomas de alto grado. Las lesiones de este estadio representan el 90% de las lesiones malignas de alto grado al diagnóstico en nuestro medio.

Las lesiones en *estadio III con metástasis*, están representadas por los sarcomas y lesiones de histogénesis mesenquimal, que al momento del diagnóstico se presenta con metástasis en ganglios linfáticos regionales o a distancia (M-I). Aunque la mayoría corresponde a sarcomas de alto grado (G-2) algunas lesiones pueden ser de bajo grado de malignidad (G-I).

Una gran ventaja de esta estadificación es la posibilidad de correlacionar el estadio con el tratamiento quirúrgico a realizar. De esta forma las cirugías son clasificadas en:

- I Intralesionales
- M Marginales
- A Amplias
- R Radicales

Los compartimentos de una lesión ósea o de tejidos blandos son definidos conforme de la Figura 1.



**Figura 1.** Esquema de los compartimentos de Enneking en un tumor de bajo grado de malignidad intracompartimental (A) y extracompartimental (B) - (TU) = tumor - (PS) = pseudocápsula - (SA) = nódulos satélites - (ZR) = zona reactiva.

Alrededor de la lesión existe una pseudocápsula, formada por los tejidos que son progresivamente comprimidos y compactados con el crecimiento de la lesión. Bordeando y rodeando esa pseudocápsula, presentando un espesor variable y no siempre bien definida, existe una *zona reactiva*, en la cual pueden existir células neoplásicas, en forma de pseudópodos. Esas células neoplásicas atravesarán la pseudocápsula y se encontrarán en esa zona reactiva. La lesión, la pseudocápsula y la zona reactiva se hallarán en el interior de un compartimento (intra-óseo o intramuscular), cercado por las barreras naturales (cortical ósea, septum intermuscular, cartílago articular, etc.). Si existe extensión del tumor a través de las barreras naturales, pasa a ser *extracompartimental*.

La cirugía es *intracapsular (intralesional)*, cuando los márgenes quirúrgicos se encuentran dentro de la pseudocápsula. Un curetaje es un ejemplo de una cirugía intralesional. La cirugía es *marginal* cuando es realizada por fuera de la pseudocápsula pero dentro de la zona reactiva. Un ejemplo de este tipo de margen se da en las resecciones con pequeño margen de seguridad macroscópica. La cirugía es considerada de *margen amplio de resección* cuando se reseca la lesión, la pseudocápsula, la zona reactiva dentro del compartimento, como acontece en la resección de una lesión diafisaria o de una lesión del grupo extensor de la rodilla. Por último, el margen quirúrgico es considerado *radical* cuando es realizado por fuera del compartimento donde se encontraba la lesión. El tipo de margen no es modificado por la técnica quirúrgica realizada, sea cirugía de preservación de la extremidad o amputación. Realizar una cirugía como ésta, sin haber hecho previamente una estadificación adecuada, es arriesgado, pudiendo tener dificultades y complicaciones no previstas, además de comprometer la sobrevivida del paciente.

## BIOPSIA

Después de la historia, el examen físico, exámenes de laboratorio y estudios por imágenes; el diagnóstico de los tumores óseos es sólo presuntivo. Solamente después del estudio anatomopatológico del material obtenido por la biopsia, se puede iniciar el tratamiento. La finalidad de la biopsia es la obtención de tejido suficiente para un diagnóstico preciso, pero teniendo cuidado de no ocasionar mayor morbilidad y principalmente sin perjudicar o dificultar el tratamiento definitivo.

Las biopsias pueden realizarse de diferentes maneras: percutánea o por punción y abierta o incisional. Históricamente la biopsia incisional era considerada como un procedimiento de mayor precisión y confiabilidad. Actualmente la biopsia percutánea viene siendo, en nuestro servicio, el procedimiento de elección para las lesiones del esqueleto. La precisión de nuestros resultados es del 90%, que se corresponde con los mejores resultados de biopsias incisionales de otros servicios extranjeros (Figura 2).

La biopsia percutánea está siendo utilizada por nosotros desde 1986. Utilizamos diferentes tipos de trefinas y agujas apropiadas para cada tipo de tejido que será biopsiado. Como acontece en la biopsia a cielo abierto, la contaminación potencial del trayecto debe ser prevista y debe ser hecha en una localización adecuada para la excisión subsecuente durante la resección quirúrgica definitiva. La biopsia percutánea ofrece la ventaja de ser un procedimiento que no requiere hospitalización y se realiza habitualmente con anestesia local y control radioscópico o tomográfico. Al mismo tiempo, se puede iniciar inmediatamente el tratamiento definitivo, sin necesidad de esperar la cicatrización.

Excepcionalmente realizamos biopsia incisional teniendo en consideración los siguientes conceptos:

- La localización debe ser adecuada a la excisión subsecuente de todo el tejido expuesto durante la biopsia, sin comprometer el procedimiento definitivo. Debido a esto, el concepto mundial es que la biopsia debe ser hecha por el mismo cirujano que realizará el tratamiento definitivo del paciente. No debiera realizarse este procedimiento en un establecimiento que no tenga todas las condiciones para el tratamiento del paciente.
- Salvo contraindicaciones específicas, la incisión debe realizarse en sentido longitudinal al miembro.
- Los compartimentos anatómicos no comprometidos no deben ser expuestos y los abordajes intermusculares, utilizados rutinariamente en las cirugías de resección de tumores, deben evitarse.
- Todas las estructuras neurovasculares deben preservarse durante la biopsia.
- Si el tumor tiene componente de partes blandas, no es necesario biopsiar hueso.
- En caso de tumores intraóseos se abrirá una ventana oval para evitar un traumatismo innecesario que puede eventualmente causar fractura.
- Deben evitarse las áreas de necrosis del tumor que no ayudan en el diagnóstico histológico.
- No se debe utilizar torniquete, y se debe realizar una hemostasis cuidadosa de la lesión.

Biopsias realizadas en forma inadecuada, muchas veces son responsables de cambios en el plan de tratamiento. Cuando se realiza en centros que no cuentan con profesionales especializados en oncología ortopédica, esos problemas son tres a cinco veces más comunes que en biopsias realizadas en centros especializados o de referencia. Entre los problemas destacamos: la obtención de tejido inadecuado para el diagnóstico definitivo; errores de diagnóstico derivados de material no representativo; contaminación de partes blandas por hematoma; infección de la cicatriz de biopsia y realización de la incisión de la biopsia de tal forma que la resección quirúrgica subsecuente puede comprometerse, pasando a ser obligatoria la amputación, en un paciente que anteriormente podría habersele ofrecido una cirugía conservadora de su extremidad.

## TUMORES ÓSEOS MÁS FRECUENTES

### Osteosarcoma

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia y adolescencia, representando el 60% de los tumores óseos malignos y un 5% del total de tumores sólidos infantiles.

La localización primaria habitual (Figura 3) es en metáfisis de huesos largos. El fémur es el hueso afectado con mayor frecuencia (40% a 50% de los casos) seguido de tibia (20%) y del húmero (10% a 15%).



**Figura 3.** Incidencia de osteosarcoma según localización anatómica.

### Estudios de estadificación

Además de una historia clínica y un examen físico completo, debe solicitarse:

- Radiografías simples y tomografía computada o resonancia nuclear magnética de la región que contiene el tumor primario.
- Análisis de laboratorio para evaluar las condiciones del paciente, especialmente fosfatasa alcalina y LDH.
- Radiografías simples y tomografía computada de tórax.
- Centellograma óseo corporal total con tecnecio marcado.
- En el Instituto disponemos de centellogramas con talio 201 y actualmente estamos evaluando su valor predictivo de respuesta a la neoadyuvancia y en cuanto a recaídas locales.
- En casos especiales solicitamos angiografía del tumor primario.

### Factores pronósticos

El factor pronóstico **preoperatorio** más importante es el estadio, que resume de algún modo varias características.

**Tabla 3 - Estadificación de los sarcomas óseos**

<b>Estadio</b>	<b>Grado</b>	<b>Localización</b>
I A	G 1	Intracompartimental (T1)
I B	G 1	Extracompartimental (T2)
IIA	G 2	Intracompartimental (T1)
II B	G 2	Extracompartimental (T2)
III	Cualquier G o T con Metástasis (M1)	

**G:** Grado,

**G 1:** Tumor de bajo grado de malignidad

**G 2:** Tumor de alto grado de malignidad

**T:** Localización

**M1:** Metástasis

Los osteosarcomas de bajo grado de malignidad (parostal, intraóseo de baja malignidad y mandibular) presentan claramente un pronóstico favorable, con una supervivencia tras la resección quirúrgica del 70% al 90%. La forma periostal, de grado intermedio, también presenta un pronóstico más favorable que el osteosarcoma convencional. Entre los subtipos histológicos del convencional se postuló una mayor agresividad del telangiectásico y del pequeñas células, difícil de demostrar categóricamente debido a la baja frecuencia de los mismos.

Otros puntos a tener en cuenta son: la localización anatómica del tumor (miembros vs pelvis o axiales), el volumen tumoral y los niveles de fosfatasa alcalina y/o LDH al diagnóstico. La existencia de pródromos superior a 12 meses y pérdida de peso corporal superior a 5 kg, han sido señalados como factores pronósticos adversos. La importancia de algunos factores pronósticos ha variado a través del tiempo, algunos han ganado poder y otros lo han perdido. Esto probablemente esté relacionado con la mayor agresividad de los tratamientos actuales y una estadificación más precisa. Estudios realizados con citometría de flujo han sugerido que la ploidía y el índice mitótico podrían ser otros factores pronósticos a tener en cuenta.

En aquellos pacientes en los cuales se ha realizado tratamiento neoadyuvante, cobra importancia como factor pronóstico *post-operatorio* el porcentaje de necrosis de la pieza tumoral, la cual refleja la respuesta "in vivo" al tratamiento citostático. Dicha respuesta graduada de acuerdo con la necrosis tisular obtenida ha sido correlacionada con la supervivencia, siendo ésta mayor en pacientes con altos grados de necrosis tumoral (>90%). El otro factor pronóstico post-operatorio que debemos jerarquizar es la cirugía realizada en forma satisfactoria.

## **Tratamiento**

El tratamiento del osteosarcoma está determinado por sus características biológicas ya conocidas y por la respuesta a las armas terapéuticas disponibles. En el caso del osteosarcoma convencional, su elevada malignidad le permite destruir localmente el hueso sobre el que asienta, invadiendo intra y extramedularmente a tejidos blandos circundantes, en un corto período de tiempo. Metastatiza fundamentalmente por vía hematogena, de manera que al diagnóstico un 20% de pacientes presentan metástasis pulmonares. Sabemos que el 80% de la población restante (enfermedad clínicamente localizada) presenta micrometástasis, lo que le da un carácter de enfermedad diseminada desde el inicio.

## **Cirugía**

El abordaje multidisciplinario del tumor primario permite en un elevado número de pacientes el control local de la enfermedad, con conservación funcional de la extremidad afectada sin afectar la

tasa de supervivencia. Este punto debe tenerse en cuenta tanto en pacientes con enfermedad localizada como diseminada. Los distintos tipos de resección han sido previamente descritos en este capítulo.

En caso de afectación metastásica del territorio pulmonar también debe considerarse la cirugía. En aquellos pacientes candidatos a la metastasectomía, ésta puede ofrecer un buen control de la enfermedad a largo plazo en un 20-40% de los casos.

## Quimioterapia

Estudios multicéntricos han demostrado de una forma definitiva el beneficio terapéutico de la quimioterapia en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con enfermedad *localizada*. El fundamento, como en otras patologías, es atacar la enfermedad micrometastásica. Cuando surgió el tratamiento local utilizando cirugía conservadora con prótesis diseñadas a medida, fueron desarrollándose en forma paralela planes de tratamiento *neoadyuvante*. En la actualidad, en aquellos pacientes candidatos a cirugías conservadoras, se realizan planes de tratamiento neoadyuvante seguidos por cirugía de tumor primario y completando el tratamiento con quimioterapia *adyuvante*.

En aquellos pacientes donde no se puede conservar el miembro se realiza cirugía seguida de tratamiento adyuvante. El esquema ideal de quimioterapia no está definido aún. Sabemos que las drogas más útiles son:

- Cisplatino
- Adriamicina
- Metotrexato a altas dosis
- Ifosfamida

La combinación y la secuencia óptima no están aún establecidas. Es importante recordar que sea cual fuere la combinación que se utilice, deben respetarse las dosis útiles para esta patología.

En el Instituto Roffo utilizamos adriamicina y cis-platino como tratamiento neoadyuvante y luego de la cirugía adecuamos las drogas de la adyuvancia al grado de necrosis obtenido en la pieza quirúrgica. Si la necrosis no fuese satisfactoria utilizamos básicamente ifosfamida combinada con etopósido.

Hace algunos años en nuestra Institución, la quimioterapia neoadyuvante era realizada con cisplatino intraarterial. Debido a que, además de ser invasiva y costosa, no ha demostrado claras ventajas con respecto a la vía endovenosa actualmente la hemos dejado de lado.

Aproximadamente un 50% de nuestros pacientes portadores de osteosarcomas de alto grado estadio IIB son largos sobrevividores. Esta cifra es algo inferior a lo reportado en la literatura, pero el volumen tumoral de los pacientes que tratamos es, por lo general, importante y pensamos que esto se refleja en los resultados.

En cuanto al *tratamiento de la enfermedad avanzada* debemos recordar una vez más la importancia de la evaluación multidisciplinaria del paciente. En el caso de progresión en territorio pulmonar la actitud del cirujano frente al rescate del paciente debe ser agresiva. Si enfermo no fuese pasible de tratamiento quirúrgico el pronóstico se ensombrece aún más. Los resultados con quimioterapia en la enfermedad avanzada son magros: 20% de respuesta aproximadamente.

## Radioterapia

Si bien el manejo habitual contempla principalmente el uso de QT y cirugía, algunos trabajos demostraron efectividad de RT y QT combinadas pre-operatoria con controles locales de más del 90% y cirugías conservadoras asociadas. Las dosis recomendadas en estos esquemas son de 4600 cGy en fraccionamiento de 200 cGy /día. También con intención paliativa estas combinaciones pudieron obtener un adecuado control local (81%). Los casos de diseminación a distancia con afectación pulmonar sintomática también pueden tratarse en forma paliativa con radiaciones.

*El plan de tratamiento para un osteosarcoma central localizado se puede resumir en:*

- Estudio y estadificación completa con biopsia, para hacer el diagnóstico definitivo.

- Quimioterapia neoadyuvante en un número total de tres ciclos aproximadamente. Las principales ventajas son: la reducción del edema, la disminución del tamaño del tumor y el efecto comprobado sobre las micrometástasis, permitiendo además disponer de tiempo para conseguir una endoprótesis en caso de ser necesaria.
- Cirugía: que puede ser ablativa (amputación o desarticulación) o con preservación de miembro (resecciones amplias y reconstrucción con endoprótesis, injertos óseos), dependiendo de la respuesta del tumor al tratamiento preoperatorio, la localización de la lesión y las perspectivas de crecimiento de la extremidad, sin olvidar la voluntad del paciente.
- Quimioterapia post-operatoria: se realiza por un período aproximado de 6 meses post-cirugía. La elección de los quimioterápicos depende de la respuesta histológica del tumor a la quimioterapia preoperatoria.

A pesar de que el tratamiento quimioterápico neoadyuvante se realice en todos los pacientes elegidos, no siempre es posible la realización de una cirugía con preservación de la extremidad. Se debe dejar muy en claro que esta técnica de cirugía conservadora sólo está indicada cuando se le garantiza al paciente una sobrevida exactamente igual o mejor que con la amputación. El tumor debe haber sido diagnosticado precozmente, no debe tener un tamaño excesivo, presentar las estructuras neurovasculares adyacentes indemnes y la reconstrucción debe ser funcionalmente aceptable.

En el miembro inferior, la discrepancia esperada al término del crecimiento de la extremidad no debe ser mayor a 6 cm y la cirugía debe dar estabilidad al miembro. En cuanto al miembro superior, el objetivo es la sensibilidad y la función de la mano y los dedos, sin importar las discrepancias resultantes con la cirugía conservadora.

La presencia de metástasis pulmonares, modifica el pronóstico de la enfermedad, pero no contraindica el tratamiento clínico o quirúrgico.

## **Sarcoma de Ewing**

Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing pueden originarse tanto en hueso como en tejidos blandos. Si bien son poco frecuentes en la población general, es la segunda causa de tumores primarios óseo en la infancia. El hueso más frecuentemente afectado es el fémur, seguido por la pelvis.

## **Diagnóstico**

Se trata de un tumor de células pequeñas redondas con poca matriz extracelular. Llamativamente se suelen observar pocas mitosis. Si bien se relata que poseen glucógeno intercelular, un 35% de ellos carecen de él.

Suelen mostrar diferenciación neuroectodérmica en la inmunopatología y marcar la proteína de membrana mic2 (95-98% sensibilidad con anticuerpos hba-71). La función de mic2 no se conoce. Se codifica en brazo corto de cromosoma sexual.

Desde el punto de vista citogenético son tumores muy interesantes, ya que no sólo permite hacer diagnóstico, sino que parece brindar información pronóstica. La más frecuente es la translocación (11;22) (q24;q12) y luego, en el 5-10% de los casos, t(21;22) (p22;q12). Estos estudios no los solicitamos rutinariamente en el Instituto.

El planeamiento y la ejecución adecuada de la biopsia para establecer el diagnóstico son cruciales. Una biopsia inadecuada puede llevar a un diagnóstico erróneo, con consecuencias desastrosas para el paciente.

La mayor parte de los tumores de Ewing se extienden más allá de los límites del hueso para invadir las partes blandas adyacentes. Esa área, así como la cortical destruida por el tumor y el material intraóseo, deben ser biopsiados. En nuestro protocolo de diagnóstico, en las lesiones sospechosas de tumor de Ewing, siempre utilizamos la biopsia percutánea, con trefinas de 2,5 mm de diámetro. El material obtenido acostumbra ser suficiente para un diagnóstico preciso.

Cuando se decide realizar una biopsia abierta, se deben evitar las incisiones transversales, las disecciones y la creación de defectos mayores que aumenten el riesgo de fractura.

Algunos pacientes presentan un cuadro clínico que no se distingue de la osteomielitis, pudiendo presentar dolor, fiebre intermitente, velocidad de sedimentación elevada y apariencia radiográfica que sugiere esta lesión. En el momento de la biopsia, se puede encontrar material de aspecto purulento y la lesión ser completamente confundida con una infección ósea. Debido a esto, orientamos a los cirujanos ortopédicos a que siempre envíen el material quirúrgico para cultivo y examen anatómico-patológico, aunque parezca evidente y cierto el diagnóstico macroscópico de osteomielitis.

### **Estadificación**

Los estadios se dividen simplemente en localizado o extendido. Se debe solicitar:

Radiografías simple y resonancia nuclear magnética y/o tomografías computadas del tumor primario.

Centellograma óseo corporal total con tecnecio.

Tomografía computada de tórax y abdomen.

Si hay indicios indirectos de compromiso realizar punción biopsia de médula ósea.

### **Factores pronósticos**

Varían según los distintos grupos de trabajo. Sólo realizaremos una mención de los más importantes.

- Estadío (localizado vs. extendido).
- Porcentaje de necrosis post neoadyuvancia.
- Volumen tumoral.
- Localización.
- Características citogenéticas.
- Edad.

### **Tratamiento**

Estos tumores son un típico ejemplo de la necesidad del trabajo mancomunado del oncólogo clínico, el cirujano y el radioterapeuta que además deben tener experiencia en el manejo de esta patología. La sobrevida a 5 años antes de los años 70 era del 0 al 20%.

### **Rol de la quimioterapia**

La gran mayoría de estos pacientes están diseminados, ya sea en forma macroscópica o microscópica al diagnóstico, cobrando importancia el tratamiento sistémico precoz. Estos tratamientos se prolongan aproximadamente un año y generalmente comenzamos con tratamiento quimioterápico con el objeto de atacar la enfermedad sistémica y reducir el tamaño del tumor primario. Alrededor de la novena semana de tratamiento realizamos una reevaluación del paciente y decidimos entonces el tratamiento de la enfermedad local (RT, cirugía o ambas). Esta decisión debe ser tomada en conjunto y pesan diversos factores como la localización del tumor, extensión local y sistémica de la enfermedad, repuesta al tratamiento neoadyuvante y la edad del paciente entre otros. Es importante continuar el tratamiento sistémico con la menor interrupción posible ya que la intensidad de dosis de medicación utilizada es crucial para el control de esta enfermedad.

Las drogas más útiles son:

- Adriamicina.
- Agentes alquilantes (Ifosfamida, Ciclofosfamida).
- Etopósido.
- Vincristina .

En el Instituto Roffo utilizamos un esquema con vincristina, adriamicina y ciclofosfamida alternando con ifosfamida y etopósido. A menudo requerimos el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis secundaria ya que si respetamos las dosis útiles de estas drogas la frecuencia de neutropenia febril en nuestros pacientes es importante.

### **Rol de la cirugía**

Dada la dificultad para llevarlos a cabo, no hay estudios randomizados que certifiquen que realizar un tratamiento quirúrgico definitivo en el tumor primario sea mejor que el radiante. A pesar de ello, la mayoría de los grupos de trabajo, y nosotros no somos la excepción, recomiendan realizar cirugía con o sin radioterapia, siempre que sea posible.

Dependiendo de la edad del paciente, algunas localizaciones permiten la cirugía conservadora de miembros. En caso que el tumor sea pequeño y haya una pequeña cantidad de partes blandas comprometidas, las lesiones de la región proximal del peroné, antebrazo, costillas, clavícula y esternón, son pasibles de resección sin necesidad de reconstrucción.

Las lesiones que comprometen la región proximal del húmero o del fémur o la diáfisis de estos huesos, presentan problemas más complejos. Antes de decidir el mejor tratamiento, debe evaluarse la edad del paciente, la extensión del compromiso de partes blandas, la integridad del hueso, y la respuesta a la quimioterapia preoperatoria, entre otras cosas.

Procuramos evitar las amputaciones de miembro superior, pues ninguna prótesis substituye la sensibilidad de la mano y los dedos del paciente. Por otro lado las lesiones localizadas en la parte distal del miembro inferior, pueden tener buen pronóstico de función, aún cuando son sometidas a amputación. Para los tumores localizados en la región de la rodilla, la amputación debe ser indicada para los pacientes de baja edad, ya que la radioterapia probablemente ocasionará una desigualdad inaceptable de los miembros inferiores.

### **Rol de la radioterapia**

La radioterapia se emplea como adyuvante la mayoría de las veces o como tratamiento radical en casos de irreseabilidad asociada o no a quimioterapia según el caso particular. En la planificación del tratamiento radiante se requiere de imágenes de Tomografía computada o Resonancia magnética nuclear para delimitar con precisión el volumen blanco y llevar a su mínima expresión la posibilidad de complicaciones. Debe preservarse sin irradiar una franja de tejido no menor de 1,5 cm a lo largo del miembro tratado para evitar el edema distal por fibrosis constrictiva.

Los efectos secundarios se relacionan directamente con la dosis y volumen irradiados e inversamente con la edad del paciente. Las anomalías en el crecimiento pueden evidenciarse a 6 y 12 meses de finalizado el tratamiento en pacientes pediátricos. En casos de RT vertebral, la escoliosis secundaria suele ser limitada. Los cambios vasculares inducidos a nivel óseo sumados al daño estructural producido por la enfermedad pueden favorecer la aparición de fracturas, necrosis e infección.

Deben administrarse aproximadamente 45 Gy a casi todo el hueso (si es posible se preservara la epífisis no comprometida en tumores que asientan en alguno de los extremos del hueso) + 2 sobredosis en campos reducidos con márgenes de 5 y luego 1 cm (dosis total 55 Gy). Se han empleado hiperfraccionamientos en 2 aplicaciones diarias con buenos resultados.

Si la resección es marginal o con extensión microscópica se agregan 45 Gy al volumen comprometido (óseo +/- partes blandas) con un margen de 2 cm y una sobredosis hasta alcanzar 50 Gy en el área sospechosa con margen de 2 cm.

En caso de residuo macroscópico 45 Gy al volumen tumoral previo a la resección (con margen de 2 cm) + sobredosis hasta alcanzar 55,8 Gy en el tumor residual con margen.

Los casos irreseables completaran dosis de 55,8 Gy (si no existe compromiso de partes blandas) en el volumen tumoral pre QT+ 2 cm de margen y en caso de compromiso de partes blandas 45 Gy al volumen tumoral pre QT + sobredosis hasta completar 55,8 Gy en volumen residual post QT.

## **Condrosarcoma**

El condrosarcoma es una lesión cartilaginosa maligna, que ocurre primariamente en el adulto. Raramente es encontrada en la adolescencia y casi nunca en los niños. Hay cuatro diferentes tipos de condrosarcoma: primario, secundario, mesenquimal y desdiferenciado. La gran mayoría de los casos son condrosarcomas primarios o secundarios. El mesenquimal y el desdiferenciado son raros.

En la infancia, la mayor incidencia es del condrosarcoma secundario, debido a transformación maligna de condromas y osteocondromas. De todos modos, las transformaciones generalmente se evidencian clínicamente en la vida adulta. La transformación maligna que ocurre en la osteocondromatosis múltiple (condrosarcoma periférico) es más frecuente en la región de la cintura escapular y pélvica. Los condromas que sufren malignización son generalmente aquellos localizados en la región metafisaria de huesos largos (condrosarcoma central). La principal molestia o motivo de consulta es la modificación de las características de la lesión preexistente, como aumento de volumen local, dolor y otros signos, rebeldes al tratamiento conservador. Esto se torna más evidente en los casos de transformación de osteocondromas preexistentes.

## **Tratamiento**

El tratamiento para los condrosarcomas es el quirúrgico, con resección del segmento comprometido. Los márgenes deben siempre ser amplios, porque no son tumores radio ni quimiosensibles.

La posibilidad de recurrencia en cirugías marginales es alta y las reoperaciones son generalmente más difíciles, con menor posibilidades de erradicación del tumor y curar la lesión. El riesgo de implantación de células cartilaginosas malignas es grande y las recurrencias en partes blandas son frecuentes, debido al tipo de nutrición por absorción de líquido (embebición) de la célula cartilaginosa.

Cuando compromete los huesos de la pelvis, la realización de hemipelvectomías internas están muchas veces indicadas. En la cintura escapular, las resecciones amplias como la cirugía de Tikhof-Limberg (resección extraarticular escápulo-humeral) a veces son necesarias.

En la columna vertebral, el concepto de límites amplios choca con la presencia de elementos nobles como la médula espinal, sus raíces y la circulación vertebromedular. Cuando la lesión es excéntrica una hemivertebrectomía puede ser curativa. La tasa de recidiva local en tumores de gran volumen es alta.

La radioterapia se limita a casos inoperables o paliativos. Los huesos que presenten compromiso de la medular deben ser incluidos en su totalidad en el campo de tratamiento. Las dosis recomendadas van de 4000 a 6000 cGy en fraccionamiento de 200 cGy /día según la intención del tratamiento. En algunos centros que disponen de estos medios se emplearon combinaciones de fotones y neutrones.

## **METÁSTASIS ÓSEAS**

Las localizaciones tumorales secundarias óseas constituyen uno de los capítulos más complejos de la Oncología. Se trata de una circunstancia frecuente (presente en 60-80% de las necropsias de pacientes fallecidos por cáncer) y estadísticamente son las más comunes de las lesiones malignas óseas. Las de origen pulmonar y prostático son las más frecuentes en el hombre y las de mama en la mujer. Siguen en frecuencia las de riñón y tiroides. A veces estas metástasis óseas son la primera manifestación de la enfermedad.

## **DIAGNÓSTICO**

Las lesiones metastásicas (mmts.) pueden manifestarse por dolor, fractura patológica o alteraciones neurológicas pero cerca del 30% son asintomáticas.

Los métodos de diagnóstico utilizados en nuestro medio son:

- Historia clínica prolija y completa.
- Rx local y otros órganos (tórax).
- Cuadro biológico: ej.: fosfatasas alcalina y ácida.
- Centellograma óseo total.
- TAC y resonancia magnética.
- En ciertas condiciones: mielografía radioisotópica (stop mielográfico); angiografía digital.
- Biopsia ósea (de elección): primitivo desconocido; mts. única; diagnóstico diferencial de

primitivos.

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Los pacientes con mts. óseas no están necesariamente en estado terminal, cada caso debe ser evaluado individualmente en función de antecedentes y biología del tumor primario siendo a veces la sobrevida sorprendentemente prolongada.

De allí la importancia del diagnóstico temprano y una evaluación clínica y de pronóstico del tipo de mts., para determinar el tratamiento adecuado que garantice una buena calidad en dicha sobrevida.

Utilizamos de rutina un algoritmo de estudios de imágenes y biopsia tanto en pacientes sintomáticos como asintomático tras el objetivo de un diagnóstico y tratamiento precoz.

Creemos que todo paciente con una neoplasia en quien se sospecha lesión ósea debería ser sometido a un centellograma; resultados dudosos o zonas de hipercaptación obligan a la pesquisa de metástasis óseas mediante una Radiografía (Rx) del área afectada.

Si la Rx muestra una lesión evidente el tratamiento oncológico se establece de inmediato. Las lesiones normales o dudosas deben ser más rigurosamente estudiadas por una TAC o RNM.

Las lesiones neoplásicas evidentes por TAC o RNM serán tratadas oncológicamente mientras que las dudosas serán estudiadas con una biopsia ósea.

La biopsia de la lesión neoplásica conduce al tratamiento oncológico y las lesiones no oncológicas (por ej. osteoporosis) al ortopédico.

Concluimos que la centellografía ósea es el examen más sensible en la detección precoz de metástasis óseas.

Cualquier alteración sugiere la necesidad de evaluación con un cirujano ortopédico.

El dolor también debe ser tomado en consideración para la consulta precoz.

## **TRATAMIENTO**

El propósito del tratamiento de las lesiones metastásicas del esqueleto es en general la mejoría funcional temporaria, previniendo una fractura inminente o estabilizando un sector del raquis, en caso de un aplastamiento vertebral.

Dado que la sobrevida en estos pacientes suele ser variable, pero pocas veces prolongada, los tratamientos no deberán demorarse para preservar la funcionalidad y calidad de vida.

Si bien la radioterapia y quimioterapia tienen escasos efectos locales curativos sobre la lesión ósea propiamente dicha (a excepción de ciertas metástasis como las de mama), se señala el efecto antálgico de la terapia radiante.

### **Tratamiento de las lesiones metastásicas de huesos largos**

Si bien en nuestras primeras etapas realizamos osteosíntesis convencionales con enclavijamiento endomedular, clavos-placas y placas atornilladas, con el agregado de cemento acrílico para aumentar la estabilidad del foco, en la actualidad los consideramos sólo excepcionalmente. Su uso se limita a pacientes en mal estado general, de corta sobrevida probable, con inminencia de fractura del miembro superior o inferior con el objetivo de facilitar las tareas de cuidados. Cualquier artroplastia parcial o total que no asiente en tejido sano debe ser descartada por los malos resultados. Desde hace más de 2 décadas somos entusiastas partidarios de las

resecciones con márgenes y sustituciones protésicas con endoprótesis no convencionales que permiten:

1. Resecciones oncológicas a necesidad.
2. Excelente estabilidad articular.
3. Asiento protésico en tejido óseo sano.
4. Inmediata recuperación funcional.
5. Desaparición del dolor y confort post-operatorio inmediato.

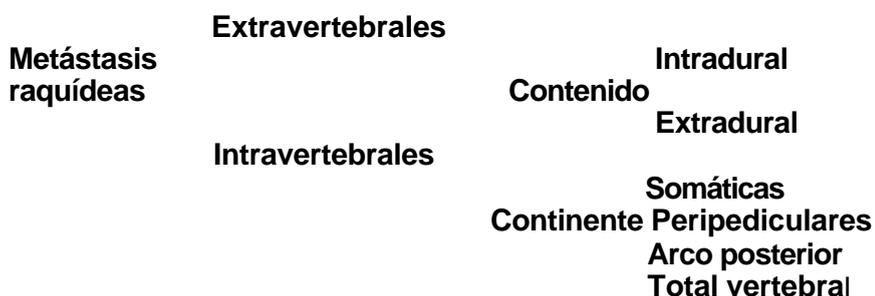
Contamos en la actualidad con un sin número de endoprótesis que permiten tratar las diferentes lesiones, aún aquellas en localizaciones anatómicas difíciles como la pelvis.

En general, utilizamos rutinariamente la radioterapia post-operatoria especialmente en las metástasis de primitivos de probada radiosensibilidad o cuando los márgenes han sido considerados escasos (exéresis marginal – intralesional).

Los resultados nos han demostrado una alta eficacia de estos métodos en cuanto a recuperación funcional y confort, bajas tasas de complicaciones y la posibilidad casi inmediata por parte de los pacientes de continuar con los tratamientos específicos.

### **Tratamiento de las metástasis de columna vertebral**

Es fundamental clasificar a estas lesiones para realizar una correcta planificación y estrategia terapéutica. Nuestro sistema de clasificación es el siguiente (Castagno, Fiore 1992).



Asimismo debemos entender los principios fisiopatológicos de estas lesiones para determinar el curso terapéutico.

Estos síntomas están interrelacionados fuertemente y se retroalimentan.

La selección de los tipos de pacientes a tratar están en íntima relación con su sintomatología.

Una gran parte de los pacientes con metástasis vertebrales se benefician con los tratamientos no ortopédicos y especialmente con la radioterapia local.

Las indicaciones generales del tratamiento ortopédico son:

1. Dolor rebelde al tratamiento antálgico
2. Inestabilidad (mecánica)
3. Déficit neurológico progresivo

Algunas indicaciones especiales surgen de nuestro sistema de clasificación (ver gráfico):

Contenido

- Lesiones estables      Intraóseas  
  Articulaciones intervertebrales
- Lesiones inestables      Vertical  
  Rotatoria  
  Combinada

En general pensamos en:

Cirugía	Lesiones con riesgo neurológico
	Falla mecánica (inestabilidad)
RT	Lesiones sin riesgo neurológico
	Infiltración neoplásica

En la práctica sistematizamos el tratamiento de la siguiente manera:

Lesión tipo I (sin deficiencia neurológica, sin inestabilidad)	RT local (93% buenos resultados)
Lesión tipo II (sin deficiencia neurológica, con inestabilidad vertebral)	Cirugía estabilización + RT post-operatoria Vía ant. Vía post. Combinada
Lesión tipo III (con déficit neurológico, (urgencia) sin inestabilidad)	Descompresión y estabilización RT exclusiva en ciertas indicaciones Vía ant. Vía post. o Combinada
Lesión tipo IV (con déficit neurológico, con inestabilidad)	Descompresión y estabilización + RT post-operatoria Vía ant. Vía post. Combinada

Las vías de abordaje simples, simultáneas o sucesivas serán discutidas teniendo en cuenta la topografía horizontal de la lesión (cuerpo-peripedicular-arco posterior).

Algunas metástasis únicas (mama-riñón) pueden ser seleccionadas para vertebrectomía total y planificadas para tal fin, pero en general se remarca que la cirugía de las metástasis vertebrales tiene intención paliativa (para corregir y controlar una inestabilidad mecánica, prevenir una complicación por compresión directa o a consecuencia de la evolución del trastorno mecánico).

Concluimos que al sospecharse o constatarse una metástasis vertebral el primer paso es realizar un prolijo estudio y clasificación del tipo de lesión para, acto seguido, instaurar el tratamiento adecuado.

La selección de los pacientes para la cirugía es fundamental, ya que a estos gestos sólo acceden un reducido número de pacientes con metástasis vertebrales (10,7%). Las terapias sistémica y las locales (radioterapia asociada o no a métodos ortopédicos) guardan una especial importancia.

Últimamente, algunos métodos de cirugía mínimamente invasiva (videoscopia) en la columna dorsal y dorsolumbar han permitido la realización de liberaciones-estabilizaciones exitosas con intervenciones de baja morbilidad aunque de difícil ejecución. Algunas prácticas derivadas de la

neurorradiología intervencionista son un complemento terapéutico importante en el tratamiento de las metástasis vertebrales. Ejemplos de éstas son las embolizaciones selectivas y superselectivas en las metástasis de primarios renales o las vertebroplastías con polimetilmetacrilato. Estas prácticas requieren una rigurosa selección de pacientes.

### **Rol de la radioterapia**

La terapia radiante (RT) es una de las modalidades más empleadas en el manejo de pacientes con metástasis óseas. Generalmente, se emplea radioterapia externa en el tratamiento de localizaciones sintomáticas focales. En pacientes con enfermedad difusa y sintomática se emplean técnicas de radioterapia sistémica.

En lo referente a las dosis prescritas en RT local existen varios esquemas equivalentes, procurándose la obtención del efecto terapéutico con el menor número de aplicaciones posibles, ya que la movilización de los pacientes suele ser dificultosa. En el Instituto Ángel H. Roffo se emplea habitualmente el esquema que entrega 30 Gy en 10 fracciones diarias de 300 cGy.

### **Indicaciones de RT externa**

**Áreas dolorosas:** se emplea cuando no se superan las 4 localizaciones simultáneas. Se obtiene alivio del dolor en aproximadamente un 89% de los casos, con un 54% de respuestas antálgicas completas. A los 3 meses de finalizado el tratamiento persiste alivio en un 70% de los pacientes

**Áreas de alto riesgo de fractura (asintomáticas o no):** las respuestas globales de reosificación oscilan entre un 65 y 85%. En estos casos es necesario evaluar la necesidad de fijación interna previa al tratamiento radiante ya que la recalcificación es tardía.

### **Indicaciones de radioterapia sistémica**

Los radioisótopos empleados son el estroncio ( $^{89}\text{Sr}$ ) y el samario ( $^{153}\text{Sm}$ ). Ambos son emisores beta que producen radiación de corto alcance. El isótopo se incorpora al metabolismo óseo, concentrándose en las regiones óseas hipercaptantes. Prescribimos este tratamiento en pacientes con:

- Áreas dolorosas múltiples (más de 4 simultáneas).
- Escaso componente extraóseo.
- Buena captación centellográfica.
- Sobrevida estimada > 3 meses.

Es necesario contar con una función renal, hepática, calcemia, recuento de glóbulos blancos y plaquetas dentro de límites normales.

El inicio de la respuesta comienza a los 10 a 20 días post-aplicación con una duración aproximada de 12 semanas. Se ha descrito un aumento del dolor transitorio (2 a 4 días) en 10 a 20% de los pacientes.

En nuestra institución se ha empleado con éxito el samario siguiendo las pautas mencionadas con respuesta analgésica global de un 94% (respuesta completa de 75%). La toxicidad (leucopenia y trombocitopenia Grado I) estuvo presente en un 42% y 30%, respectivamente, con un nadir entre los 7 a 28 días.