

Tumores óseos. Rabdomiosarcomas



A. Muñoz Villa

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Resumen

Los tumores óseos malignos más frecuentes en el niño son: el sarcoma de Ewing y el sarcoma osteogénico. El sarcoma de Ewing puede aparecer tanto en los huesos de las extremidades como en los axiales. Una cuarta parte de los pacientes presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico, mientras que el resto padece metástasis subclínicas. El tratamiento es multidisciplinario y se utiliza: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Debe ser individualizado en función de factores, como la edad, la existencia o no de metástasis detectables y los marcadores genéticos, entre otros. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) supera en la actualidad el 60%. El sarcoma osteogénico aparece de forma prevalente en los huesos de las extremidades. Entre el 10 y el 15% presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico. El tratamiento se basa en la combinación de la cirugía sobre el tumor primario y la quimioterapia. La SLE en los pacientes sin metástasis detectables está en torno al 70%.

Los tumores óseos benignos y los procesos pseudotumorales son mucho más frecuentes que los malignos y pueden aparecer a cualquier edad. Los más frecuentes son el osteocondroma, el osteoma osteoide y el quiste óseo aneurismático. Su tratamiento es quirúrgico.

El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de partes blandas más frecuente en la infancia y la adolescencia y representa alrededor del 8% de todos los cánceres en niños menores de 15 años. Casi la mitad de los casos se diagnostican antes de los 5 años de edad. Se origina en el mesénquima embrionario que da lugar al músculo esquelético estriado. Se caracteriza por un crecimiento local rápido y persistente, con diseminación metastásica precoz por vía linfática y hematogena. Su tratamiento es multidisciplinar, combinando cirugía y/o radioterapia con la poliquimioterapia. Actualmente, se obtienen globalmente SLE entorno al 60-70%. Los pacientes con metástasis detectables al diagnóstico tienen un peor pronóstico con SLE que no superan el 30%.

Abstract

Ewing sarcoma and osteosarcoma are the most common malignant tumors in children. Ewing sarcoma presents in the limbs and in the axial bones. Surgery, chemotherapy and radiotherapy are used following therapeutic protocols based in prognostic factors. Event-free-survival (EFS) is around 60%. Osteosarcoma appears mainly in the limbs, is treated by surgery and chemotherapy and EFS in patients without detectable metastasis at diagnosis is around 70%.

Benign bone tumors and pseudotumoral conditions present at any age. Most common entities are the osteochondroma, osteoid osteoma and aneurismatic bone chiste.

The rhabdomyosarcoma is the most common soft tissue sarcoma in children and adolescents, around 8% of malignant tumors under 15 years of age. Near 50% of cases are diagnosed under 5 years of age. Rhabdomyosarcoma origins from the embryonal mesenchima precursor of the striated muscle. It has a fast local growing, with metastatic lymphatic and hematogenous spread. Treatment is multidisciplinary combining surgery and / or radiotherapy with chemotherapy. Present EFS is around 60-70%, although in patients with detectable metastases at diagnosis is lower than 30%.

Palabras clave: Sarcoma de Ewing; Sarcoma osteogénico; Cirugía; Quimioterapia; Radioterapia; Tumores óseos benignos; Rabdomiosarcoma; Cirugía radioterapia; Poliquimioterapia.

Key words: Ewing sarcoma; Osteosarcoma; Surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Non malignant bone tumors; Rhabdomyosarcoma; Surgery; Radiotherapy; Polichemotherapy.

Tumores óseos

Tumores malignos

Introducción

Los dos tumores óseos malignos más frecuentes en la infancia son: el sarcoma de Ewing y el sarcoma osteogénico. Representan alrededor del 5% de las neoplasias malignas en la edad pediátrica.

Sarcoma de Ewing y tumores neuroectodérmicos primitivos

Epidemiología

Su incidencia aproximada es de tres casos por millón de niños menores de 15 años y por año, y es el tumor óseo más frecuente en la primera década de la vida, aunque aparecen preferentemente en la segunda década (64%).

Se ha creado el término tumores de la familia Ewing (TFEw) para englobar el sarcoma de Ewing y el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). Predominan en la raza blanca y son infrecuentes en la raza negra y en los países del este y el sudeste asiático. La etiología es desconocida. No se han descrito como malignización de lesiones óseas primitivamente benignas, la exposición a radiaciones no incrementa su frecuencia y no parecen relacionados con el crecimiento⁽¹⁾.

Genética molecular y patogénesis

Los TFEw muestran una alteración citogenética consistente en una traslocación entre el cromosoma 11 y el 22.

Esta aberración genética es la más frecuente, encontrándose en el 90% de estos tumores. La translocación afecta al gen *EWS* localizado en el brazo largo del cromosoma 22(22q12) y al gen *FLI-1*, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q24). El gen de fusión resultante es el *EWS-FLI-1*, con gran especificidad tumoral y presente casi siempre en los TFEw, por lo que su detección tiene un gran valor diagnóstico. Se han descrito otras traslocaciones en pacientes con TFEw, en las que siempre está implicado el gen *EWS*^(2,3). Existen otras alteraciones cromosómicas de las que no se conoce su traslación a la clínica.

Clínica

El sarcoma de Ewing puede localizarse en cualquier hueso plano (45%) o largo (55%) y los síntomas iniciales son inespecíficos.

En los huesos largos, la localización más frecuente es la diafisaria. Los tejidos blandos contiguos al tumor suelen estar invadidos. Los síntomas atribuibles al tumor suelen estar presentes varios meses antes de que se llegue al diagnóstico. Predomina el dolor y más tardíamente aparece la tumoración. Suele haber fiebre y afectación del estado general (Tabla I). Los tumores costales pueden desarrollarse intratorácicamente, dando lugar a dificultad respiratoria y/o derrame pleural. La afectación vertebral puede originar signos de compresión medular o radicular. En ocasiones, el primer signo de la enfermedad es una fractura patológica. Estos tumores tienen una gran tendencia a presentar metástasis. Del 25 al 30% de los pacientes tienen metástasis detectables al diagnóstico, siendo las más frecuentes en pulmón, pero el número de pacientes con enfermedad microscópica no detectable es mucho mayor (80%), como demuestra la historia natural de la enfermedad. El diagnóstico anatomopatológico y molecular se hará mediante biopsia de la lesión tumoral.

Tabla I. Frecuencia de síntomas al diagnóstico en el sarcoma de Ewing

Dolor	90%
Fractura patológica	5%
Fiebre	20%
Impotencia funcional	42%
Tumefacción	57%

(Datos de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica).

Pruebas complementarias

La prueba radiológica de elección es la resonancia nuclear magnética (RNM) que debe complementarse con el estudio isotópico, tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar y aspirado y biopsia de médula ósea para detectar la presencia de metástasis⁽⁴⁾.

Los pacientes suelen presentar anemia y leucocitosis. La VGS está aumentada en más del 50% de los casos. La LDH está aumentada correlativamente a la masa tumoral.

Diagnóstico, diagnóstico diferencial y factores pronósticos

El diagnóstico se basa en la biopsia del tumor primario. El diagnóstico diferencial debe hacerse con tumores paraneoplásicos, como el granuloma eosinófilo, y tumores malignos, como el sarcoma osteogénico y las metástasis óseas del neuroblastoma.

En cuanto a los factores pronósticos, los pacientes menores de 15 años tienen mejor pronóstico. El volumen tumoral superior a 200 ml se correlaciona con un peor pronóstico, así como la presencia de metástasis detectables. Ya hemos mencionado los factores pronósticos relacionados con la biología molecular. Las localizaciones axiales tienen peor pronóstico que las de extremidades. La presencia de fiebre, anemia y valores elevados de LDH son también factores negativos. Los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria (alto grado de necrosis en la pieza operatoria) tienen mejor pronóstico⁽⁵⁾.

Tratamiento

La cirugía, la radioterapia y la poliquimioterapia intensiva son las bases del tratamiento, que persigue curar la enfermedad local y la sistémica con la máxima funcionalidad y las mínimas secuelas⁽⁵⁾.

El tratamiento se desarrolla en tres fases:

1. Quimioterapia preoperatoria para contribuir al tratamiento de la lesión primaria.
2. Cirugía, radioterapia o ambas sobre la lesión primaria.
3. Quimioterapia de consolidación y mantenimiento. En la enfermedad no metastásica, la introducción de la quimioterapia ha mejorado extraordinariamente la supervivencia. Frente al 10% de SLE que se obtenía solo con la cirugía, se ha pasado, en la actualidad, a SLE en torno al 70%. Los agentes más activos son los alquilantes (ciclofosfamida e ifosfamida), la

doxorubicina, la actinomicina D y el etopósido. La quimioterapia actúa frente a las micrometástasis y frente al tumor primario, facilitando en muchos casos una cirugía conservadora anatómica y funcionalmente.

En cuanto al tratamiento del tumor primario, el sarcoma de Ewing es sensible a la radioterapia, por lo que, unida a la cirugía, se utiliza para su control. Hay que tener en cuenta los serios efectos de la radioterapia sobre un hueso en crecimiento, especialmente en los pacientes de menor edad, y la posibilidad de segundos tumores en la zona irradiada. En los pacientes con metástasis detectables al diagnóstico, la SLE no supera el 25-30% con las terapias convencionales. Por ello, se utiliza en estos pacientes la megaterapia (quimioterapia mieloablativa) con rescate hematopoyético.

Resultados

Los resultados obtenidos internacionalmente en protocolos multidisciplinarios unicéntricos y multicéntricos muestran supervivencias globales en torno al 60%, que se incrementan hasta el 80% en los tumores de extremidades no metastásicos, con volumen tumoral inferior a 100 ml. En pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, la megaterapia obtuvo una SLE superior al 60%⁽⁶⁾.

A partir de 1996, la Sociedad Española de Oncología Pediátrica inició una serie de protocolos que han obtenido resultados comparables.

Sarcoma osteogénico

Introducción

El sarcoma osteogénico es el tumor óseo más frecuente en la infancia y adolescencia y constituye alrededor del 4% de las neoplasias infantiles.

Según las estadísticas del *National Cancer Institute* (USA), la incidencia del sarcoma osteogénico en su población de 0 a 19 años es de 0,6 casos por 100.000 y de 0,4 en la población de 0 a 14 años⁽⁷⁾. En España, los registros poblacionales de cáncer muestran una incidencia similar⁽⁸⁾.

Características epidemiológicas

El sarcoma osteogénico puede presentarse a cualquier edad, pero más del 75% de los casos aparecen entre los 12 y los 25 años. La máxima frecuencia de presentación se da en la segunda década de la vida, coincidiendo con el estirón puberal, lo que sugiere una relación entre el rápido crecimiento óseo y el desarrollo de esta neoplasia.

Algunos datos avalan esta relación. Los pacientes con sarcoma osteogénico son, en general, más altos que sus coetáneos y la enfermedad aparece a edad más temprana en las niñas, en las que el estirón puberal es más precoz. Existe un predominio de presentación en varones, que carece de significación pronóstica. Se ha descrito una mayor incidencia en la población de origen hispano de Estados Unidos, así como un menor número de casos en los países asiáticos⁽⁷⁾.

Etiología y bases genéticas

La etiología de esta enfermedad sigue siendo desconocida: la relación entre la expresión tisular de la proteína p53 y la evolución de la enfermedad está sujeta a controversia.

Las radiaciones ionizantes son responsables de un 3% de estas neoplasias. También, la administración de quimioterapia con agentes alquilantes se ha asociado a la aparición de sarcomas osteogénicos. Los pacientes con retinoblastoma presentan una predisposición genética a desarrollar sarcoma osteogénico. El locus específico del retinoblastoma, situado en el cromosoma 13, está también implicado en la aparición del sarcoma osteogénico.

Histopatología

Los sarcomas osteogénicos se dividen por su origen en: intramedulares, yuxtacorticales (superficiales), secundarios y multifocales.

Desde el punto de vista histológico, se distinguen diversas variantes. La más común es la osteoblástica, presente en más de la mitad de los casos.

Tabla II. Clasificación de los osteosarcomas

Intramedulares de alto grado

- Osteoblástico
- Condroblástico
- Fibroblástico
- Mixto
- Telangiectásico
- De célula pequeña

Yuxtacorticales

- Paraostal
- Periostal
- De alto grado

Secundarios

- Asociado a enfermedad de Paget
- Postradiación
- Secundario a lesiones óseas benignas

Multifocales

Las variantes condroblástica y fibroblástica la siguen en frecuencia. Otras variantes son: la telangiectásica, con mínima producción de osteoide, y el sarcoma osteogénico de célula pequeña (Tabla II).

Clínica

El tumor se desarrolla preferentemente en los huesos largos de las extremidades y aparece raramente en los huesos axiales. La mayor parte de los casos aparecen en el entorno anatómico de la rodilla.

Las localizaciones más frecuentes, por orden de frecuencia, son: fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, fémur proximal, tibia distal y peroné. Las localizaciones axiales más frecuentes son: pelvis, vértebras y huesos del cráneo.

Habitualmente, los síntomas de comienzo de la enfermedad consisten en dolor y tumefacción. La clínica suele ser inicialmente leve y con frecuencia transcurren periodos largos desde su aparición al diagnóstico. Un estudio observó un intervalo entre 1 y 48 meses, con una mediana de 3,8 meses. Los pacientes mayores de 12 años se diagnosticaron más tardíamente que los más pequeños⁽⁹⁾.

Entre el 15 y el 20% de los pacientes presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico, casi siempre pulmonares, seguidas de las óseas, ganglionares, hepáticas y cerebrales. Los estudios históricos han demostrado que prácticamente la totalidad de los pacientes tienen metástasis subclínicas al diagnóstico.

El volumen del tumor primario es un importante factor pronóstico y terapéutico⁽¹⁰⁾.

Exploraciones complementarias

Los datos de laboratorio más característicos son la elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y de lactodehidrogenasa. La angiogénesis intratumoral, cuantificada mediante densidad microvascular (MVD), ha demostrado ser un valioso indicador pronóstico.

Estudios radiológicos e isotópicos

Las imágenes más precisas se obtienen con la TAC y la RNM. La gammagrafía ósea permite valorar la extensión del tumor primario y la posible afectación de otros huesos. Es imprescindible practicar a todos los pacientes una TAC pulmonar para detectar la presencia de metástasis pulmonares y/ pleurales.

Tratamiento

El tratamiento del sarcoma osteogénico es multidisciplinar, combinando quimioterapia pre y postoperatoria con la cirugía ortopédica. El principal objetivo es conseguir un adecuado control local de la enfermedad, así como el tratamiento de las metástasis subclínicas y, en su caso, clínicas, con las menores secuelas posibles⁽¹¹⁾.

El principio de la cirugía tumoral de resección en bloque y con márgenes sanos es fundamental para el control local del tumor, lo que gracias a la quimioterapia preoperatoria y a la RNM para la planificación quirúrgica, se consigue con mayor seguridad, lográndose actualmente, en la mayoría de los pacientes, evitar la amputación. El tipo de reconstrucción del segmento óseo resecado puede variar entre el aloinjerto y la prótesis tumoral. En los niños, el empleo de la prótesis está más limitado que en el adulto por las difi-

cultades para adaptarse al crecimiento del niño⁽¹²⁾.

La mayoría de los protocolos actuales de quimioterapia incluyen: metotrexato a altas dosis (MTX ad), cisplatino (CIS), adriamicina (ADRIA) e ifosfamida (IFO), con la aplicación de dichos fármacos pre y postoperatoriamente⁽¹³⁾. El grado de necrosis tumoral tras la quimioterapia preoperatoria observado en la pieza operatoria es un factor pronóstico decisivo⁽¹³⁾. La utilización de menor número de drogas o en combinaciones diferentes no mejora los resultados⁽¹⁴⁾. La Sociedad Española de Oncología Pediátrica inició en 1996, sus protocolos multidisciplinarios en el sarcoma osteogénico, renovados posteriormente⁽¹⁵⁾. Utilizando pre y postoperatoriamente MTXad, CIS, ADRIA e IFO en los osteosarcomas de extremidades sin metástasis al diagnóstico, obtuvo una SLE del 62%. La SLE fue del 70% en los pacientes con alto grado de necrosis tumoral tras la quimioterapia preoperatoria, frente a un 44% en los casos de baja necrosis ($p=0,01$). En el 85% de los pacientes, pudo realizarse cirugía conservadora⁽¹⁵⁾. En los pacientes con metástasis al diagnóstico, la SLE fue muy baja (13%). Reduciéndose las dosis para disminuir la toxicidad, se obtuvo una SLE similar. Estos resultados son equivalentes a los obtenidos en otros estudios unicéntricos y multicéntricos^(13,14).

El paciente con metástasis detectables en el momento del diagnóstico tiene un pronóstico muy pobre. La presencia de más de tres lesiones pulmonares y la afectación pulmonar bilateral lo ensombrecen. La calidad de la cirugía sobre el tumor primario y las metástasis son el factor pronóstico fundamental. La aplicación de megaterapias con poliquimioterapias mieloablativas y rescate hematopoyético no ha mejorado la supervivencia⁽¹⁶⁾.

De las nuevas opciones terapéuticas surgidas en los últimos años, tienen especial interés las inmunoterapias. Entre ellas, la mifurtamida, un modulador de la inmunidad innata que estimula a los macrófagos y a los monocitos, dando lugar a productos químicos con posibles efectos tumoricidas⁽¹⁷⁾.

Tumores óseos benignos

Las lesiones óseas benignas y los procesos óseos pseudotumorales son más frecuentes en el niño que los tumores malignos. Ni la historia clínica, ni la exploración física, ni los estudios complementarios bastan por sí solos para determinar el carácter benigno o maligno de una lesión ósea, siendo necesario el estudio histológico de la lesión⁽¹⁸⁾.

Las lesiones de crecimiento rápido suelen asociarse a procesos malignos, pero algunas lesiones benignas, como el quiste óseo aneurismático, pueden crecer con mayor rapidez que los tumores malignos^(18,19).

Muchos tumores óseos benignos son diagnosticados casualmente o después de una fractura patológica.

El estudio radiológico de la lesión precisa siempre de imágenes en dos planos y, en caso necesario, complementar el estudio con TAC y/o RNM^(19,20).

El osteocondroma (exóstosis) es uno de los tumores benignos más frecuentes en niños. Aparece en la metafisis de los huesos largos: tercio distal del fémur, tercio proximal de la tibia y tercio proximal del húmero. Suelen diagnosticarse entre los 7 y los 15 años de edad, al advertirse una masa ósea no dolorosa. Radiológicamente, tienen el aspecto de tallos o proyecciones de base ancha originados en la superficie del hueso. Se efectúa la resección quirúrgica cuando causan síntomas⁽¹⁸⁾. Más infrecuente es la exóstosis hereditaria múltiple.

El condroblastoma es una lesión infrecuente, localizada en la epífisis de los huesos largos. Suele diagnosticarse en la segunda década de la vida al aparecer dolores en la articulación adyacente. Radiológicamente, se observa una imagen de radiotransparencia bien delimitada en la epífisis o la apófisis del hueso afectado. Se trata mediante curetaje e injerto óseo antes de que afecte a la articulación⁽²¹⁾.

El osteoma osteoide es un tumor de pequeño tamaño, diagnosticado generalmente entre los 5 y los 20 años de edad. Provoca un dolor progresivo de predominio nocturno y sus localizaciones prevalentes son el tercio proximal del fémur y de la tibia.

Radiológicamente, aparecen como una imagen redondeada u ovoide rodeada de hueso esclerótico. Los pacientes con dolor intenso precisan de la extirpación del tumor.

Los **fibromas** (fibroma no osificante, defecto cortical fibroso, defecto fibroso metafisario) son lesiones fibrosas del hueso, probablemente debidas a un defecto de osificación, y suelen ser asintomáticas, encontrándose casualmente en estudios radiológicos por otros procesos. Pueden llegar a producir fracturas patológicas, por lo que se recomienda su extirpación y colocación de un injerto en las lesiones extensas⁽²¹⁾.

El **quistes óseo aneurismático** es una lesión reactiva del hueso. El fémur, la tibia y las vértebras son los huesos más afectados. La lesión consiste en espacios cavernosos ocupados por sangre y restos sólidos. Radiológicamente, aparece como una lesión lítica excéntrica. El tratamiento consiste en curetaje o extirpación⁽²¹⁾.

La **displasia fibrosa** es una anomalía del desarrollo causada por la sustitución del hueso esponjoso por materia fibrosa. Las lesiones pueden ser únicas o multifocales, estables o progresivas. La tríada lesiones multifocales, pubertad precoz y pigmentación cutánea es el síndrome de McCune-Albright. Puede haber desigualdad de la longitud de los miembros, arqueamiento de la tibia y fracturas patológicas. Pueden ser necesarias técnicas reconstructivas para permitir la estabilidad del paciente.

La **displasia osteofibrosa** afecta a los niños antes de los diez años y aparece, generalmente, en la tibia. Se diferencia de la displasia fibrosa clínica, radiológica e histológicamente. Los pacientes pueden presentar tumefacción o aumento del miembro. Algunas lesiones pueden regresar espontáneamente.

El **granuloma eosinófilo** es la forma monostótica de la **histiocitosis de células de Langerhans** y, como tal, es una lesión paraneoplásica⁽¹⁸⁾. Suele aparecer durante las primeras décadas de la vida y es más frecuente entre los 5 y los 10 años. El cráneo es la localización más habitual, aunque puede aparecer en cualquier hueso. Las lesiones vertebrales provocan dolor, rigidez y, en ocasiones, sintomatología neuro-

lógica. Las lesiones son radiotransparentes, con bordes generalmente bien definidos y con reacción perióstica⁽¹⁹⁾. Hay que efectuar siempre un estudio de todo el esqueleto (preferentemente mediante gammagrafía) para descartar las formas poliostóticas y debe investigarse la posible existencia de afectación visceral. Si el tamaño y la localización de la lesión lo requieren, puede efectuarse curetaje con o sin injerto óseo.

La intervención quirúrgica de las lesiones óseas benignas puede ser, en ocasiones, de gran complejidad y requiere siempre por parte del cirujano una amplia experiencia en el tratamiento de estas lesiones⁽²¹⁾.

Rabdomiosarcomas

Introducción

Los tumores de partes blandas en la infancia constituyen un grupo de neoplasias de las cuales la más frecuente es el rabdomiosarcoma (RMS), que representa aproximadamente el 8% de los tumores malignos en la infancia y la adolescencia. Su incidencia es de 5 casos por millón de niños menores de 15 años. Es un tumor maligno embrionario derivado de células mesenquimales primarias (rabdomioblastos) con diferenciación incompleta a células de músculo estriado. Pueden localizarse en cualquier parte del organismo en que haya tejido mesenquimal⁽²²⁾.

Etiología

La etiología del RMS es desconocida en la actualidad. Hay un componente genético, como demuestra la mayor incidencia del tumor en pacientes con síndromes de Wiedemann-Becwith, de Gorlin y de neurofibromatosis tipo I, entre otros⁽²³⁾.

Anatomía patológica

El rabdomiosarcoma es un tumor de célula redonda cuyo diagnóstico diferencial debe hacerse con el neuroblastoma y los tumores de la familia Ewing (TFEw)⁽²³⁾.

Actualmente, se clasifican según su significación pronóstica en tres grupos: a) RMS botriode leiomiomatoso y de células fusiformes (buen pronóstico); b) RMS embrionario (pronóstico intermedio); y c) rabdomiosarcoma alveolar y

su variante sólida alveolar (mal pronóstico, tendencia a ocasionar metástasis y mayor resistencia al tratamiento). La forma pleomórfica es una variedad muy rara de RMS y se diagnostica cuando se encuentran células anaplásicas en agregados grandes o en vainas difusas.

Estos subtipos histológicos presentan alteraciones citogenéticas diferentes. Los análisis citogenéticos del RMS han permitido conocer en los cromosomas de este tumor anomalías numéricas y estructurales. El RMS embrionario rara vez se acompaña de traslocaciones; el RMS alveolar se caracteriza por un reordenamiento de los cromosomas 2 y 13, el t(2;13)(q35,q14), presente en el 80% de los mismos. En raros casos de RMS, se identifica una traslocación variante de los mismos, la t(1,13)(p36,q14). Actualmente, se está investigando el valor, como factor pronóstico, de la anomalía numérica de los cromosomas o ploidía. Los RMS con un contenido hiperploide de DNA tienen una supervivencia significativamente superior a los de contenido tetraploide (casi siempre alveolares). Hasta el 50% de los RMS presentan mutaciones del gen p538 (tanto las formas alveolares como las embrionarias)^(23,24).

Clínica

La edad media al diagnóstico es de 5 años y un 70% tienen menos de 10 años. Las formas más frecuentes de presentación clínica son^(23,24) (Tabla III):

- Genitourinaria, vejiga, próstata, vagina y útero.
- Cabeza y cuello, parameningeos, senos paranasales, fosa nasal, etc.
- Extremidades, órbita y otras (vías biliares, pared torácica)⁽²²⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación se basa en el estudio histológico de una porción representativa de la masa tumoral. La aspiración y biopsia de la médula ósea debe realizarse siempre. La TAC con y sin contraste es el estudio radiológico de elección en los tumores localizados en cabeza, cuello, abdomen y pelvis. En todos los casos, se realizará una TAC de tórax para investigar la presencia de metástasis.

Tabla III. Localización y clínica de los rabdomiosarcomas

Región anatómica	Localización	Manifestación clínica
Génito-urinaria	Vejiga y próstata Vagina y útero	Obstrucción urinaria Sangrado vaginal
Cabeza y cuello	Parameníngeos No parameníngeos Extremidades	Epistaxis/masa Masa palpable Masa palpable o visible
Órbita	Exoftalmos	Oftalmoplegia
Otras localizaciones	Vía biliar Pared torácica	Masa abdominal/ictericia Masa/derrame pleural

La utilización de isótopos radiactivos permite la identificación de depósitos metastásicos óseos. La RNM es de gran utilidad para la detección y definición de las lesiones de cabeza, extremidades y región paraespinal⁽²⁵⁾.

Factores pronósticos

Los principales factores pronósticos son⁽²⁶⁾:

- **Estadaje** (según la clasificación del IRS estadounidense):
 - Grupo I. Enfermedad localizada completamente extirpada.
 - Grupo II. Extirpación macroscópica total con evidencia de extensión loco-regional.
 - Grupo III. Extirpación incompleta con enfermedad residual macroscópica.
 - Grupo IV. Enfermedad metastásica al diagnóstico (pulmones, hígado, médula ósea, cerebro, etc).
- **Tipo histológico** (Tabla IV).
- **Localización anatómica**:
 - Favorable: órbita, cabeza y cuello no parameníngeo, genitourinario no vejiga ni próstata.
 - Desfavorable: el resto de localizaciones.

Tabla IV. Clasificación histológica del rabdomiosarcoma

Tipo histológico	%
Embrionario	54
Alveolar	21
Indiferenciado	8
Embrionario-Botrioide	6
Pleomórfico	1
Otros	10

- **Tamaño**:
 - Favorable: ≤ 5 cm. Desfavorable > 5 cm.

Tratamiento

El tratamiento del RMS es multidisciplinar. El control del tumor local se aborda con la cirugía y/o la radioterapia asociadas a quimioterapia para el control de la enfermedad diseminada, detectable o no al diagnóstico^(25,26).

Todos los pacientes diagnosticados de RMS deben ser tratados con quimioterapia. Los fármacos usados en función de los factores pronósticos incluyen: vincristina, actinomicinaD, ciclofosfamida o ifosfamida y adriamicina.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con RMS ha experimentado una gran mejoría en las últimas décadas, tanto en Europa (grupo MMT SIOF) como en Estados Unidos (grupo IRS). Globalmente, la SLE se sitúa en el 60-70%.

Sin embargo, los pacientes con enfermedad metastásica detectable al diagnóstico alcanzan una SLE inferior al 30%. En ellos, la megaterapia mioablativa con rescate hematopoyético no ha mejorado los resultados de la terapia convencional^(25,26).

Otros sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma

Los sarcomas de partes blandas no RMS en la infancia son un grupo de tumores poco frecuentes (2-3

casos/1.000.000 /año), con importante heterogeneidad clínica, histológica y biológica⁽²³⁾.

La mayoría de la información disponible procede de estudios realizados en adultos. En general, en los niños, tienen mejor pronóstico que en los adolescentes, que suelen tener un comportamiento más parecido al de los adultos⁽²²⁾.

Los tipos de presentación más frecuente son: el fibrosarcoma, el sarcoma sinovial, el histiocitoma fibroso maligno y el hemangiopericitoma.

El estadiaje es el mismo que se utiliza para el RMS.

Los principios generales del tratamiento son⁽²⁷⁾:

- **Cirugía.** Debe tratar de obtenerse siempre la extirpación completa del tumor. La quimioterapia no puede compensar una cirugía inicial inadecuada.
- **Radioterapia.** Mejora el control local en pacientes con tumor residual microscópico y debe administrarse a los pacientes con restos tumorales tras la cirugía (grupos II y III). Solo en los niños muy pequeños con fibrosarcoma tipo infantil puede obviarse la radioterapia, incluso en pacientes con restos macroscópicos, ya que la quimioterapia puede permitir el control del tumor.
- **Quimioterapia.** El papel de la quimioterapia en estos tumores no está bien definido. Los quimioterápicos más utilizados son: vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida.

Bibliografía

Los artículos señalados con *** son trabajos fundamentales en la materia tratada y proporcionan una información básica e indispensable. Los artículos señalados con ** son trabajos complementarios a los anteriores, que amplían o precisan determinados aspectos.

- 1.*** Arndt CA, Rose P, Folpe AL, et al. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 475-87.
- 2.** Madero L. Sarcoma de Ewing. En: Madero L, Lassaleta A, Sevilla J: *Hematología y Oncología Pediátricas*, Ergon, 2015.
- 3.*** Gamberi G, Cocchi S, Benini S, et al. Molecular diagnosis in Ewing family

- tumors: the Rizzoli experience. 222 consecutive cases in four years. *J Mol Diagn.* 2011; 13: 313-24.
- 4.** Benassi S, Rimondi E, Balladeli A, et al. The role of imaging for translational research in bone tumors. *Eur J Radiol.* 2013; 82: 2115-23.
- 5.*** Potratz J, Jürgens H, Dirksen U. Ewing sarcoma: biology-based therapeutic perspectives. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 29: 12-27.
- 6.*** Ewing Sarcoma Treatment. Health Professional Version. National Cancer Institute (USA) 2002-2016.
- 7.** Alterkruse SF, Kosary CL, Krapcho M, eds. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2007. National Cancer Institute. Bethesda. MD.
- 8.** Peris Bonet R, Felipe Garcia S, Fuentes Garcia G, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol.* 2010; 21: iii103-iii110.
- 9.** Marko TA, Diessen BJ, Spector LG. Prevalence of metastasis at diagnosis of osteosarcoma: an international comparison. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 (Epub ahead of Princ.)
- 10.** Friebele JC, Peck J, Pan X, et al. Osteosarcoma: a meta-analysis and a review of literatura. *Am J Orthop.* 2015; 44: 547-53.
- 11.** Ando K, Heymann MF, Stresing V, et al. Current therapeutic strategies and normal approaches in osteosarcoma. *Cancers.* 2013; 5: 591-616.
- 12.** De las Heras J. Abordaje quirúrgico del sarcoma osteogénico en el niño. *Clin Transl Oncol.* 2011; Invited Monography 3: 22-24.
- 13.*** Anderson ME. Update on survival in osteosarcoma. *Orthop Clin North Am.* 2016; 48: 283-92.
- 14.*** Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, et al. Survival from high-grade localized extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1607-16.
- 15.*** Muñoz A, Alfaro J, Pardo N, et al. Long-term results of the Spanish Protocol SO-95 for the treatment of non metastatic high-grade osteosarcoma of the extremities in children. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11: 387-92.
- 16.** Pardo N. El paciente con metástasis al diagnóstico. *Clin Transl Oncol.* 2011; Invited Monography 3: 48-9.
- 17.*** Wan J, Zhang X, Lin T, et al: Strategies and developments of immunotherapies in osteosarcoma. *Oncol Lett.* 2016; 11: 511-20.
- 18.** Wiens J. Differentiation of benign and malignant skeletal lesions. What must clinicians know about imaging. *Unfallchirurg.* 2014; 117: 863-72.
- 19.** Dimitri DI, Menten R, Clapuyt P. Pitfalls in the diagnosis of common benign bone tumors in children. *Insights Imaging.* 2014; 5: 645-55.
- 20.** Alawa S, Khandheria P, Subhwong TK, et al. Differentiation of benign and malignant skeletal lesions. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 1091-7.
- 21.*** Steffner R. Benign bone tumors. *Cancer Treat Res.* 2014, 162: 31-63.
- 22.*** Gallego Melcon S. Sarcomas de partes blandas. Rabdomiosarcomas. En: Madero I, Lassaleta A, Sevilla J, eds. *Hematología y Oncología Pediátricas*, Ergon, 2015.
- 23.** Ma X, Huang D, Zhaouw W, et al. Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a ten-years retrospective multicenter study. *In J Clin Exp Med.* 2015; 8: 17196-205.
- 24.** Duan F, Smith LM, Gustafson DM, et al: Genomic and clinical analysis of fusion gene amplification in rhabdomyosarcoma. A report from the Children's Oncology Group. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 17: 1463-73.
- 25.*** Hosoi H. Current status of treatment for pediatric rhabdomyosarcoma in the USA and Japan; *Pediatr Int.* 2016; 58: 81-7.
- 26.** Sangkpathat S. Current Management of pediatric soft tissue sarcomas. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 94-105.
- 27.*** Waxweiler TV, Rusthoven CG, Propper MS, et al. Non-rhabdomyosarcomas soft-tissue sarcomas in children. A surveillance, epidemiology and end results analysis validating COG risk stratifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92: 339-48.

Caso clínico

Anamnesis

Niña de 14 años de edad sin antecedentes de interés, en la que se observa tumefacción en tercio inferior de tobillo derecho, sin antecedente traumático. En consulta pediátrica, se aprecia tumefacción sobre tibia derecha, que se considera secundaria a trauma no apercebido. Durante las tres semanas siguientes, la tumefacción aumenta de tamaño y aparece dolor espontáneo.

Exploración física

Acceptable estado general y de nutrición. Temperatura corporal normal. Faringe normal. Exploración cardiopulmonar

normal. Abdomen sin hallazgos. En tercio inferior de tobillo derecho, tumefacción de 2,5 cm de diámetro que parece situada sobre tibia, con dolor espontáneo y a la presión, resto de exploración normal.

Pruebas complementarias

Hemograma y V de S normales. Bioquímica sanguínea. Elevación de fosfatasa alcalina y LDH, resto normal.

Radiología de la tibia: en tercio distal, se aprecia lesión de bordes mal definidos con ruptura de la cortical. Radiografía de tórax: se aprecian dos lesiones nodulares en pulmón derecho.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Tumores óseos. Rabdomiosarcomas

17. ¿CUÁL de los siguientes procesos es MÁS FRECUENTE en la infancia?
- Sarcoma osteogénico.
 - Rabdomiosarcoma.
 - Osteocondroma.
 - Sarcoma de Ewing.
 - Fibrosarcoma.
18. ¿CUÁL es la localización más frecuente de metástasis en el sarcoma de Ewing?
- Médula ósea.
 - Otros huesos.
 - Ganglios linfáticos.
 - Pulmón.
 - Hígado.
19. ¿CUÁL de los siguientes datos carece de valor pronóstico en el osteosarcoma?
- Metástasis al diagnóstico.
 - Grado de necrosis tumoral tras la quimioterapia preoperatoria.
 - Sexo.
 - Extirpación total del tumor primario.
 - Afectación pulmonar bilateral.
20. La EDAD más frecuente de presentación del rabdomiosarcoma es:
- Recién nacido.
 - Entre los 10 y los 14 años.
 - Antes de los 10 años.
 - Antes de los 5 años.
 - A cualquier edad.
21. ¿CUÁL es la localización más frecuente de la displasia osteofibrosa?
- Tibia.
 - Peroné.
 - Clavícula.
 - Fémur.
 - Ninguna de las anteriores.

Caso clínico

22. ¿CUÁL es el diagnóstico más probable?
- Lesión maligna.
 - Osteocondroma.
 - Condrolblastoma.
 - Fibroma.
 - Displasia fibrosa.
23. ¿QUÉ lesión maligna es más probable en la paciente?
- Sarcoma de Ewing.
 - Rabdomiosarcoma alveolar.
 - Osteosarcoma.
 - Sarcoma sinovial.
 - Fibrosarcoma.
24. Describa el TRATAMIENTO de elección sobre el tumor primario:
- Resección en bloque.
 - Resección en bloque con márgenes sanos.
 - Radioterapia.
 - Cirugía y radioterapia.
 - Ninguno de los anteriores.