

Oncopediatría

Tumores malignos de huesos y partes blandas



Oncopediatría

Tumores malignos de huesos y partes blandas



Programa Integral
para el Control del Cáncer
en Cuba

Oncopediatría

Tumores malignos de huesos y partes blandas



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROGRAMAS

La Habana • 2021

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Cuba. Ministerio de Salud Pública. Sección Independiente de Control del Cáncer. Programa para el Control del Cáncer en Cuba.

Oncopediatría. Tumores malignos de huesos y partes blandas/ Colectivo de autores.- -

La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas, 2021

112 p.: tab. – (Publicaciones institucionales. Serie Programas)

-

-

Estrategias Institucionales, Planes y Programas de Salud, Neoplasias de Tejido Óseo, Neoplasias de los Tejidos Blandos, Neoplasias Óseas

QZ 275

Edición: M. Sc. Daliana del Carmen Rodríguez Campos

Diseño, realización y emplane: DI. José Manuel Oubiña González

© Sección Independiente de Control del Cáncer, 2021

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2021

ISBN (PDF): 978-959-313-892-5

ISBN (Epub): 978-959-313-893-2

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado, La Habana

CP 10 400, Cuba

Teléfono: +53 7 836 1893

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Sitio web: www.ecimed.sld.cu

Grupo editorial del Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba

Walkiria Bermejo Bencomo

Máster en Atención Integral a la Mujer

Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia

Investigador Agregado. Profesora Auxiliar

Coordinadora de la Red de Conocimientos de la Sección Independiente
de Control del Cáncer, MINSAP

Gisela Abreu Ruíz

Máster en Atención Primaria de Salud

Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Interna

Investigador Agregado. Profesora Auxiliar

Coordinadora del Grupo Programa de la Sección Independiente de
Control del Cáncer, MINSAP

Asesoras

María Caridad Rubio Hernández

Máster en Atención Integral a la Mujer

Especialista de I Grado en Oncología

Investigador Agregado. Profesora Auxiliar

Jefa de la Sección Independiente de Control del Cáncer, MINSAP

Teresa Romero Pérez

Máster en Educación Médica Superior

Especialista de II Grado en Epidemiología

Investigador Auxiliar. Profesora Titular y Consultante

Sección Independiente de Control del Cáncer, MINSAP

Autores principales

Migdalia Pérez Trejo

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesora Auxiliar

Servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Débora Bárbara García Socarrás

Máster en Atención Integral al Niño

Especialista de I Grado en Pediatría

Especialista de II Grado en Oncología

Servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Asesor

Erasmus Gómez Cabrera

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar

Servicio de Tumores Periféricos del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Coautores

Mariuska Forteza Sáez

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de II Grado en Oncología

Profesor Asistente

Servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Jesús de los Santos Renó Céspedes

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar

Servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Yolainy Romero Rodríguez

Especialista de I Grado en Pediatría

Servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Jorge Luis González

Máster en Salud Ambiental

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Oncología Médica

Profesor Asistente

Servicio de Tumores Periféricos del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

José Alert Silva

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar

Servicio de Radioterapia del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Danay Corrales Otero

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Imagenología

Servicio de Imagenología del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Dulvis Almeida Arias

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Imagenología

Servicio de Imagenología del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Aldo Martínez Rodríguez

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar

Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Oncología
y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Marta Longchong Ramos

Doctora en Ciencias

Especialista de II Grado en Pediatría

Especialista de II Grado en Oncología

Académica de Honor

Profesora Titular y Consultante en Oncología Pediátrica

Investigadora Titular y Consultante en Oncología Pediátrica

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Caridad Verdecia Cañizares

Doctora en Ciencias

Especialista de II Grado en Oncología

Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica

Profesora e Investigadora Titular

Jefa del Servicio de Oncopediatría del Hospital Pediátrico Universitario
William Soler

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

María Caridad González Carrasco

Máster en Atención Integral al Niño

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Pediatría

Profesora Instructora

Servicio de Oncohematología del Hospital Pediátrico Docente

Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Declaración de conflictos de interés

Los autores y colaboradores de la presente guía declaran no tener conflictos de interés respecto a los contenidos del texto. El desarrollo y publicación de la presente guía ha sido financiado íntegramente con fondos estatales.

Presentación

El cáncer en la etapa infantojuvenil es una enfermedad rara; sin embargo, en los últimos años se aprecia un considerable incremento. En todo el mundo continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en esta etapa de la vida. En Cuba, según datos del Anuario Estadístico de Salud 2019, los tumores malignos no son un problema de salud en la población menor de 1 año. Estas enfermedades constituyen la 2.^{da} causa de muerte en niños de 1 a 19 años, solo precedido por los accidentes. El 22,2 % de la población cubana está representada por menores de 19 años (2 490 873) y se diagnostican entre 200 y 300 casos nuevos de cáncer cada año. Dentro de las primeras causas, y por orden, se encuentran las leucemias, los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los linfomas.

La red de atención integral a los niños con cáncer se organiza en 9 centros del país, todos con capacidad instalada para la atención regionalizada de los pacientes y acreditados según los parámetros establecidos por nivel de actividad. Se ubican en Pinar del Río (Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla), La Habana (hospitales William Soler, Juan Manuel Márquez, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología e Instituto Nacional de Hematología e Inmunología), Villa Clara (Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda), Camagüey (Hospital Pediátrico Provincial Docente Dr. Eduardo Agramonte Piña), Holguín (Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y la Pedraja) y Santiago de Cuba (Hospital Docente Pediátrico Sur Dr. Antonio María Béguez César). El Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y el Hospital Juan Manuel Márquez son los centros de referencia para los enfermos que requieran de tratamiento con radiaciones o se diagnostiquen con tumores del sistema nervioso central, respectivamente. Los estudios de

inmunohistoquímica se realizan en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras y en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Con el propósito de ofrecer atención integral a estos pacientes se ha organizado, de conjunto con la dirección nacional de trabajo y asistencia social, un sistema de control de las necesidades intrasectoriales y extrasectoriales a través del *software* cubano ONCOPED, lo que permite conocer en tiempo real el nivel de solución de las enfermedades de los niños diagnosticados en el territorio nacional.

Resulta de vital importancia la discusión del caso en el grupo multidisciplinario integrado por oncólogos, hematólogos, pediatras, patólogos, psicólogos, radiólogos, cirujanos pediatras y profesionales dedicados a la medicina nuclear para determinar la conducta adecuada para la atención de cada paciente. La presente publicación está encaminada a uniformar las acciones disponibles en el país para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de los tumores malignos de hueso y partes blandas más frecuentes en la infancia. Constituye además una herramienta indispensable para orientar a los profesionales en la toma de decisiones. Nuestro agradecimiento por el esfuerzo a todos los que, de una u otra forma, hicieron posible la realización de esta guía.

Contenido

Parte I. TUMORES MALIGNOS DE HUESO/ 1

Osteosarcoma/ 1

Epidemiología/ 1

Etiología/ 2

Clasificación celular/ 4

 Tumores centrales (medulares)/ 4

 Tumores superficiales (periféricos)/ 4

Cuadro clínico/ 5

Sistemática diagnóstica/ 5

Estadificación/ 7

Factores pronósticos/ 7

 Sitio primario/ 7

 Tamaño del tumor/ 8

 Presencia de enfermedad metastásica/ 8

 Resecabilidad del tumor primario/ 9

 Necrosis después de quimioterapia de inducción
 o neoadyuvante/ 9

Factores pronósticos adicionales/ 9

Aspectos generales de las opciones de tratamiento/ 10

 Pautas quirúrgicas/ 10

 Quimioterapia / 12

 Radioterapia / 13

Osteosarcoma de la cabeza y el cuello/ 13

Osteosarcoma con enfermedad metastásica/ 13

Metástasis óseas y de pulmón/ 14

Osteosarcoma recidivante/ 15

Bibliografía/ 15

Anexos/ 17

Anexo 1. Resumen de las opciones de tratamiento
del osteosarcoma/ 17

Anexo 2. Esquemas de tratamiento para el osteosarcoma/ 18

Anexo 3. Quimioterapia de rescate/ 19

Anexo 4. Diagnóstico diferencial clínico y anatómopatológico
de los tumores óseos malignos/ 20

Familia de tumores Ewing/ 22

Epidemiología/ 22

Tumores de la familia del sarcoma de Ewing/ 22

Sitios primarios de enfermedad ósea/ 23

Cuadro clínico/ 23

Sitios primarios extraóseos más comunes/ 23

Diagnóstico/ 24

Estudios complementarios/ 24

Estudio anatómopatológico/ 25

Factores pronósticos previos al tratamiento/ 25

Factores de reacción al tratamiento inicial/ 26

Características genómicas del sarcoma de Ewing/ 26

Anatomía patológica/ 27

Características macroscópicas/ 27

Inmunohistoquímica/ 28

Estadamiento/ 28

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing localizado/ 28

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing metastásico/ 30

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing recidivante/ 30

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing extraóseo/ 31

Bibliografía/ 31

Anexos/ 33

Anexo 5. Esquemas de tratamiento recomendados en Cuba
para tumores de la familia Ewing PENET/ 33

Anexo 6. Quimioterapia de rescate para sarcomas de Ewing/ 35

Parte II. TUMORES DE PARTES BLANDAS/ 37

Sarcomas de partes blandas no rabdomiosarcomatosos/ 37

Factores de riesgo/ 38

 Manifestación de riesgos externos/ 39

Anomalías cromosómicas/ 39

Cuadro clínico inicial/ 41

Evaluación diagnóstica y estadificación/ 41

Estrategias para la toma de biopsias/ 42

 Resección no planificada/ 43

Clasificación de los sarcomas infantiles de tejido blando según la Organización Mundial de la Salud de 2013/ 43

Sistemas de estadificación y asignación de grados/ 49

 Sistema de estadificación quirúrgico-patológico/ 49

 Sistema de estadificación del tumor, del ganglio linfático y la metástasis/ 50

 Sistema de asignación de grado patológico-tumoral del sarcoma de tejido blando/ 53

 Sistema de asignación de grados del Grupo de Oncología Pediátrica/ 53

Aspectos generales de las opciones de tratamiento del sarcoma infantil de tejido blando/ 54

 Cirugía/ 55

 Radioterapia/ 55

 Quimioterapia/ 56

Liposarcoma/ 56

 Cuadro clínico inicial/ 57

 Pronóstico/ 57

 Tratamiento/ 57

Tumores osteocondrales/ 57

Condrosarcoma mesenquimatoso extraesquelético/ 57

 Características moleculares e histopatológicas/ 57

 Pronóstico/ 58

 Tratamiento/ 58

Osteosarcoma extraesquelético/ 58

Pronóstico/	58
Tratamiento/	58
Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos/	59
Fibromatosis de tipo desmoide/	59
Pronóstico/	59
Tratamiento/	60
Dermatofibrosarcoma protuberante/	60
Tratamiento/	60
Tumor miofibroblástico inflamatorio/	61
Tratamiento/	61
Fibrosarcoma infantil/	61
Cuadro clínico inicial/	61
Tratamiento/	62
Fibrosarcoma tipo adulto/	62
Mixofibrosarcoma/	62
Sarcoma fibromixioide de grado bajo/	62
Tratamiento/	63
Fibrosarcoma epiteloide esclerosante/	63
Tumores de músculo liso/	63
Leiomiomasarcoma/	63
Tumores denominados fibrohistiocíticos/	63
Tumores de vaina nerviosa/	64
Tratamiento/	64
Tumor tritón maligno/	65
Ectomesenquimoma/	65
Tumores pericíticos (perivasculares)/	65
Miopericitoma/	65
Miofibromatosis infantil/	66
Tumores de diferenciación incierta/	67
Sarcoma sinovial SAI/	67
Clasificación histológica/	67
Cuadro clínico inicial/	68
Evaluación diagnóstica y características moleculares/	68
Pronóstico/	68
Tratamiento/	68
Sarcoma sinovial sin otra especificación recidivante/	69
Sarcoma epiteloide/	69

Cuadro clínico inicial/	70
Características moleculares/	70
Tratamiento/	70
Sarcoma de la parte blanda alveolar/	70
Cuadro clínico inicial/	70
Características moleculares/	71
Pronóstico/	71
Tratamiento/	71
Sarcoma de tejido blando de células claras/	71
Cuadro clínico inicial/	71
Características moleculares/	71
Tratamiento/	72
Crondrosarcoma mixoide extraesquelético/	72
Características moleculares/	72
Pronóstico/	72
Tratamiento/	72
Neoplasias con diferenciación de células perivasculares epiteloides/	72
Factores de riesgo y características moleculares/	72
Cuadro clínico inicial/	73
Pronóstico y tratamiento/	73
Sarcoma indiferenciado o sin clasificar/	73
Sarcoma pleomórfico indiferenciado e histiocitoma fibroso maligno (grado alto)/	73
Características moleculares/	74
Cuadro clínico inicial y tratamiento/	74
Tumores vasculares/	74
Hemangioendotelioma epitelioides/	74
Características histopatológicas y moleculares/	74
Cuadro clínico inicial y evaluación diagnóstica/	75
Tratamiento/	75
Angiosarcoma de tejido blando/	76
Factores de riesgo/	76
Características histopatológicas y moleculares/	76
Tratamiento/	76
Bibliografía/	77

Rabdomiosarcomas / 81

Epidemiología/ 81

Factores de riesgo/ 82

Clasificación celular del rabdomiosarcoma infantil/ 84

Rabdomiosarcoma embrionario/ 85

Rabdomiosarcoma alveolar/ 85

Rabdomiosarcoma células fusiformes o esclerosante/ 85

Rabdomiosarcoma pleomórfico/ 85

Características moleculares del rabdomiosarcoma/ 86

Características histológicas embrionarias/ 86

Características histológicas embrionarias con anaplasia/ 86

Características histológicas alveolares/ 86

Características histológicas fusocelulares o esclerosantes/ 87

Evaluación para la estadificación/ 87

Asignación a un estadio/ 89

Asignación a un grupo de riesgo/ 91

Tratamiento multimodal del rabdomiosarcoma infantil/ 91

Cirugía/ 92

Radioterapia/ 93

Radioterapia de haz externo/ 93

Braquiterapia/ 95

Tratamiento en niños menores de 3 años/ 95

Cirugía y radioterapia en cabeza y cuello/ 95

Extremidades/ 97

Tronco/ 98

Aparato genitourinario/ 100

Tratamiento de sitios primarios no habituales/ 102

Sitios metastásicos/ 103

Opciones de tratamiento con quimioterapia/ 103

Grupo de riesgo bajo/ 103

Grupo de riesgo intermedio/ 104

Grupo de riesgo alto/ 105

Tratamiento del rabdomiosarcoma infantil resistente al tratamiento o recidivante/ 108

Pronóstico y factores pronósticos/ 108

Opciones de tratamiento para el rabdomiosarcoma infantil recidivante/ 108

Bibliografía/ 109



TUMORES MALIGNOS DE HUESO

Osteosarcoma

Epidemiología

De los tumores óseos que afectan a la infancia solo la mitad son malignos: el osteosarcoma (60 %), el sarcoma de Ewing, el fibrosarcoma óseo y el histiocitoma fibroso maligno son los más frecuentes. El osteosarcoma es un tumor maligno de hueso derivado del mesénquima primitivo osteoformador, que se caracteriza por la producción de tejido osteoide o hueso inmaduro en el estroma maligno de las células fusiformes.

Representa aproximadamente el 5 % de los tumores infantiles. Ocupa el 8.º lugar en la tabla de distribución de frecuencia de los tumores malignos de la infancia y el 3.º en los niños mayores de 10 años. Aunque puede aparecer a cualquier edad, el 75 % de los casos se producen antes de los 20 años, con un pico de mayor incidencia en la 2.ª década de la vida, durante el estirón puberal. Afecta con mayor frecuencia al sexo masculino y la raza negra.

Las porciones metafisarias de los huesos de rápido crecimiento como la tibia, el fémur y el húmero son las más comprometidas. Alrededor de un 50 % de esas porciones metafisarias aparecen en los huesos largos alrededor de la rodilla. En muy pocas ocasiones, el osteosarcoma se observa en un tejido blando o en órganos viscerales. El 20 % de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico y el pulmón es el sitio más común (85 %).

La forma de presentación de los síntomas, la localización del tumor y el desenlace no difieren en las diferentes edades. La evolución natural del osteosarcoma no ha cambiado con el tiempo y se espera que menos del 20 % de los pacientes con tumores primarios localizados, resecables y tratados solamente con cirugía, sobrevivan sin una recaída.

Etiología

La etiología de este tumor aún se desconoce, sin embargo, existe un consenso internacional en relación con la repercusión de algunos factores en la génesis de esta enfermedad:

- Radiaciones ionizantes: único factor ambiental reconocido y responsable del 3 % de los osteosarcomas.
- Sustancias químicas como el talio y el radio.
- Agentes virales: se ha demostrado la presencia de partículas de virus tipo C en secciones de osteosarcoma humano y animal.
- Genética: se han descrito las enfermedades genéticas predisponentes al osteosarcoma en la tabla 1.
- Otras:
 - Displasia fibrosa.
 - Osteomielitis crónica.
 - Sitios de infarto óseo.

Características macroscópicas de la anatomía patológica:

- Son tumores voluminosos de color gris blanquecino con áreas de hemorragia y degeneración quística.
- Con frecuencia destruyen la cortical circundante e infiltran las partes blandas.
- Se diseminan en el canal medular, infiltran y sustituyen la médula ósea.
- Con escasa frecuencia penetran en la placa epifisaria o en la articulación.

Características microscópicas de la anatomía patológica:

- Las células neoplásicas varían de tamaño y forma, y con frecuencia tienen grandes núcleos hipercromáticos.
- Las mitosis y las células gigantes abigarradas son comunes.

- La característica principal es la formación de osteoide. El hueso neoplásico posee una arquitectura grosera adoptando forma de encaje, pero también se deposita en láminas anchas o como trabéculas primitivas.
- Pueden existir otras matrices, como cartílagos o tejidos fibrosos. Cuando el cartílago maligno es abundante, el tumor se denomina *osteosarcoma condroblástico*.
- Presenta una invasión vascular prominente. Desde un 50 % a un 60% del tumor puede tener necrosis espontánea.
- La inmunohistoquímica (IHQ) se caracteriza por:
 - Proteína S-100 +.
 - Colágeno 1 y 2 +.
 - Vimentina +.
 - Osteonectina + (más importante).

Tabla 1. Enfermedades genéticas que predisponen a un osteosarcoma

Síndrome	Ubicación	Gen	Función
Síndrome de Bloom	15q26,1	BLM (RecQL3)	Helicasa ADN
Anemia de Diamond-Blackfan		Proteínas ribosómicas	Producción de ribosoma [66,67]
Síndrome de Li-Fraumeni	17p13,1	P53	Respuesta al daño del ADN
Enfermedad de Paget	18q21-qa22	LOH18CR1	Señalizaciones IL-1/TNF Vía de señalización RANK
	5q31		
	5q35-qter		
Retinoblastoma	13q14,2	RB1	Punto de chequeo del ciclo celular
Síndrome de Rothmund-Thomson	8q24,3	SRT (RecQL4)	Helicasa ADN
Síndrome de Werner	8p12-p11,2	WRN (RecQL2)	Helicasa ADN Actividad de la exonucleasa

Clasificación celular

La clasificación histológica de tumores óseos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), divide los osteosarcomas en tumores centrales (medulares) y superficiales (periféricos), donde se incluyen varios subtipos:

Tumores centrales (medulares)

Los tumores centrales (medulares) se clasifican en:

- Osteosarcomas centrales convencionales:
 - Condrolástico: diferenciación del cartílago con poca producción de matriz osteoide.
 - Osteoblástico: abundante producción osteoide.
 - Fibroblástico: semejante a un fibrosarcoma, con poco material osteoide y estroma de células fusiformes.
- Osteosarcomas telangiectásicos: variante poco usual, tratada solo en el 3 % de los pacientes. Aparece en la radiografía (Rx) como una lesión puramente lítica con poca calcificación o formación ósea, que asemeja un quiste óseo aneurismático o un tumor de células gigantes. Microscópicamente, presenta espacios dilatados con sangre o material necrótico y un tumor viable confinado a la periferia.
- Osteosarcomas intraóseos bien diferenciados (grado bajo): tienen un pronóstico favorable. Puede tratarse exitosamente solo con la escisión del tumor primario.
- Osteosarcomas de células pequeñas: se asemeja al sarcoma de Ewing, sobre todo si se observa poca matriz osteoide. A veces es necesaria la inmunohistoquímica. Su respuesta a la radioterapia es discutible.

Tumores superficiales (periféricos)

Los tumores superficiales (periféricos) se clasifican en:

- Osteosarcomas paróísticos (yuxtacorticales) bien diferenciados (grado bajo).
- Osteosarcomas perióísticos: osteosarcomas de grado bajo a intermedio.
- Osteosarcomas superficiales de grado alto.

El subtipo patológico más común es el osteosarcoma central convencional, que se caracteriza por áreas de necrosis, mitosis atípicas y tejido osteoide o tejido cartilaginoso maligno. Los subtipos restantes son menos frecuentes y cada uno se presenta con una periodicidad menor al 5 %.

El osteosarcoma extraóseo es una neoplasia mesenquimatosa maligna sin relación directa con el sistema esquelético. Anteriormente, su tratamiento seguía las mismas pautas que las del sarcoma de tejido blando. En un análisis retrospectivo del *German Cooperative Osteosarcoma Study* se identificaron resultados favorables con el tratamiento quirúrgico y la terapia convencional.

Cuadro clínico

El síntoma más frecuente es el dolor en el área afectada, con o sin masa tumoral asociada en partes blandas. Su duración promedio es de 3 meses, aunque frecuentemente puede llegar hasta los 6 meses. Aparece también impotencia funcional, cambios de coloración en la piel, aumento de volumen y calor. El estado general es conservador en la mayoría de los pacientes.

La afectación ósea puede observarse en las siguientes proporciones y sitios:

- Articulación de la rodilla (porción distal del fémur y proximal de la tibia) (60 %).
- Articulación de la cadera (porción proximal del fémur, acetábulo y espina ilíaca) (15 %).
- Porción proximal del húmero (10 %).
- Cabeza (huesos nasales, maxilar superior, mandíbula y arco cigomático) (8 %).

Sistemática diagnóstica

Los pasos para el diagnóstico son los siguientes:

- Confeccionar la historia clínica:
 - Interrogatorio: Detallar los síntomas de afección local o a distancia de la enfermedad: dolor local o a distancia, calor, aumento de volumen, impotencia funcional, estado general del paciente u otros.
 - Examen físico: Determinar la localización exacta del tumor y el tamaño (las medidas tridimensionales se informan en centímetros). Se mide desde un punto de referencia anatómico con la precisión de la circunferencia de la región afectada y se compara con el miembro contralateral. Es necesario analizar el estado de la piel que cubre el tumor, la coloración, la ectasia venosa, el edema y otros signos inflamatorios. Valoración del estado general y posibles signos de enfermedad diseminada (disnea, dolor a distancia, derrame pleural, etc.) aunque no siempre se presentan al inicio de la enfermedad.
- Exámenes complementarios:
 - Estudios de laboratorio clínico: hemograma, conteo absoluto de neutrófilos (CAN), eritrosedimentación, ionograma, calcio, fósforo y magnesio

sérico, coagulograma completo, glicemia, urea, creatinina y uratos, filtrado glomerular, TGO, TGP, GGT, fosfatasa alcalina, electroforesis de proteínas, proteínas totales y fraccionadas, cituria, heces fecales y antígeno de superficie (hepatitis B y C) y LDH.

- Estudios imagenológicos:
 - Rayos X de tórax (vistas anteroposterior y lateral) si se observan metástasis pulmonares o imágenes sospechosas se recomienda realizar una tomografía lineal de tórax y una tomografía axial computarizada (TAC).
 - Rayos X simple del hueso afectado (vistas anteroposterior y lateral): observar si hay destrucción del patrón trabecular óseo normal. Imagen mixta, blástica o lítica que infiltra los márgenes del hueso con bordes mal definidos. Ruptura de la cortical y periostio levantado con la consiguiente formación de hueso reactivo. La sombra triangular entre la corteza y el periostio elevado se denomina triángulo de Codman, y aunque es característico, no es patognomónico del osteosarcoma. La osificación en las partes blandas con imágenes en rayo de sol puede ser frecuente, pero no específica.
 - Tomografía axial computarizada (TAC) del tórax y del hueso afectado.
 - Resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar la verdadera extensión local del tumor y la afección del paquete vasculonervioso causada por el tumor.
 - Arteriografía en pacientes que clínicamente presentan compromiso del paquete vasculonervioso o invasión de la cápsula de la articulación más cercana a la lesión. La arteriografía se realiza por el método de sustracción digitalica siempre que sea posible.
 - Ultrasonido (US) del abdomen y de partes blandas.
 - Nefrograma nuclear.
 - Gammagrafía ósea para definir la extensión ósea local y a distancia.
 - Audiometría: antes de cada dosis de cisplatino.
 - Ecocardiografía: antes de cada dosis de antraciclinas.
 - La tomografía por emisión de positrones (TEP) con flúor F18- fludesoxiglucosa es una modalidad opcional de estadificación.
- Estudios histológicos:
 - Biopsia inicial del tumor primario para diagnóstico y clasificación.
 - Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica en todos los casos operados. Se informa el porcentaje de necrosis tumoral para valorar la respuesta al tratamiento químico terapéutico neoadyuvante empleado y definir la conducta posterior.

Estadificación

El sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* para tumores óseos malignos (tumor, ganglio, metástasis) no se emplea de forma generalizada para el osteosarcoma infantil. Para definir el tratamiento, es preciso conocer que existen 2 estadios de osteosarcoma de grado alto:

- Osteosarcoma localizado: Se considera a los pacientes sin enfermedad metastásica clínicamente detectable. Los tumores localizados se circunscriben al hueso de origen. Los pacientes con lesiones segmentarias confinadas en el hueso que incluyen el tumor primario se diagnostican con enfermedad localizada si las lesiones segmentarias pueden incluirse en la resección quirúrgica planificada.
- Osteosarcoma metastásico: Se considera a los pacientes que, mediante estudios clínicos de rutina, presenten cualquier sitio de metástasis en el momento de la consulta. El síndrome de osteosarcoma multifocal es una presentación de focos múltiples de osteosarcoma sin un tumor primario evidente, a menudo con compromiso metafisario simétrico.

Factores pronósticos

Antes del tratamiento, es preciso considerar algunos factores que influyen en el pronóstico de los pacientes como el sitio, el tamaño del tumor primario y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica clínicamente localizable. Otros elementos importantes para considerar la evolución de los casos son la administración de quimioterapia preoperatoria, la resecabilidad quirúrgica y el grado de necrosis tumoral. En general, los factores pronósticos para el osteosarcoma no son muy útiles para predecir cuáles pacientes responderán de manera satisfactoria a tratamientos más o menos intensivos. Los factores pronósticos evaluados después del tratamiento neoadyuvante se relacionan a continuación.

Sitio primario

Un factor inicial fundamental para el diagnóstico de la enfermedad es la ubicación del tumor primario. Los que se localizan en el extremo distal de las extremidades siempre tienen un pronóstico más favorable, no así los que se encuentran en los proximales. Los que presentan peor evolución son los tumores primarios del esqueleto axial, pues en ellos es difícil lograr una resección quirúrgica completa.

Los tumores localizados en la pelvis representan del 7 % al 9 % de todos los osteosarcomas. La tasa de supervivencia para pacientes con tumores primarios

de la pelvis oscila entre el 20 % y el 47 % y la resección quirúrgica completa se relaciona con una evolución favorable.

Dentro del grupo de tumores localizados en la cabeza y el cuello, los tumores mandibulares tienen un pronóstico significativamente mejor que los extragnáticos. Para los pacientes con tumores en los huesos craneofaciales, la resección completa del tumor primario con márgenes negativos es esencial para la cura. Los pacientes con osteosarcoma en estas localizaciones tratados solamente con cirugía tienen mejor pronóstico que los que tienen lesiones apendiculares.

Los osteosarcomas craneofaciales que se desarrollan en sitios previamente irradiados son lesiones de grado alto, habitualmente fibroblásticas y tienden a recidivar localmente con una tasa alta de metástasis. Los tumores extraesqueléticos son poco frecuente en niños y adultos jóvenes. Con la modalidad actual de quimioterapia combinada, el desenlace para estos pacientes es similar a la de los enfermos con tumores óseos primarios.

Tamaño del tumor

Los tumores grandes tienen un pronóstico más desfavorable que los pequeños. El tamaño del tumor se evalúa según la dimensión del área transversal o por el estimado del volumen tumoral y todos se correlacionan con el resultado. El valor de la deshidrogenasa láctica sérica está posiblemente supeditada al volumen tumoral.

Presencia de enfermedad metastásica

Sitio de la metástasis: el pronóstico es favorable en pacientes con menos nódulos pulmonares y con metástasis unilateral.

Los pacientes con al menos 2 lesiones no contiguas en el mismo hueso tienen un pronóstico inferior. Sin embargo, el análisis del grupo del *German Cooperative Osteosarcoma Study* indica que las lesiones no contiguas en el mismo hueso no confirman este pronóstico si se incluyen en la resección quirúrgica planificada. Las lesiones no contiguas en un hueso distinto al hueso primario se consideran metástasis sistémicas, pues afectan una articulación y el hueso contiguo. Pueden considerarse como diseminación hemática y tienen un desenlace desfavorable. Los pacientes con osteosarcoma multifocal, compuesto por lesiones óseas múltiples sin un tumor primario definido, tienen un pronóstico extremadamente precario.

Resecabilidad quirúrgica de la metástasis: los pacientes sometidos a una ablación quirúrgica completa del tumor primario y metastásico (cuando se limita al pulmón) después de la quimioterapia pueden lograr una supervivencia a largo plazo, pero la supervivencia general sin complicaciones (SSC) permanece cerca

del 20 % al 30 % para los pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

Resecabilidad del tumor primario

La resección completa del tumor primario y cualquier lesión no continua con márgenes adecuados se considera esencial para la cura. El tratamiento con radiaciones puede mejorar la supervivencia de los pacientes con tumores primarios esqueléticos axiales, que no fueron sometidos a la cirugía del tumor primario o que resultó con márgenes positivos.

Necrosis después de quimioterapia de inducción o neoadyuvante

La mayoría de los protocolos de tratamiento del osteosarcoma utilizan un período inicial de quimioterapia sistémica antes de la cirugía definitiva del tumor primario (o resección de los sitios de metástasis en los pacientes de enfermedad metastásica). El patólogo evalúa la necrosis en el tumor resecado y los que posean al menos el 90 % de necrosis en el tumor primario después de la quimioterapia neoadyuvante tienen mejor pronóstico que los que presentan un porcentaje menor. Estos últimos (necrosis menor al 90 %) tienen mayores tasas de recidiva durante los primeros 2 años.

Los casos con menor porcentaje de necrosis no son causados por una quimioterapia ineficaz. Se ha comprobado que las tasas de curación en pacientes con poca o ninguna necrosis, luego de la quimioterapia de inducción, son mucho más altas que en los que no recibieron quimioterapia. Las modalidades que utilizan imagenología por resonancia magnética dinámica (IRM) o la exploración con tomografía por emisión de positrones (TEP) para definir una respuesta al tratamiento neoadyuvante se encuentran bajo investigación como métodos no invasivos para esta localización.

Factores pronósticos adicionales

Los pacientes que presentan un osteosarcoma como segunda neoplasia maligna, incluso aquellos tumores que aparecen en el campo de radiación, comparten el mismo pronóstico que los pacientes que padecen osteosarcoma recién diagnosticado si se tratan agresivamente con resección quirúrgica completa y quimioterapia multifarmacológica. Otros factores pronósticos identificados en el osteosarcoma convencional localizado de grado alto incluyen la edad, la concentración de deshidrogenasa láctica sérica (LDH), de fosfatasa alcalina y el subtipo histológico. Se han identificado otros factores pronósticos que, aunque

no se han demostrado en gran número de pacientes, pueden influir en la recuperación satisfactoria. Los más frecuentes son:

- La expresión de HER2/c-erbB-2.
- La ploidia de la célula tumoral.
- Pérdidas o ganancias cromosómicas específicas.
- Pérdida de la heterocigocidad (LOH) del gen *RB*.
- Pérdida de la heterocigocidad (LOH) del locus *p53*.
- Aumento en la expresión de la glicoproteína p.
- Enfermedades genéticas.

En una serie numerosa de casos estudiados se descubrió que la dilación de 21 días o más desde el momento de la cirugía definitiva hasta la reanudación de la quimioterapia constituye un factor pronóstico adverso. Sin embargo, las fracturas patológicas en el momento del diagnóstico o durante la quimioterapia preoperatoria no lo son.

Aspectos generales de las opciones de tratamiento

Para un osteosarcoma localizado, las opciones generales de tratamiento pueden ser:

- La combinación de quimioterapia sistémica eficaz y la resección completa de la enfermedad clínicamente detectable.
- La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. En ensayos clínicos aleatorios se ha establecido son eficaces para prevenir las recaídas en pacientes con tumores clínicamente no metastásicos.
- Es importante distinguir el osteosarcoma intraóseo bien diferenciado del paróístico, ya que ambos tienen pronóstico más favorable y pueden tratarse exitosamente solo con una escisión amplia del tumor primario. El osteosarcoma perióístico tiene un buen pronóstico y el tratamiento depende del grado histológico.

Pautas quirúrgicas

El objetivo de la cirugía es la resección del tumor mediante la obtención de márgenes quirúrgicos adecuados y la preservación de la mayor función de la extremidad. Es imprescindible evitar cirugías intralesionales o marginales que se asocian a mayor recurrencia y menor supervivencia global.

Históricamente, los pacientes se sometían a una amputación, pero en los últimos años los procedimientos conservadores se han convertido en el tratamiento estándar, gracias a los avances en la quimioterapia y las técnicas de imagen, que han permitido preservar el miembro afectado aún en casos de fracturas. En la actualidad, las técnicas de preservación ofrecen tasas de control y supervivencia equivalentes a la amputación.

En general, más del 80 % de los pacientes con osteosarcoma en las extremidades pueden tratarse mediante un procedimiento para preservar el miembro afectado y no necesitan amputación. Los procedimientos para preservar el miembro se planifican solo cuando la estadificación preoperatoria indica que es posible lograr márgenes quirúrgicos amplios. Enneking clasifica 4 tipos de resección quirúrgica en función de los márgenes de seguridad:

- Intralesional o subtotal: El margen de resección atraviesa el tumor y pueden localizarse restos tumorales macroscópicos en los márgenes.
- Marginal: El margen de resección está fuera del tumor, pero se realiza a través de la pseudocápsula o zona reactiva, donde pueden encontrarse implantes microscópicos residuales.
- Amplia: Los márgenes están fuera de la zona reactiva, con una distancia amplia entre el límite tumoral y el margen quirúrgico.
- Radical: Los márgenes quirúrgicos superan los límites compartimentales de la región que contiene el tumor. En el caso de los tumores óseos supone la resección ósea completa.

Después de completar la quimioterapia de inducción se realiza la resección definitiva de todos los sitios de la enfermedad. La quimioterapia posquirúrgica debe iniciar preferentemente dentro de las 2 semanas posteriores a la cirugía. La biopsia de un osteosarcoma puede practicarse de varias formas:

- Biopsia quirúrgica abierta.
- Biopsia con *trucut*.

Márgenes quirúrgicos:

- Márgenes mínimos del hueso: Por lo menos 1 cm (se recomienda de 2 cm a 5 cm).
- Márgenes mínimos de partes blandas: Para la grasa o el músculo 5 mm. En senos faciales un margen de 2 mm.

Criterios de cirugía conservadora:

- Lesiones intracompartimentales o con mínima infiltración hacia las partes blandas.
- Sin invasión de la cápsula de la articulación cercana.
- Sin compromiso del paquete vasculonervioso.
- Hueso accesible sin fractura patológica.

En la actualidad, algunos de estos criterios constituyen contraindicaciones relativas para practicar el tratamiento conservador.

Quimioterapia

Casi todos los pacientes reciben quimioterapia preoperatoria intravenosa como tratamiento inicial. Sin embargo, no existe un esquema estándar específico. Los protocolos actuales incluyen combinaciones de los siguientes fármacos: metotrexato (dosis alta), doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, etopósido y carboplatino. En tratamientos recientes, el grado de necrosis tumoral se ha utilizado para determinar la quimioterapia posoperatoria:

- Si la necrosis tumoral excede el 90 % se sigue el régimen de quimioterapia preoperatoria.
- Si la necrosis tumoral es menor del 90 %, algunos grupos han incorporado medicamentos que no han sido empleados anteriormente en el tratamiento preoperatorio. Este abordaje se fundamenta en los primeros informes del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) que indican que, si se agrega cisplatino en la etapa posoperatoria, puede mejorar el resultado, aunque la diferencia no es significativa si no lo incorporan.

Otros ensayos posteriores no han logrado aumentar la supervivencia sin complicaciones cuando los medicamentos no incluidos en el régimen preoperatorio se agregan a la terapia posoperatoria. En el protocolo EURAMOS, los pacientes con menos de 90 % de necrosis se dividieron en 2 grupos al azar: un grupo para continuar con la misma quimioterapia y otro para recibir la misma quimioterapia con la adición de dosis altas de ifosfamida y etopósido.

Luego de un seguimiento de más de 61 meses, no hubo diferencias de la SSC entre los 2 grupos. En la actualidad, se ha demostrado que los regímenes que contienen 3 fármacos quimioterapéuticos activos son superiores a los regímenes que contienen 2 fármacos activos.

Radioterapia

Si la resección quirúrgica completa no es factible o si los márgenes quirúrgicos son inadecuados es posible que la radioterapia mejore la tasa de control local. El tratamiento con radiaciones se considera en pacientes con osteosarcoma de la cabeza y el cuello que tienen márgenes de resección positivos o inciertos. La radioterapia para metástasis pulmonar se realiza con metastasectomía, seguida de quimioterapia radiosensibilizadora con carboplatino durante la radioterapia.

Radiaciones ionizantes: teleterapia (cobalto 60 o acelerador lineal). En el pulmón afectado se incluye la base. Si la diseminación metastásica se asienta en el pulmón izquierdo, debe protegerse el área cardíaca con bloqueadores de plomo. Dosis total: 18 Gy, dosis diaria de 1,8-2,0 Gy. Puede incrementarse focalmente la dosis total sobre la enfermedad metastásica residual hasta alcanzar los 40 Gy.

Osteosarcoma de la cabeza y el cuello

El osteosarcoma de la cabeza y el cuello se presenta con más frecuencia en la población de edad avanzada. En la infancia, generalmente son de bajo grado o intermedio. Presentan mayor riesgo de recidiva local y menor riesgo de metástasis a distancia si se compara con los tumores de las extremidades. La cirugía como único tratamiento los puede curar. Todos los estudios enfatizan la necesidad de realizar la resección quirúrgica completa. Los sitios primarios en la mandíbula y el maxilar tienen mejor pronóstico que otros sitios primarios en la cabeza y el cuello. Cuando los márgenes quirúrgicos son positivos y se complementan con radioterapia adyuvante, la tendencia hacia la mejoría y la supervivencia es frecuente. La quimioterapia se aconseja para pacientes más jóvenes con osteosarcomas de alto grado. Las opciones de tratamiento para el osteosarcoma localizado son las siguientes:

- Extirpación quirúrgica del tumor primario.
- Quimioterapia antes o después de la resección.
- Intervención quirúrgica definitiva del tumor primario.
- Radioterapia, si no es posible realizar una cirugía o si los márgenes quirúrgicos no son adecuados.

Osteosarcoma con enfermedad metastásica

Aproximadamente del 20 a 25 % de los pacientes con osteosarcoma presentan enfermedad metastásica clínicamente detectable. Los pacientes con metástasis limitadas a los pulmones tienen mejor desenlace que los pacientes con

metástasis en otros sitios. Los esquemas de quimioterapia utilizados incluyen metotrexato en dosis altas, doxorubicina, cisplatino, ifosfamida en dosis altas, etopósido y, en algunos informes, carboplatino o ciclofosfamida. La ifosfamida en dosis altas combinada con etopósido produce respuesta completa (10 %) o parcial (49 %) en pacientes con osteosarcoma metastásico recién diagnosticado, sin embargo, el uso de estos fármacos depende del criterio médico.

Metástasis óseas y de pulmón

Otro sitio común de metástasis es en otro hueso distante del tumor primario. En estos casos, la supervivencia sin complicaciones y la supervivencia general es del 10 % aproximadamente. El osteosarcoma multifocal se caracteriza por lesiones metafisarias simétricas y resulta difícil determinar cuál es la lesión primaria. Tienen un pronóstico desfavorable cuando se manifiesta en el momento del diagnóstico y no existen reportes de pacientes con osteosarcoma multifocal sincrónico que se hayan curado. Sin embargo, la quimioterapia sistémica y la resección quirúrgica dinámica pueden lograr una prolongación significativa de la vida.

La primera opción de tratamiento es la quimioterapia preoperatoria seguida de ablación quirúrgica del tumor primario con resección de toda la enfermedad metastásica manifiesta (por lo general en los pulmones) y luego completar con la quimioterapia combinada posoperatoria. Puede emplearse un esquema alternativo que comienza con la cirugía del tumor primario, luego la quimioterapia y después la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica. Este abordaje alternativo puede ser apropiado en aquellos pacientes con dolor persistente, fractura natural o infecciones no controladas del tumor, o cuando el tratamiento sistémico antitumoral constituye un riesgo de septicemia.

Aproximadamente el 50 % de las recaídas se presentan durante los 18 meses posteriores al tratamiento y solo el 5 % sobrepasa los 5 años. Los pacientes con respuesta histológica satisfactoria después de la quimioterapia preoperatoria inicial presentan mejor supervivencia general (luego de la recidiva), que aquellos con pobres respuestas a la quimioterapia neoadyuvante. La opción de tratamiento del osteosarcoma óseo metastásico en el momento del diagnóstico es la quimioterapia:

La opción de tratamiento para las metástasis pulmonares es la quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía para extirpar el tumor residual. Las opciones de tratamiento para las metástasis óseas u óseas con metástasis pulmonares son:

- Quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía para extirpar el tumor primario y toda la enfermedad metastásica seguida de quimioterapia combinada posoperatoria.

- Cirugía para extirpar el tumor primario seguida de quimioterapia y resección de la enfermedad metastásica (por lo general, en los pulmones).

Osteosarcoma recidivante

Alrededor del 50 % de las recaídas se presentan durante los 18 meses después de finalizar el tratamiento. Los factores pronósticos para el osteosarcoma recidivante son los siguientes:

- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico: Los casos que evolucionaron antes de los 2 años del diagnóstico tuvieron un pronóstico más precario.
- Edad en el momento del diagnóstico inicial: A mayor edad en el momento de la inscripción inicial en el estudio, el pronóstico es más precario.
- Enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico: La presencia de enfermedad metastásica en el cuadro clínico inicial se relaciona con un pronóstico más precario.
- Respuesta tumoral a la quimioterapia preoperatoria: La respuesta histológica favorable a la quimioterapia preoperatoria ofrece mejor supervivencia general.
- Resecabilidad quirúrgica: Los pacientes con osteosarcoma recidivante deben evaluarse para determinar la posibilidad quirúrgica, ya que en ocasiones la cura se logra con la resección quirúrgica radical, unida o no a la quimioterapia.

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía (para extirpar todos los sitios de enfermedad metastásica).
- Quimioterapia.
- Terapia dirigida.
- Radioterapia.

Bibliografía

- Bacci, G., Mercuri, M., Longhi, A. *et al.* (2005). Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer* 41 (14): 2079-2085.
- Bacci, G., Longhi, A., Forni, C. *et al.* (2007). Neoadjuvant Chemotherapy for Radioinduced Osteosarcoma of the Extremity: The Rizzoli Experience in 20 Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 (2), pp. 505-511.

- Bess Constantén, S., Alonso Aloma, I., Sanchez Sordo, E., López Nistal, L. M. *et al.* (2020). Direccion de registros médicos y estadísticas de salud. *Anuario estadístico de salud*. Ministerio de salud pública. ISSN: versión electronica1561-4433.101-2.
- Bielack, S. S., Smeland, S., Whelan, J. S. *et al.* (2015). Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b versus MAP Alone in Patients with Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 33 (20), pp. 2279-2287.
- Chajowicz, F., Sissons, H. A., Sobin, L. H. (1995). The World Health Organization's Histologic Classification of Bone Tumors. A Commentary on the Second Edition. *Cancer* 75 (5): 1208-1214.
- Chung, L. H., Wu, P. K., Chen, C. F. *et al.* (2016). Pathological fractures in predicting clinical outcomes for patients with osteosarcoma. *BMC Musculoskelet Disord* 17 (1): 503.
- Davis, J. C., Daw, N. C., Navid, F. *et al.* (2018). 18F-FDG Uptake During Early Adjuvant Chemotherapy Predicts Histologic Response in Pediatric and Young Adult Patients with Osteosarcoma. *J Nucl Med* 59 (1): 25-30.
- Ferrari, S., Meazza, C., Palmerini, E., *et al.* (2014). An Italian Sarcoma Group study (ISG/OS-Oss). Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. *Tumori* 100 (6): 612-619.
- Fuchs, N., Bielack, S. S., Epler, D. *et al.* (1988). Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multi-drug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 9 (8): 893-899.
- Grignani, G., Palmerini, E., Ferraresi, V. (2015). A non-randomised phase 2 clinical trial. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment. *Lancet Oncol* 16 (1): 98-107.
- Harris, M. B., Gieser, P., Goorin, A. M. *et al.* (1998). A Pediatric Oncology Group Study. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis. *J Clin Oncol* 16 (11): 3641-3648.
- Heaton, T. E., Hammond, W. J., Farber, B. A. *et al.* (2017). A single-center review. A 20-year retrospective analysis of CT-based pre-operative identification of pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 52 (1): 115-119.
- Janeway, K. A., Barkauskas, D. A., Krailo, M. D. *et al.* (2012). A report from the Children's Oncology Group Cancer. Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma. *Cancer* 118 (18): 4597-4605.
- Kager, L., Zoubek, A., Kastner, U. *et al.* (2006). Skip Metastases in Osteosarcoma: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 24 (10), pp. 1535-1541.

- Lee, J. A., Jeon, D. G., Cho, W. H. *et al.* (2016). Higher Gemcitabine Dose Was Associated With Better Outcome of Osteosarcoma Patients Receiving Gemcitabine-Docetaxel Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 63 (9): 1552-1556.
- Marina, N. M., Smeland, S., Bielack, S. S. *et al.* (2016). An open-label, international, randomised controlled trial. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1). *Lancet Oncol* 17 (10): 1396-1408.
- Martin-Broto, J., Redondo, A., Valverde, C. (2017). A multicenter, single-arm phase II trial. Gemcitabine plus sirolimus for relapsed and progressing osteosarcoma patients after standard chemotherapy of Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Oncol* 28 (12): 2994-2999.
- Schajowicz, F., Sissons, H. A., Sobin, L. H. (1995). The World Health Organization's Histologic Classification of Bone Tumors. A Commentary on the Second Edition. *Cancer* 75 (5), pp. 1208-1214.
- Schwartz, C. L., Wexler, L. H., Krailo, M. D. *et al.* (2016). A Report From the Children's Oncology Group. Intensified Chemotherapy With Dexrazoxane Cardioprotection in Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 63 (1): 54-61.
- Venkatramani, R., Murray, J., Helman, L., *et al.* (2016). Risk-Based Therapy for Localized Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 63 (3): 412-417.

Anexos

Anexo 1. Resumen de las opciones de tratamiento del osteosarcoma

Tipo de osteosarcoma	Tratamiento
Osteosarcoma localizado	Extirpación quirúrgica del tumor primario Quimioterapia Radioterapia, si no es posible realizar una cirugía o si los márgenes quirúrgicos no son adecuados
Osteosarcoma con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico	Quimioterapia
Metástasis solo en el pulmón	Quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía para extirpar el tumor residual

Anexo 1. (cont.)

Metástasis óseas solas o metástasis óseas y pulmonares	Quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía para extirpar el tumor primario y toda la enfermedad metastásica (por lo general en los pulmones) seguida de quimioterapia combinada posoperatoria. Cirugía para extirpar el tumor primario seguida de quimioterapia y luego resección de la enfermedad metastásica (por lo general en los pulmones)
Osteosarcoma recidivante	Cirugía para extirpar todos los sitios de enfermedad metastásica Quimioterapia
Recidiva pulmonar sola	Cirugía para extirpar el tumor
Recidiva con metástasis ósea	Cirugía para extirpar el tumor
Segunda recidiva del osteosarcoma	Cirugía para extirpar el tumor

Anexo 2. Esquemas de tratamiento para el osteosarcoma

Esquema de tratamiento del Grupo cooperativo de estudio del osteosarcoma
(86 pacientes de alto riesgo)

Semana	1	3	4	5	8	10	11	13	14	15	18	19	20	22	23
	A	*M	*M	I+P	I+P	*S	A	*M	*M	I+P	*M	*M	A	*M	*M
Semana	24	27	28	29	31	32	33	36	37	38					
	I+P	*M	*M	A	*M	*M	I+P	*M	*M	A					

Leyenda:

C: cirugía.

A: doxorubicina: 45 mg x m² intravenoso los días 1 y 2.

M: metotrexato en Cuba: 3 g x m² con rescate ácido folínico. (Ácido folínico 15 mg x m²)

I + P: ifosfamida 3 g x m² intravenoso los días 1 y 2 con uroprotección con MESNA: 3 g x m² por día.

Cisplatino: 120 mg x m² intravenoso el día 3.

Intergrupo Europeo de Osteosarcoma

Nomenclatura	Fármaco	Dosis	Días	Vía
D	Doxorrubicina	25 mg/m ²	1-3	i.v.
P	Cisplatino	100 mg/m ²	1	i.v.

Cada 3 semanas por 6 ciclos

Anexo 3. Quimioterapia de rescate**Ifosfamida + itopósido**

Medicamento	Dosis	Días	Vía de administración
ifosfamida	3 g x m ²	1-4	intravenoso
etopósido	75 mg x m ²	1-4	intravenoso

Cada 3-4 semanas por 2 ciclos y evaluar

Ciclofosfamida + etopósido

Medicamento	Dosis	Días	Vía de administración
ciclofosfamida	4 g x m ²	1	intravenoso
etopósido	100 mg x m ²	2-4	intravenoso

Cada 3 semanas por 2 ciclos y evaluar

Anexo 4. Diagnóstico diferencial clínico y anatómopatológico de los tumores óseos malignos

Parámetros	Osteosarcoma	Condrosarcoma	Tumor células malignas gigantes. Osteoclastoma	Fibrohistiocitoma maligno	Fibrosarcoma	Sarcoma de Ewing/PNET
Localización	Metáfisis	Metáfisis. Células claras epífisis	Epífisis	Diáfisis	La más frecuente es la metáfisis. Unión diafiso- metafisaria	Diáfisis
Huesos más afectados	Esqueleto axial. Proximidades de la rodilla	Esqueleto central (pelvis, hombro, costilla)	Fémur proximal y distal. Tibia proximal y radiodistal	Huesos largos y planos de pelvis	Huesos largos y planos de pelvis	Fémur, húmero, tibia, peroné, CV, escápula, costilla
Edad	2.ª década (10-19 años). Más frecuente en pacientes de 15 años y más	4.ª década	3.ª y 4.ª década	Edad media y avanzada. Cualquier edad	Edad media y avanzada. Cualquier edad	2.ª década (10-15 años)
Sexo/raza	Masculino Negra	Masculino Negra	Femenino	Masculino	Ambos sexos	Masculino Blanca
Anatomía patológica	Masa grande que destruye el cortical e infiltra tejidos blandos. Puede extenderse a la cavidad medular. Microformación de osteoide en forma de encaje.	Tumor viscoso, gelatinoso producto de cartilago, no constituye tejido óseo. El cartilago maligno infiltra el espacio medular.	Células mononucleadas ovaladas uniformes, membrana celular mal definida. En el fondo, presencia de células gigantes (osteoclastos), componente proliferativo del tumor	Fibroblastofusiforme con células gigantes multinucleadas ovoides y abigarradas (histiocitosis)	Fibroblastos malignos dispuestos en patrón de espina de pescado. No es frecuente en células gigantes	

Parámetros	Osteosarcoma	Condrosarcoma	Tumor células malignas gigantes. Osteoclastoma	Fibrohistiocitoma maligno	Fibrosarcoma	Sarcoma de Ewing/PNET
Cuadro clínico	Dolor, impotencia funcional, edema. Es posible la no existencia de masa tumoral. Los síntomas duran hasta 3 meses	Masa dolorosa con crecimiento expansivo	Dolor, fractura patológica	Masa grande dolorosa. Fractura patológica	Masa grande dolorosa. Fractura patológica	Dolor, fiebre, pérdida de peso, impotencia funcional
Radiografías	Imagen mixta mayormente blástica- Triángulo de Codman Osificación en PB con imágenes en rayo de sol (clásico)	Crecimiento nodular: imagen festoneada del endostio Tendencia a invasión de la PB formadora de hueso Matrix calcinada	Tumor grande puramente lítico y excéntrico que erosiona la placa ósea subcondral y destruye la cortical. Produce masa abultada de PB delimitada por una cápsula	Lesiones infiltrantes y líticas que se extienden a PB pero que pueden ser complejas	Lesiones infiltrantes y líticas que se extienden a PB pero que pueden ser complejas	Lesión osteolítica muy agresiva, márgenes mal definidos, patrón apolillado. Reacción perióstica discontinua como piel de cebolla agresiva, masa en PB sin calcificaciones

Familia de tumores Ewing

Epidemiología

La actual familia de tumores de Ewing está formada por diferentes tipos, aunque el estudio anatomopatológico tradicional establece discrepancias importantes entre el sarcoma de Ewing clásico (tumor de células redondas, pequeñas e hipercromáticas con mínima diferenciación) y los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETp) (tumor de células redondas, pequeñas e hipercromáticas con evidencias de diferenciación neural) en relación con la existencia de la misma translocación cromosómica (11;22) en más del 90 % de los pacientes.

La presencia de la proteína de fusión novel EWS-FLI1 en ambos grupos tumorales, la positividad de los marcadores celulares neurales y la presencia del marcador de superficie MIC2 confirman que todos forman parte de una misma familia tumoral derivada de una célula madre primordial de tipo neural. Son más frecuentes en la raza blanca y en el sexo masculino. La media de edad es de 15 años, más del 50 % son adolescentes y afecta con más frecuencia entre los 10 a 19 años de edad.

Tumores de la familia del sarcoma de Ewing

Los tumores que pertenecen a la familia del sarcoma de Ewing son:

- Sarcoma de Ewing óseo.
- Sarcoma de Ewing extraóseo.
- Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).
- Tumor de Askin (o sarcoma de Ewing de la pared torácica).
- Sarcoma de Ewing atípico.

Sitios primarios de enfermedad ósea

Los sitios primarios más frecuentes relacionados con esta enfermedad ósea son siguientes:

- Extremidades inferiores (41 %).
- Pelvis (26 %).
- Pared torácica (16 %).
- Extremidades superiores (9 %).
- Columna (6 %).
- Cráneo (2 %).

Cuadro clínico

El cuadro clínico de esta familia de sarcomas se evidencia de la siguiente forma:

- El dolor es el síntoma principal. Entre el 75 % al 90 % de los pacientes acuden a consulta médica por este síntoma.
- Tumor o presencia de zona de aparente inflamación. Aparece en el 60 % al 75 % de los casos con mayor evidencia en las extremidades, especialmente las distales y los sitios primarios de la pared torácica (tumor de Askin).
- Fiebre moderada o no que puede persistir en el 25 % de los enfermos e indica la coexistencia de una lesión voluminosa con enfermedad diseminada o el inicio de una recidiva tumoral.
- A nivel del tumor primario es muy frecuente la necrosis tisular y los focos de hemorragia que inducen el desarrollo de edema e inflamación de los tejidos blandos peritumorales. En un 15 % de los casos pueden observarse fracturas patológicas.

Sitios primarios extraóseos más comunes

Los sitios en zonas externas más comunes donde pueden localizarse estos sarcomas son:

- Tronco (32 %).
- Extremidades (26 %).
- Cabeza y cuello (18 %).
- Retroperineo (16 %).
- Otros sitios (9 %).

Alrededor del 25 % de los pacientes exhiben enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y los sitios más afectados, por orden de frecuencia, son:

- Pulmón.
- Huesos.

- Sistema nervioso central.
- Ganglios linfáticos regionales.
- Médula ósea.
- Otros.

Diagnóstico

Las fases del interrogatorio al paciente son:

- Interrogatorio: Es vital precisar los síntomas que presenta el paciente, como dolor local, calor, aumento de volumen, impotencia funcional. Evaluar el estado general y los antecedentes personales y familiares de enfermedades crónicas asociadas.
- Examen físico: Es necesario determinar la localización exacta y el tamaño del tumor; describir las medidas tridimensionales según un punto de referencia anatómico; precisar la circunferencia de la región afectada y si está ubicada en miembros, compararla siempre con el lado contralateral; evaluar el estado de la piel que cubre el tumor (coloración, ectasia venosa, edema y otros signos inflamatorios). Es importante establecer el estado general del enfermo según lo establecido por la OMS. Se recomienda explorar signos de la enfermedad ocasionados por diseminación como disnea, derrame pleural, entre otros.

Estudios complementarios

Los exámenes complementarios que pueden realizarse son:

- Imágenes por resonancia magnética (RM).
- Tomografía computarizada (TC).
- Tomografía por emisión de positrones (TEP).
- Gammagrafía ósea.
- Aspiración de médula ósea y biopsia.
- Radiografía.
- Ecocardiograma ante cada dosis de antraciclina.
- Ultrasonidos.
- Recuento sanguíneo completo: hemograma con diferencial, conteo de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos, coagulograma completo, glicemia, ionograma, calcio, fósforo, magnesio sérico, urea, creatinina, uratos, filtrado

glomerular, enzimas hepáticas (TGO, TGP, GGT), fosfatasa alcalina, electroforesis de proteínas, proteínas totales y fraccionadas, cituria, heces fecales y antígeno de superficie para la hepatitis B y C y lactatodeshidrogenasa (LDH).

Estudio anatomopatológico

Los estudios anatomopatológicos que se orientan son:

- Biopsia del tumor para establecer la confirmación histológica.
- Tinciones especiales de inmunohistoquímica para la clasificación exacta del tumor.

Factores pronósticos previos al tratamiento

Los factores pronósticos que se analizan antes de aplicar el tratamiento son:

- Sitio del tumor: El pronóstico es bueno cuando la afectación se localiza en las extremidades distales; intermedio cuando es en las proximales, seguido de los sitios centrales o pélvicos y desfavorable en el caso de tumores del sacro.
- Tumores primarios extraóseos vs. óseos: los pacientes con tumores primarios extraóseos generalmente presentan el tumor primario axial, son de tamaño menor que los tumores primarios óseos y su pronóstico es más favorable y estadísticamente significativo.
- Tamaño o volumen del tumor: Para definir los tumores más grandes se usa un límite de volumen de 100 a 200 mL, o una sola dimensión mayor de 8 cm. Los tumores mayores generalmente se presentan en sitios desfavorables.
- Edad: Los lactantes y pacientes más jóvenes tienen mejor pronóstico que los de 15 años y más.
- Sexo: Las niñas con sarcoma de Ewing tienen mejor pronóstico que los niños.
- Lactatodeshidrogenasa sérica (LDH): Un aumento en la concentración de LDH antes del tratamiento se relaciona con un pronóstico inferior, con tumores primarios grandes y enfermedad metastásica.
- Metástasis: La presencia o ausencia de enfermedad metastásica es el factor más importante para predecir un desenlace. Los pacientes con diseminación confinada solamente al pulmón tienen mejor pronóstico que los que presentan siembras extrapulmonares. Los que presentan solo propagación

al hueso tienen mejor desenlace que los que desarrollan afectaciones óseas y pulmonares. El compromiso de los ganglios linfáticos regionales se relaciona con un desenlace general inferior.

- Fractura patológica: No es un factor pronóstico adverso. Sin complicaciones para la supervivencia.
- Características citogenéticas estándar: Un cariotipo complejo, definido como la presencia de 5 o más anomalías cromosómicas independientes en el momento del diagnóstico, pueden tener un significado pronóstico adverso.
- Transcritos de fusión detectables en médula morfológicamente normal: La detección de transcritos de fusión en la médula en un solo estudio se relaciona con un aumento de riesgo de recaída, aunque no modifica el pronóstico.
- Otros factores biológicos: La sobreexpresión de la proteína p53, la expresión de Ki67 y la pérdida de 16q pueden ser factores pronósticos adversos.
- Tiempo transcurrido hasta la recidiva: Este es el factor pronóstico más importante. Los pacientes cuyo sarcoma de Ewing recidiva a partir de los 2 años después del diagnóstico inicial tienen una supervivencia de 5 a 30 años.
- Recidiva local y a distancia: Los pacientes que presentan tanto recidivas locales como a distancia presentan desenlaces más precarios.

Factores de reacción al tratamiento inicial

El tratamiento inicial se valora según los siguientes factores de reacción:

- Tumores viables mínimos o sin residuo tumoral sometidos a quimioterapia prequirúrgica tienen una supervivencia sin complicaciones significativamente mejor que los pacientes con mayores cantidades de tumor viable.
- Disminución en la captación mediante tomografía por emisión de positrones. Después de la aplicación de la quimioterapia se aprecia una buena reacción histológica y mejor desenlace.
- Respuesta precaria a la quimioterapia antes de la cirugía. Representa un aumento de riesgo de recidiva local.

Características genómicas del sarcoma de Ewing

La característica clave para diagnosticar el sarcoma de Ewing es la detección de una translocación que compromete el gen *EWSR1* en el cromosoma 22 banda q12 y cualquier otro con cantidad de cromosomas recíprocos (Tabla 2).

Tabla 2. Fusiones y translocaciones de EWS en el sarcoma de Ewing

Fusión con un oncogén recíproco similar	Translocación	Comentario
<i>EWSR1-FLI1</i>	t (11;22) (q24; q12)	Más común ~85 a 90 % de los casos
<i>EWSR1-ERG</i>	t (21;22) (q22; q12)	Más común en 2.º término; ~10 % de los casos
<i>EWSR1-ETV1</i>	t (7;22) (p22; q12)	Poco frecuente
<i>EWSR1-ETV4</i>	t (17;22) (q12; q12)	Poco frecuente
<i>EWSR1-FEV</i>	t (2;22) (q35; q12)	Poco frecuente
<i>EWSR1-NFATc2a</i>	t (20;22) (q13; q12)	Poco frecuente
<i>EWSR1-POU5F1a</i>	t (6;22) (p21; q12)	-
<i>EWSR1-SMARCA5a</i>	t (4;22) (q31; q12)	Poco frecuente
<i>EWSR1-ZSGa</i>	t (6;22) (p21; q12)	-
<i>EWSR1-SP3a</i>	t (2;22) (q31; q12)	Poco frecuente

Anatomía patológica

Estos tumores se originan de las células colinérgicas parasimpáticas postganglionares. Su microscopia óptica demuestra que es el típico tumor de células pequeñas, uniformes, ligeramente más grandes que los linfocitos, con apariencia primitiva y escaso citoplasma hipercromático que contiene glucógeno citoplasmático. El núcleo tiene configuración oval, nucléolo con la cromatina finamente distribuida. La presencia de rosetas de Homer Wright (donde las células tumorales se disponen en círculos alrededor del espacio fibrilar) es indicativo de la diferenciación neural más frecuente en los tumores neuroectodérmico primitivo/neuroepitelioma periférico (PNET). La necrosis puede ser importante y existen pocas figuras mitóticas respecto a la celularidad del tumor.

Características macroscópicas

Las formas clásicas tienen signos de agresividad, son muy destructivas e inducen rápidamente a lesiones en el órgano primario de asiento. La lesión intramedular supera la imagen radiológica, produce insuflación de la cortical ósea con diseminación importante a las partes blandas.

Inmunohistoquímica

Los marcadores que definen la inmunohistoquímica de estos tumores son:

- El producto del gen MIC 2, CD-99 es una proteína de membrana no exclusiva del sarcoma de Ewing. Su carácter positivo se determina mediante una inmunohistoquímica que se encuentra en varios tumores, como el sarcoma sinovial, el linfoma no Hodgkin y los tumores del estroma gastrointestinal.
- Vimentina.
- NSE (enolasa neuroespecífica).
- Sinaptofisina.
- Citoqueratina.
- S-100.
- β 2 microglobulina.

El sarcoma de Ewing se define como localizado cuando a través del examen clínico y los estudios de imagenología no se demuestra la lesión más allá del sitio primario, o no existe compromiso de algún ganglio linfático regional. Puede presentar extensión continua en el tejido blando adyacente.

Estadamiento

En la actualidad, no existe un sistema de estadificación estándar para el sarcoma de Ewing. Este tipo de tumor se clasifica según los resultados de los estudios y procedimientos en:

- Localizados: cuando no se constata diseminación más allá del sitio primario o no existe compromiso de ganglios linfáticos regionales mediante técnicas clínicas y de imagenología.
- Metastásicos: cuando no existen las condiciones descritas anteriormente puede presentarse una extensión continua en el tejido blando adyacente. Si existe duda sobre el compromiso de los ganglios linfáticos regionales, se indica una confirmación patológica o metastásica.

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing localizado

Las opciones de tratamiento más usuales para este tipo de sarcoma de Ewing son:

- Quimioterapia: La mayoría de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada en el momento del diagnóstico presentan enfermedad metastásica oculta, por lo que se indica quimioterapia multifarmacológica y

control local de la enfermedad con cirugía o radioterapia. Los antitumorales utilizados para el tratamiento de todos los pacientes son la vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida (VDC), alternadas con ifosfamida y etopósido (IE) o VDC/IE. (Véase el anexo No. 5).

- Medidas de control local: Pueden lograrse mediante cirugía o radioterapia. La decisión de una modalidad u otra depende de las siguientes consideraciones:
 - Posibilidad de resección completa o funcional (si fuera posible) con márgenes adecuados.
 - Posibilidad de complicaciones y de segundas neoplasias después de la radioterapia.
- Cirugía: suele ser el enfoque preferido si la lesión es resecable. Ventajas de la cirugía:
 - La cirugía se asocia a menor morbilidad que la radioterapia, pues la radiación retrasa el crecimiento óseo.
 - La radioterapia puede provocar un aumento de riesgo de neoplasias subsiguientes y la cirugía no.
 - Con el tratamiento quirúrgico, es posible evaluar la cantidad de tumor viable del espécimen resecado y relacionar el porcentaje de supervivencia sin complicaciones.
- Radioterapia: suele emplearse en los siguientes casos:
 - Pacientes que no tienen la opción de una cirugía que preserve la funcionalidad.
 - Pacientes cuyos tumores se resecaron, pero los márgenes son inadecuados.
 - La dosis de radiación se ajusta según el grado de enfermedad residual después del procedimiento quirúrgico inicial. Cuando no se realiza una resección quirúrgica, por lo general se administra la radioterapia en dosis fraccionadas, a razón de 55,8 Gy dirigidos al volumen tumoral previo a la quimioterapia.
 - En pacientes con enfermedad residual después de un intento de resecado quirúrgico se recomienda tratar con radiaciones (45 Gy) dirigidas al sitio original de la enfermedad, más un refuerzo de 10,8 Gy para los que presenten enfermedad residual macroscópica, y 5,4 Gy para los enfermos con enfermedad residual microscópica. No se recomienda radioterapia para aquellos que no muestran pruebas de enfermedad residual microscópica después de una resección quirúrgica.
- Otros tratamientos: dosis altas de quimioterapia con apoyo de células madre.

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing metastásico

Las opciones de tratamiento más usuales para este tipo de sarcoma de Ewing son:

- Quimioterapia: El tratamiento estándar para los pacientes con sarcoma de Ewing metastásico es el que alterna la vincristina, la doxorrubicina, la ciclofosfamida y la ifosfamida/etopósido, combinadas con medidas de control local aplicadas tanto al sitio primario como al metastásico. Con frecuencia produce reacciones parciales o completas. Sin embargo, la tasa general de curación es del 20 % (Véase el esquema de quimioterapia en el Anexo No. 6).
- Cirugía: Es el método preferido si la lesión es resecable.
- Radioterapia: La radiación depende del sitio de la enfermedad metastásica:
 - Hueso y tejido blando: Radioterapia corporal estereotática para sitios metastásicos en huesos y tejidos blandos. La dosis total curativa o definitiva es de 40 Gy en 5 fracciones.
 - Pulmón: Cuando existe metástasis pulmonar debe considerarse la radiación dirigida a todo el pulmón, incluso cuando se obtiene una resolución completa manifiesta del proceso después de la quimioterapia. La dosis de radiación se modula de acuerdo al tamaño del pulmón irradiado y al funcionamiento respiratorio. Por lo general, se indican dosis de 12 Gy a 15 Gy cuando se atiende los pulmones completos.
- Otros tratamientos: Dosis altas de quimioterapia con apoyo de células madre.

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing recidivante

La selección del tratamiento para pacientes con enfermedad recidivante depende de varios factores:

- Sitio de recidiva.
- Tratamiento previo.
- Consideraciones individuales del paciente.

No existe un tratamiento estándar de 2.ª línea para el sarcoma de Ewing recidivante o resistente. Sin embargo, se recomienda:

- Quimioterapia: Las combinaciones de medicamentos antineoplásicos como ciclofosfamida y topotecán, o irinotecán y temozolomida con vincristina o sin ella, son recomendables para este tipo de tumor (Véase el anexo No. 6).
- Radioterapia: Dirigida a las lesiones óseas puede proporcionar paliación, aunque la resección radical puede mejorar la evolución. Debe preverse la

irradiación de todo el pulmón en los pacientes con metástasis pulmonar que no recibieron radioterapia dirigida a este órgano. La enfermedad residual en esta localización puede extirparse mediante cirugía.

- Quimioterapia de dosis altas con apoyo de células madre: Aunque se han hecho intentos radicales para el control de esta enfermedad, incluso regímenes mielosupresores, en la actualidad no se dispone de evidencias que permitan concluir que la terapia mielosupresora es superior a la quimioterapia estándar.
- Otras terapias como los anticuerpos monoclonales (no disponibles en nuestro medio actualmente).

Opciones de tratamiento del sarcoma de Ewing extraóseo

Desde el punto de vista biológico, este sarcoma es similar al que se origina en el hueso. En épocas pasadas, la mayoría de los niños y adultos jóvenes con este padecimiento se trataban según los esquemas diseñados para el rhabdomyosarcoma. Sin embargo, debido a que varios no incluyen la antraciclina, que es un componente importante en la terapia de este tipo de tumor, en la actualidad se tratan con iguales protocolos tanto el sarcoma de Ewing óseo como extraóseo.

Bibliografía

- Ahmed, S. K., Randall, R. L., DuBois, S. G. *et al.* (2017). A Report From the Children's Oncology Group. Identification of Patients With Localized Ewing Sarcoma at Higher Risk for Local Failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99 (5): 1286-1294.
- Anuario estadístico de salud (2020). Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. MINSAP. ISSN: 1561-4433.101-2 [versión electrónica]
- Antonescu, C. R., Owosho, A. A., Zhang, L. *et al.* (2017). A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. Sarcomas With CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity With Aggressive Outcome. *Am J Surg Pathol* 41 (7): 941-949.
- Cash, T., McIlvaine, E., Krailo, M. D. *et al.* (2016). A report from the Children's Oncology Group. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskelatal versus skeletal localized Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 63 (10): 1771-1779.
- D'Angelo, S. P., Mahoney, M. R., Van Tine, B. A. *et al.* (2018) Two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma. *Lancet Oncol* 19 (3): 416-426.
- DuBois, S. G., Krailo, M. D., Gebhardt, M. C. *et al.* (2015). A report from the Children's Oncology Group. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone. *Cancer* 121 (3): 467-475.

- Dose-Intensified Compared with Standard Chemotherapy for Nonmetastatic Ewing Sarcoma Family of Tumors: A Children's Oncology Group Study (2009). *J Clin Oncol* (15), pp. 2536–2541.
- Esiashvili, N. Goodman, M., Marcus, R. B. (2008). Surveillance Epidemiology and End Results data. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 30 (6): 425-430.
- Ferrari, S., Luksch, R., Hall, K. S. *et al.* (2015). Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 62 (6): 994-999.
- Foulon, S., Brennan, B., Gaspar, N. *et al.* (2016). An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? *Eur J Cancer* 61: 128-136.
- Granowetter, L., Womer, R., Devidas, M. *et al.* (2009). A Children's Oncology Group Study. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 27 (15): 2536-2541.
- Kurucu, N., Sari, N., Ilhan, I. E. (2015). A single-center experience and review of the literature. Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 32(1): 50-59. doi:10.3109/08880018.2014.954070
- Loschi, S., Dufour, C., Oberlin, O. *et al.* (2015). Tandem high-dose chemotherapy strategy as first-line treatment of primary disseminated multifocal Ewing sarcomas in children, adolescents and young adults. *Bone Marrow Transplant* 50 (8): 1083-1088.
- Machiela, M. J., Grünewald, T. G. P., Surdez, D. *et al.* (2018). Genome-wide association study identifies multiple new loci associated with Ewing sarcoma susceptibility. *Nat Commun* 9 (1): 3184.
- Magnan, H., Goodbody, C. M., Riedel, E. *et al.* (2015). Ifosfamide dose-intensification for patients with metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 62 (4): 594-597.
- Oberlin, O., Deley, M. C., Bui, B. N. *et al.* (2001) The third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours. *Br J Cancer* 85 (11): 1646-1654.
- Palmerini, E., Jones, R. L., Setola, E. *et al.* (2018). An analysis in 51 adult and pediatric patients. Irinotecan and temozolomide in recurrent Ewing sarcoma. *Oncol* 57(7):958-964. doi: 10.1080/0284186X.2018.1449250
- Scobioala, S., Ranft, A., Wolters, H. *et al.* (2018). Impact of whole lung irradiation on survival outcome in patients with lung relapsed Ewing sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102(3): 584-592. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.032
- Schaefer, I. M., Fletcher, C. D. M. (2018). Recent Advances in the Diagnosis of Soft Tissue tumours. *Pathology* 50 (1): 37-48.
- Suvà, M. L., Riggi, N., Stehle, J. C. *et al.* (2009). Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 69 (5): 1776-1781.

Whelan, J., Le Deley, M. C., Dirksen, U. *et al.* (2018). Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma. *J Clin Oncol*, JCO2018782516

Anexos

Anexo 5. Esquemas de tratamiento recomendados en Cuba para tumores de la familia Ewing PENET

Protocolo de tratamiento de primera línea para el sarcoma de Ewing

Protocolo COG INT-0091

Fármaco	Dosis	Días	Vía de administración
C-ciclofosfamida	1 200 mg/m ²	1	Intravenosa
M-mesna	1 200 mg/m ²	1	Intravenosa
A-adriamicina	75 mg/m ²	1	Intravenosa
V-vincristina	1,5 mg/m ²	1	Intravenosa
I-ifosfamida	1 800 mg/m ²	1 al 5	Intravenosa
M-mesna	1 800 mg/m ²	1 al 5	Intravenosa
E-etopósido	100 mg/m ²	1 al 5	Intravenosa

Esquema de tratamiento para el sarcoma de Ewing*

Protocolo estándar

Semanas

0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
V D C	I E	V C D	I E	V D C	I E	I E	V D C	I E	V D C	I E	V C	I E	V C	I E	V C

Semana 12 control local**Protocolo intensificado****Semanas**

0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
VVV D C	I* E	VVV D C*	I* E	V C D	I* E	I* E	V C D	I* E	V C D	I* E

Dosis total de quimioterapia

	Miligramos por dosis		Dosis total planificada	
Fármacos	Estándar intensificada		Estándar intensificada	
V-vincristina	1,5 mg/m ²	1,5 mg/m ²	13,5 mg/m ²	13,5 mg/m ²
D-doxorrubicina	75 mg/m ²	75 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²
C-ciclofosfamida	1 200 mg/m ²	2 100 mg/m ² x 2*	10,8 g/m ²	12 g/m ²
I-ifosfamida	1 800 mg/m ² x 5	2 400 mg/m ² x 5*	72 g/m ²	72 g/m ²
E-etopóxido	100 mg/m ² x 5	100 mg/m ² x 5	4 g/m ²	5 g/m ²

Control local: cirugía o radioterapia o cirugía más radioterapia para control de los márgenes quirúrgicos

* Las dosis intensificadas no muestran superioridad en los resultados de supervivencia.

Fuente: Tomado de *J Clin Oncol* (2009).

Protocolo de segunda línea para sarcoma de Ewing**Protocolo IESS-I/IESS-II**

Fármaco	Dosis	Días	Vía de administración
Vincristina	1,5 mg/m ² (máximo 2 mg)	1, 8,15,22,29,36	Intravenosa
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	1,8,15,22,29,36	Intravenosa
Adriamicina	60 mg/m ²	36	Intravenosa

fase 1 (semanas de 0-8) + radioterapia

Actinomicina D	0,015 mg/kg	1-5	Intravenosa
Vincristina	1,5 mg/m ² (máximo 2 mg)	15,22,29,36,43	Intravenosa

Ciclofosfamida	500 mg/m ²	15,22,29,36,43	Intravenosa
----------------	-----------------------	----------------	-------------

Adriamicina	60 mg/m ²	43	Intravenosa
-------------	----------------------	----	-------------

fase 2 (semanas de 9-68 cada 3 semanas por 6 ciclos)

Actinomycin D	0,015 mg/kg	1-5,7	Intravenosa
---------------	-------------	-------	-------------

Vincristina	1,5 mg/m ² (máximo 2 mg)	15,22,29,36,43	Intravenosa
-------------	-------------------------------------	----------------	-------------

Ciclofosfamida	500 mg/m ²	15,22,29,36,43	Intravenosa
----------------	-----------------------	----------------	-------------

fase 3 (semanas de 69-98 cada 3 semanas por 3 ciclos)

Vincristina	1,5 mg/m ²	1	Intravenosa
-------------	-----------------------	---	-------------

Ciclofosfamida	1 200 mg/m ²	1	Intravenosa
----------------	-------------------------	---	-------------

Mesna	1 200 mg/m ²	1	Intravenosa
-------	-------------------------	---	-------------

Actinomycin D	1 mg/m ²	1	Intravenosa
---------------	---------------------	---	-------------

Alternar actinomycin D con doxorubicina

Adriamicina IV	30 mg/m ²	1,2	Intravenosa
----------------	----------------------	-----	-------------

Repetir cada 3 semanas

Anexo 6. Quimioterapia de rescate para sarcomas de Ewing

Esquema de rescate para el sarcoma de Ewing

ICE (repetir cada 3 semanas por 6 ciclos)

Fármaco	Dosis	Día	Vía de administración
Ifosfamida	1 800 mg/m ² (con mesna a igual dosis que la ifosfamida)	1-5	Intravenosa
Carboplatino	400 mg/m ²	1,2	Intravenosa
Etopósido	100 mg/m ²	1-5	Intravenosa

Topotecan/ciclofosfamida (repetir cada 3 semanas por 6 ciclos)			
Fármaco	Dosis	Día	Vía de administración
Topotecan	0,75 mg/m ²	1-5	Intravenosa
Ciclofosfamida	250 mg/m ²	1-5	Intravenosa

Irinotecan/temozolamida (repetir cada 3 semanas por 6 ciclos)			
Fármaco	Dosis	Día	Vía de administración
Irinotecan	20 mg/m ²	1-5, 8-12	Intravenosa
Temozolamida	100 mg/m ²	1-5	(Vía oral 1 h antes del irinotecan)





Parte II

TUMORES DE PARTES BLANDAS

Sarcomas de partes blandas no rabdomiosarcomatosos

Los sarcomas de partes blandas ocupan el 7 % de los tumores malignos en la infancia. Se originan en el tejido primitivo mesenquimal y pueden desarrollarse en cualquier localización anatómica. Las células mesenquimales pluripotenciales se comprometen y diferencian las líneas celulares normales, provocando tejidos bien diferenciados como músculo esquelético y liso, grasa, tejido fibroso, hueso y cartílago. La transformación maligna de estas líneas celulares es la que origina las diferentes neoplasias.

En la etapa infantil y adolescencia, estos tumores se clasifican en 2 grandes grupos: rabdomiosarcomatosos y no rabdomiosarcomatosos, con un espectro heterogéneo representado por subgrupos histológicos que son más frecuentes en adultos. No obstante, es importante conocer aspectos propios en la edad pediátrica, ya que el pronóstico por lo general es mejor en niños. Requieren de un enfoque terapéutico diferente y menos agresivo, basado fundamentalmente en la cirugía para evitar una toxicidad innecesaria secundaria a la quimioterapia o la radioterapia.

La incidencia de los diferentes subtipos de sarcomas de partes blandas (SPB) varía considerablemente con la edad. El subgrupo rabdomiosarcoma representa el 60 % de este tipo en menores de 5 años, sin embargo, su frecuencia relativa disminuye sucesivamente en cada grupo etario a partir de esta edad. Llegan a representar solo un 23 %

entre los 15 y 19 años. El patrón opuesto lo ocupan las subcategorías de no rabdomiosarcoma, que parten del 40 % en niños con menor edad y llegan a alcanzar el 77 % en los mayores.

Factores de riesgo

Determinados factores genéticos y los riesgos colaterales crean un vínculo con la formación de esta tipología, fundamentalmente los de tejido blando. Factores genéticos:

- Síndrome de Li-Fraumeni: Los enfermos que están vinculados a cambios hereditarios del gen oncosupresor p53 desarrollan mayor probabilidad de tumores en el tejido blando. Entre los más frecuentes están sarcomas óseos, cáncer de mama, tumores encefálicos y leucemia aguda.
- Poliposis adenomatosa familiar: Los niños que desarrollan este padecimiento pueden tienden a padecer de fibromatosis de tipo desmoide.
- Gen *RB1*: Las mutaciones de la línea germinal se vinculan con un ascenso en el riesgo de presentar sarcomas de tejido blando, fundamentalmente leiomiomas. Debe prestarse mayor atención a los niños menores de 1 año que han recibido tratamiento con alquilantes.
- Gen *SMARCB1*: Las mutaciones de la línea germinal o deleciones de este gen (*INI1*) se vinculan con un aumento del riesgo de presentar tumores rabdoideos extrarrenales.
- Neurofibromatosis de tipo 1: Aproximadamente, el 4 % de los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 presentan tumores malignos de la vaina del nervio periférico, que aparecen generalmente tras una latencia prolongada. Algunos pacientes presentan múltiples lesiones.
- Síndrome de Werner: Caracterizado por inestabilidad cromosómica espontánea que aumenta la susceptibilidad al cáncer y al envejecimiento prematuro. Se notifica un exceso de sarcomas de tejido blando en pacientes con este síndrome.
- Complejo de esclerosis tuberosa: Se relaciona con la evidencia de diversos tumores que exhiben diferenciación perivascular de células epiteloides (PEComas), incluso linfangioleiomiomatosis y angiomiolipomas hepáticos y renales.

- Inmunodeficiencia combinada severa por déficit de adenosina desaminasa: Estos pacientes tienen un aumento del riesgo de presentar dermatofibrosarcoma protuberante multicéntrico que, por lo general, aparece a una edad promedio de 8 a 9 años.

Manifestación de riesgos externos

Los riesgos externos más frecuentes son:

- Radiación: Algunos sarcomas de tejido blando no rabdomiosarcomatosos (en particular el histiocitoma fibroso maligno) pueden presentarse dentro de los límites de un sitio previamente irradiado.
- Infección por el virus de Epstein-Barr en pacientes con sida: Se observa una relación directa entre sarcomas de tejido blando no rabdomiosarcomatosos, como el leiomioma y los pacientes que tienen un historial de esta infección.

Anomalías cromosómicas

Numerosos sarcomas de tejido blando no rabdomiosarcomatosos presentan anomalías cromosómicas que los definen (Tabla 3). Algunas de estas translocaciones cromosómicas producen la fusión de 2 genes diversos. El transcrito de fusión resultante puede detectarse comúnmente con tecnologías de reacción en cadena de la polimerasa que agiliza el diagnóstico de estas neoplasias con translocaciones.

Tabla 3. Anomalías cromosómicas frecuentes del sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcomatoso

Características histológicas	Anomalías cromosómicas	Genes comprometidos
Histiocitoma fibroso angiomatoide	t(12;16)(q13;p11) t(2;22)(q33;q12) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS/ATF1</i> , <i>EWSR1/CREB1</i> , <i>EWSR1/ATF1</i>
Sarcoma con reordenamiento en el gen <i>BCOR</i>	inv(X)(p11.4;p11.2)	<i>BCOR/CCNB3</i>
Sarcoma con reordenamiento en el gen <i>CIC</i>	t(4;19)(q35;q13) t(10;19)(q26;q13)	<i>CIC-DUX4</i>
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>ATF1/EWSR1</i> , <i>EWSR1/CREB1</i>

Tabla 3. (cont.)

Características histológicas	Anomalías cromosómicas	Genes comprometidos
Fibrosarcoma congénito (infantil) o nefroma mesoblástico	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV-NTRK3</i>
Dermatofibrosarcoma protuberante	t(17;22)(q22;q13)	<i>COL1A1/PDGFB</i>
Fibromatosis desmoide	Trisomía 8 o 20, pérdida de 5q21	Mutaciones en <i>CTNNB1</i> o <i>APC</i>
Tumores desmoplásicos de células redondas	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1/WT1</i>
Hemangioendotelioma epiteloide	t(1;3)(p36;q25)	<i>WWTR1/CAMTA1</i>
Sarcoma epiteloide	Inactivación de SMARCB1	SMARCB1
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22)	<i>EWSR1/NR4A3</i> , <i>TAF2N/NR4A3</i> , <i>TCF12/NR4A3</i> y <i>TGF/NR4A3</i>
Hemangiopericitoma	t(12;19)(q13;q13.3) t(13;22)(q22;q13.3)	<i>LMNA-NTRK1</i>
Fibrosarcoma infantil	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6/NTRK3</i>
Tumor miofibroblástico inflamatorio	t(1;2)(q23;q23) t(2;19)(q23;q13) t(2;17)(q23;q23) t(2;2)(p23;q13) t(2;11)(p23;p15)	<i>TPM3/ALK</i> , <i>TPM4/ALK</i> , <i>CLTC/ALK</i> , <i>RANBP2/ALK</i> , <i>CARS/ALK</i> y <i>RAS</i>
Miofibromatosis infantil		<i>PDGFRB</i>
Sarcoma fibromixoide de grado bajo	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS/CREB3L2</i> y <i>FUS/CREB3L1</i>
Tumor maligno de vaina del nervio periférico	17q11.2, pérdida o reordenamiento en 10p, 11q, 17q y 22q	<i>NF1</i>
Condrosarcoma mesenquimatoso	Del(8)(q13.3q21.1)	<i>HEY1/NCOA2</i>
Mioepitelioma	t(19;22)(q13;q12) t(1;22)(q23;q12) t(6;22)(p21;q12)	<i>EWSR1/ZNF44</i> , <i>EWSR1/PBX1</i> , <i>EWSR1/POU5F1</i>
Liposarcoma mixoide de células redondas	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS/DD1T3</i> , <i>EWSR1/DD1T3</i>

Tabla 3. (cont.)

Características histológicas	Anomalías cromosómicas	Genes comprometidos
Tumor mesenquimatoso mixoide primitivo de la infancia		Duplicaciones internas en tándem de <i>BCOR</i>
Tumor rabdoide	Inactivación de <i>SMARCB1</i>	<i>SMARCB1</i>
Fibrosarcoma epitelioidesclerosante		<i>EWSR1/CREB3L2</i>
Tumor fibroso solitario	<i>inv(12)(q13q13)</i>	<i>NAB2/STAT6</i>
Sarcoma sinovial	<i>t(x;18)(p11.2;q11.2)</i>	<i>SYT/SSX</i>
Tumor tenosinovial de células gigantes	<i>t(1;2)(p13;q35)</i>	<i>COL6A3/CSF1</i>

Fuente: Tomado de Sandberg (2001), Slater y Shipley (2007), Mertens *et al.* (2009), Romeo (2011) y Schaefer *et al.* (2018).

Cuadro clínico inicial

Un sarcoma de tejido blando no rhabdomiosarcomatoso puede localizarse en cualquier parte del cuerpo, con mayor incidencia en el tronco y las extremidades. Por lo general, es una masa sólida asintomática. Los síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna) son poco frecuentes. Puede ocurrir hipoglicemia y raquitismo hipofosfatémico en pacientes con hemangiopericitoma.¹ En pacientes con fibrosarcoma de pulmón se observa hiperglicemia.

Evaluación diagnóstica y estadificación

Cuando se identifica una lesión sospechosa, debe realizarse un diagnóstico completo y luego tomar una muestra adecuada para la biopsia. Para precisar la imagen de la lesión antes de iniciar cualquier intervención, los procedimientos recomendables son:

- Radiografías simples: Para descartar espacio óseo comprometido y detectar calcificaciones. En tumores del tejido blando se muestran como osteosarcomas extraesqueléticos o sarcoma sinovial.
- Tomografía computarizada de tórax: Imprescindible para evaluar la presencia de metástasis.

¹ Según la OMS, esta sintomatología se identifica como un tumor fibroso solitario.

- Tomografía computarizada abdominal o imágenes por resonancia magnética (IRM): Para obtener imágenes de los tumores intrabdominales como el liposarcoma.
- Resonancia magnética de las extremidades: Para determinar las lesiones en las extremidades.
- Tomografía con emisión de positrones (PET) y gammagrafía ósea.

Para esta sintomatología, la tomografía con emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TAC) es más efectiva para identificar la enfermedad ganglionar, ósea, de médula ósea y de tejido blando. Algunos autores recomiendan desechar las gammagrafías óseas con tecnecio Tc 99m como procedimiento de estadificación.

Estrategias para la toma de biopsias

Por su importancia en las translocaciones y otros cambios moleculares, la muestra para la biopsia se obtiene con una aguja gruesa o por una pequeña incisión que permita obtener tejido tumoral adecuado en los análisis convencionales de histología e inmunocitoquímica, microscopia óptica y electrónica, citogenética, hibridación fluorescente *in situ* y patología molecular. Las técnicas de biopsia con aguja deben garantizar un muestreo tisular adecuado.

Los aspectos relevantes para el análisis de la biopsia son:

- Una biopsia con aguja gruesa de un tumor ubicado en tejidos profundos, puede provocar hematomas que afectan luego la resección o administración de las radiaciones. Por lo general, se desaconseja la biopsia con aguja fina, por la dificultad para determinar el diagnóstico histológico exacto y el grado tumoral de este grupo heterogéneo de tumores.
- En el caso de lesiones profundas, son fundamentales las imágenes de ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear para certificar una biopsia representativa y evitar cambios quísticos o tumores necróticos.
- Las biopsias incisionales no deben comprometer una posterior resección local amplia.
- Se desaconseja la biopsia por escisión, adecuada solo para las lesiones superficiales pequeñas (< 3 cm de tamaño). De ser necesaria, es preferible disponer de las imágenes de la IRM para delimitar el área comprometida que luego debe recibir cirugía o se le administre radioterapia.

- La viabilidad y eficacia de la biopsia de ganglio centinela como procedimiento de estadificación es efectiva en pacientes pediátricos con sarcomas de tejido blando. La utilidad de este procedimiento se limita al sarcoma epiteloide, al sarcoma de células claras y al rabdomiosarcoma de tronco y extremidades.
- Las incisiones transversales en las extremidades para disminuir la pérdida de piel durante la resección no son recomendables, pues exigen un volumen transversal de tejido mayor que el campo de radiación. Deben valorarse muy detenidamente otros procedimientos quirúrgicos exhaustivos antes del diagnóstico definitivo.

Por estas razones, la biopsia abierta o múltiple con aguja gruesa para obtener tejido tumoral adecuado que permita realizar los estudios cruciales es la opción más viable. Así se evita la restricción de las opciones de tratamiento en el futuro.

Resección no planificada

A los niños que desarrollan un sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcomatoso y deben someterse a una resección no planificada se les practica una nueva resección primaria, pues existen muchas probabilidades de que persista el tumor en el espécimen de la nueva escisión. Esto aumenta el riesgo de recidiva local, metástasis y muerte, mayor para los tumores de grado alto, que exigen una segunda resección.

Clasificación de los sarcomas infantiles de tejido blando según la Organización Mundial de la Salud de 2013

La OMS designó 2 tipos diferentes de malignidad intermedia, que en términos de potencial biológico son localmente agresivos y rara vez metastásicos.

Gracias a los avances de los estudios genéticos y moleculares, se reagrupó en nuevas secciones un subconjunto de tumores y varios se reconocieron de manera reciente. En esta guía se agregaron además algunas entidades correspondientes a los tumores de piel.

Tumores adipocíticos:

- Benignos:
 - Lipoma.
 - Lipomatosis.
 - Lipomatosis neural.

- Lipoblastoma o lipoblastomatosis.
- Angiolipoma.
- Miolipoma.
- Lipoma condroide.
- Angiomiolipoma extrarrenal.
- Mielolipoma extrarrenal.
- Lipoma de células fusiformes o pleomórfico.
- Hibernoma.
- Intermedio (infiltra localmente).
- Tumor lipomatoso atípico y liposarcoma bien diferenciado.
 - Malignos:
- Liposarcoma desdiferenciado.
- Liposarcoma mixoide.
- Liposarcoma pleomórfico.
- Liposarcoma, sin otra especificación (SAI).

Tumores osteocondrales:

- Condroma de tejido blando.
- Condrosarcoma mesenquimatoso extraesquelético.
- Osteosarcoma extraesquelético.

Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos:

- Benignos:
 - Fascitis nodular.
 - Fascitis proliferativa.
 - Miositis proliferativa.
 - Miositis osificante.
 - Pseudotumor fibroóseo de los dedos.
 - Fascitis isquémica.
 - Elastofibroma.
 - Hamartoma fibroso de la infancia.
 - Fibromatosis colli.
 - Fibromatosis hialina juvenil.
 - Fibromatosis con cuerpos de inclusión.
 - Fibroma de vaina del tendón.
 - Fibroblastoma desmoplásico.

- Miofibroblastoma de tipo mamario.
- Fibroma aponeurótico calcificante.
- Angiomiofibroblastoma.
- Angiofibroma celular.
- Fibroma de tipo nucal.
- Fibroma de Gardner.
- Tumor fibroso calcificante.
- Intermedio (se infiltra localmente):
 - Fibromatosis palmoplantar.
 - Fibromatosis de tipo desmoide (denominada anteriormente tumor desmoide o fibromatosis invasora).
 - Lipofibromatosis.
 - Fibroblastoma de células gigantes.
- Intermedio (metastatiza con poca frecuencia):
 - Dermatofibrosarcoma protuberante.
 - Dermatofibrosarcoma protuberante fibrosarcomatoso.
 - Dermatofibrosarcoma protuberante pigmentado.
 - Tumor fibroso solitario.
 - Tumor fibroso solitario maligno.
 - Tumor miofibroblástico inflamatorio.
 - Sarcoma miofibroblástico de grado bajo.
 - Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio o tumor fibroblástico mixoinflamatorio atípico.
 - Fibrosarcoma infantil.
- Malignos:
 - Fibrosarcoma en adultos.
 - Mixofibrosarcoma.
 - Sarcoma fibromixioide de grado bajo.
 - Fibrosarcoma epitelioides esclerosante.

Tumores de músculo esquelético:

- Rabdomioma.
- Rabdomiosarcoma (de tipo embrionario, de células fusiformes o esclerosante, alveolar y pleomórfico).
- Tumores de músculo liso.
- Benignos: leiomioma profundo.

- Malignos: Lliomiosarcoma (excepto el cutáneo). El angioleiomioma se reclasificó bajo tumores perivasculares.

Tumores denominados fibrohistiocíticos:

- Benignos:
 - Tumor tenosinovial de células gigantes.
 - De tipo localizado.
 - De tipo difuso.
- Intermedio (metastatiza con poca frecuencia):
 - Tumor fibrohistiocítico plexiforme.
 - Tumor de tejido blando de células gigantes.
- Malignos:
 - Histiocitoma fibroso benigno profundo.

El equivalente maligno de los tumores fibrohistiocíticos se denomina *sarcoma indiferenciado* y se clasificó previamente bajo la sección de indiferenciados o sin clasificar.

Tumores de vaina nerviosa:

- Benignos:
 - Schwannoma (incluso sus variantes).
 - Schwannoma melanótico.
 - Neurofibroma (incluso las variantes).
 - Neurofibroma plexiforme.
 - Perineurioma.
 - Perineurioma maligno.
 - Tumor de células de los islotes.
 - Mixoma dérmico de vaina del nervio.
 - Neuroma circunscrito solitario.
 - Meningioma ectópico.
 - Heterotopia glial nasal.
 - Tumor tritón benigno.
 - Tumor híbrido de vaina nerviosa.
- Malignos:
 - Tumor maligno de vaina del nervio periférico.
 - Tumor maligno de vaina del nervio periférico.
 - Tumor tritón maligno (tumor maligno periférico del revestimiento del nervio con elementos rabdomiosarcomatosos).

- Tumor maligno de células de los islotes.
- Ectomesenquimoma.

Tumores pericíticos (perivasculares):

- Tumores de glomo (y variantes):
 - Glomangiomas.
 - Tumor de glomo maligno.
- Miopericitoma:
 - Miofibroma (la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud incluye el hemangiopericitoma).
 - Miofibromatosis.
 - Miofibromatosis infantil.
 - Angioleiomioma:

Tumores de diferenciación incierta:

- Benignos:
 - Fibromixoma acral.
 - Mixoma intramuscular (incluso las variantes celulares).
 - Mixoma yuxtarticular.
 - Angiomixoma (agresivo) profundo.
 - Tumor pleomórfico angiectático hialinizante.
 - Timoma hematatoso ectópico.
- Intermedio (se infiltra localmente):
 - Tumor fibrolipomatoso hemosiderótico.
- Intermedio (metastatiza con poca frecuencia):
 - Fibroxantoma atípico.
 - Histiocitoma fibroso angiomatoide.
 - Tumor fibromixóide osificante.
 - Tumor fibromixóide osificante, maligno.
 - Tumores variados SAI (células fusiformes y variedades bifásicas)
 - Tumores variados SAI (células fusiformes y variedades bifásicas) malignos.
 - Mioepitelioma.
 - Carcinoma mioepitelial.
 - Tumor mesenquimatoso fosfatúrico benigno.
 - Tumor mesenquimatoso fosfatúrico maligno.

- Malignos:
 - Sarcoma sinovial SAI (células fusiformes y variedades bifásicas).
 - Sarcoma sinovial, de célula fusiforme.
 - Sarcoma sinovial, bifásico.
 - Sarcoma epitelioides.
 - Sarcoma de la parte blanda alveolar.
 - Sarcoma de tejido blando de células claras.
 - Crondrosarcoma mixoide extraesquelético.
 - Sarcoma de Ewing extraesquelético.
 - Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas.
 - Tumor rabdoide extrarrenal.
 - Neoplasias con diferenciación de células perivasculares epitelioides (PEComa).
 - PEComa SAI (células fusiformes y variedades bifásicas) benigno.
 - PEComa SAI (células fusiformes y variedades bifásicas) maligno.
 - Sarcoma de la íntima.

Sarcomas indiferenciados o sin clasificar:

- Sarcoma de células fusiformes indiferenciado.
- Sarcoma pleomórfico indiferenciado.
- Sarcoma de células redondas indiferenciado.
- Sarcoma epitelioides indiferenciado.
- Sarcoma indiferenciado SAI.

Tumores vasculares:

- Benígnos:
 - Hemangioma sinovial.
 - Hemangioma venoso.
 - Hemangioma o malformación arteriovenosa.
 - Hemangioma intramuscular.
 - Hemangioma epitelioides.
 - Angiomatosis.
 - Linfangioma.
- Intermedio (se infiltra localmente):
 - Hemangioendotelioma kaposiforme.
- Intermedio (metastatiza con poca frecuencia):

- Hemangioendotelioma retiforme.
- Angioendotelioma papilar intralinfático.
- Hemangioendotelioma mixto.
- Hemangioendotelioma pseudomiogénico (similar al sarcoma epiteloide).
- Sarcoma de Kaposi.
- Malignos:
 - Hemangioendotelioma epiteloide.
 - Angiosarcoma de tejido blando.

Sistemas de estadificación y asignación de grados

La estadificación clínica tiene una función importante para pronosticar el desenlace clínico y determinar el tratamiento más eficaz del sarcoma de tejido blando infantil. Por la complejidad de los sarcomas infantiles es difícil declarar un sistema de estadificación como el más eficaz, y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que se emplea en los adultos, no ha sido certificado en estudios pediátricos. En la actualidad, se usan 2 sistemas para estadificar los sarcomas de tejido blando no rhabdomyosarcomatosos infantiles:

Sistema de estadificación quirúrgico-patológico

Lo emplea el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study y se basa en la cantidad o el grado de tumor que queda después de la cirugía inicial y la presencia de metástasis. Este sistema de estadificación se usó en los primeros ensayos del ámbito pediátrico.

Enfermedad sin metástasis:

- Grupo I: tumor resecado con márgenes histológicamente limpios.
- Grupo II: tumor con resección macroscópica y residuos microscópicos tumorales en 1 o más márgenes, o extensión a los ganglios linfáticos regionales:
 - Grupo II A: tumor localizado con resección macroscópica y enfermedad microscópica residual.
 - Grupo II B: enfermedad regional con ganglios comprometidos completamente resecados y sin enfermedad microscópica. El ganglio linfático regional más proximal debe ser negativo.
 - Grupo II C: enfermedad regional con ganglios comprometidos con resección macroscópica, pero con indicios de enfermedad microscópica residual en el sitio primario y compromiso histológico del ganglio linfático regional más próximo a la disección.
- Grupo III: tumor localizado con resección incompleta o tumor residual macroscópico. Localización mediante una biopsia.

Enfermedad metastásica:

- Grupo IV: cualquier tumor regional localizado con metástasis distantes en el momento del diagnóstico. Esto incluye la presencia de células cancerosas en los derrames (pleural y peritoneal) o en el líquido cefalorraquídeo (infrecuente).

Enfermedad recidivante y progresiva:

Cualquier sarcoma de tejido blando que recidiva después del tratamiento inicial o progresa después de la radioterapia, la quimioterapia o la cirugía inicial.

Sistema de estadificación del tumor, del ganglio linfático y la metástasis

En la 8.ª edición del *AJCC Cancer Staging Manual*, se estableció la estadificación mediante 4 criterios (Tabla 4, 5, 6 y 7):

- Tamaño del tumor.
- Estado ganglionar.
- Grado histológico.
- Metástasis.

Tabla 4. Definición de un tumor primario (T) de sarcoma de tejido blando del tronco, extremidades y retroperitoneo, cabeza y cuello y abdomen y órganos viscerales torácicos

Categoría T	Sarcoma de tejido blando del tronco, extremidades y retroperitoneo	Sarcoma de tejido blando de cabeza y cuello	Sarcoma de tejido blando del abdomen y órganos viscerales torácicos
TX	Tumor primario no evaluable	Tumor primario no evaluable	Tumor primario no evaluable
T0	Sin indicios de tumor primario		
T1	Tumor ≤ 5 cm en su dimensión mayor	Tumor que mide ≤ 2 cm	Limitado al órgano

Tabla 4. (cont.)

Categoría T	Sarcoma de tejido blando del tronco, extremidades y retroperitoneo	Sarcoma de tejido blando de cabeza y cuello	Sarcoma de tejido blando del abdomen y órganos viscerales torácicos
T2	Tumor que mide > 5 cm y ≤ 10 cm en su dimensión mayor	Tumor que mide > 2 a ≤ 4 cm	Diseminación del tumor hacia el tejido más allá del órgano
T2a			Invade la serosa o el peritoneo visceral
T2b			Diseminación más allá de la serosa (mesenterio)
T3	Tumor que mide >10 cm y ≤ 15 cm en su dimensión mayor	Tumor que mide > 4 cm	Invade otro órgano
T4	Tumor >15 cm en su dimensión mayor	Tumor con invasión en las estructuras adyacentes	Compromiso multifocal
T4a		Tumor con invasión orbitaria, invasión a la base del cráneo o de la duramadre, invasión del compartimiento visceral, compromiso de los huesos de la cara o invasión de los músculos pterigoides	Multifocal (2 sitios)
T4b		Tumor con invasión del parénquima encefálico, la arteria carótida, invasión del músculo prevertebral o compromiso del sistema nervioso central por diseminación perineural	Multifocal (3-5 sitios)
T4c			Multifocal (> 5 sitios)

Fuente: Tomado de O'Sullivan *et al.* (2017), Slater *et al.* (2007) y Pollock *et al.* (2017).

Tabla 5. Definición de ganglio linfático regional (N) del sarcoma de tejido blando de cabeza y cuello, tronco y extremidades, abdomen y órganos viscerales torácicos y retroperitoneo

N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales o no se conoce el estado de los ganglios linfáticos b
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales b

Leyenda

Para el sarcoma de tejido blando del abdomen y los órganos viscerales torácicos: N0 = no hay compromiso de ganglio linfático o no se conoce el estado de los ganglios linfáticos. N1 = compromiso de ganglio linfático.

Fuente: Tomado de O'Sullivan *et al.* (2017), Slater *et al.* (2007) y Pollock *et al.* (2017).

Tabla 6. Definición de metástasis a distancia (M) del sarcoma de tejido blando de cabeza y cuello, tronco y extremidades, abdomen y órganos viscerales torácicos y retroperitoneales

M0	Sin metástasis a distancia b
M1	Metástasis a distancia b

Leyenda

Para el sarcoma de tejido blando del abdomen y los órganos viscerales torácicos: M0 = no hay metástasis. M1 = presencia de metástasis.

Fuente: Tomado de O'Sullivan *et al.* (2017), Slater *et al.* (2007) y Pollock *et al.* (2017).

Tabla 7. Grupos pronósticos por estadio de AJCC del sarcoma de tronco, extremidades y retroperitoneales

Estadio	T	N	M	Grado
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
III A	T2	N0	M0	G2, G3
III B	T3, T4	N0	M0	G2, G3
III B/IV B	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G

Tabla 7. (cont.)

Estadio	T	N	M	Grado
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

Leyenda

T = tumor primario.

N = ganglio linfático regional.

M = metástasis a distancia.

Estadio IIIB: sarcoma de tejido blando del retroperitoneo.

Estadio IV: sarcoma de tejido blando de tronco y extremidades.

Fuente: Tomado de Yoon *et al.* (2017) y Pollock *et al.* (2017).

Sistema de asignación de grado patológico-tumoral del sarcoma de tejido blando

Una clasificación histopatológica exacta aislada del sarcoma de tejido blando no ofrece información óptima acerca de su comportamiento clínico. El proceso de asignación de grados se evalúa según varios parámetros histológicos, entre ellos:

- Grado de celularidad.
- Pleomorfismo celular.
- Actividad mitótica.
- Grado de necrosis.
- Crecimiento infiltrante.

Este tratamiento se emplea para mejorar la correlación entre los hallazgos histológicos y el desenlace clínico. En los niños, la asignación de grado para el sarcoma de tejido blando se puede modificar según el pronóstico de ciertos tumores, como el fibrosarcoma y el hemangiopericitoma infantil, cuya previsión es mejor en niños menores de 4 años. El histiocitoma fibroso angiomaticoide y el dermatofibrosarcoma protuberante pueden recidivar localmente si la resección es incompleta, aunque habitualmente no metastatizan. Es difícil evaluar la validez de un sistema de asignación de grados en el entorno de la población pediátrica debido a la escasa frecuencia de estas neoplasias.

Sistema de asignación de grados del Grupo de Oncología Pediátrica

Grado I: se clasifica según el tipo histológico, las características histocitológicas bien diferenciadas o la edad del paciente según se evidencia a continuación.

- Histiocitoma fibroso angiomatoide.
- Dermatofibrosarcoma protuberante.
- Liposarcoma mixoide o bien diferenciado.
- Condrosarcoma mixoide.
- Tumor maligno de vaina del nervio periférico bien diferenciado.
- Fibrosarcoma bien diferenciado o infantil (niños ≤ 4 años).
- Hemangiopericitoma bien diferenciado o infantil (niños ≤ 4 años).

Grado II: son sarcomas de tejido blando cuyo diagnóstico histológico no forma parte de los grados I o III (con < 5 mitosis/10 campos de gran aumento o $< 15\%$ de necrosis):

- 15% o menos de la superficie presenta necrosis (criterio primario).
- El número de mitosis es < 5 formas mitóticas por 10 campos de gran aumento (objetivo 40X) (criterio primario).
- La atipia nuclear no es acentuada (criterio secundario).
- El tumor no se caracteriza por celularidad (criterio secundario).

Grado III: se parecen a las lesiones de grado II e incluyen tumores que presentan un comportamiento clínico de gran malignidad según el diagnóstico histológico. Incluye tumores que no son de grado I (con > 4 mitosis por 10 campos de gran aumento o $> 15\%$ de necrosis):

- Sarcoma de la parte blanda alveolar.
- Sarcoma osteogénico extraesquelético.
- Tumor triton maligno.
- Condrosarcoma mesenquimatoso.
- Liposarcoma pleomórfico o de células redondas.
- Cualquier otro sarcoma que no pertenezca al grado I con $> 15\%$ de necrosis o ≥ 5 formas mitóticas por 10 campos de gran aumento (objetivo 40X). La atipia acentuada y la celularidad tienen menor utilidad pronóstica, pero pueden ayudar a ubicar los tumores en esta categoría.

Aspectos generales de las opciones de tratamiento del sarcoma infantil de tejido blando

Debido a la poca presencia de este sarcoma no rabdomiosarcomatoso, es preciso que el tratamiento sea colegiado por un equipo multidisciplinario compuesto por oncólogos pediatras, patólogos, cirujanos y radioncólogos, para definir

la evolución natural de estas neoplasias infrecuentes y su reacción al tratamiento. Es recomendable que los pacientes se incluyan en protocolos terapéuticos nacionales o institucionales.

Cirugía

Después de la toma de muestra para biopsia, debe tratarse de reseca el tumor primario con márgenes libres antes o después de administrar quimioterapia y radioterapia. La sincronización de la cirugía depende de la factibilidad y morbilidad del tratamiento quirúrgico.

Si con la cirugía inicial no se alcanzan márgenes tisulares negativos o la intervención se practicó sin el conocimiento previo de que se trataba de un cáncer, se realizará una nueva resección del área afectada para obtener márgenes limpios, aunque no necesariamente amplios. Este principio es correcto, aunque no se detecte una masa tumoral en las imágenes de la resonancia magnética después de la cirugía inicial. Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales son poco habituales. Es más probable que aparezcan en los sarcomas epitelioides y de células claras.

Radioterapia

Los factores objetivos para administrar la radioterapia se basan en la posibilidad de la cirugía con quimioterapia o sin esta, y del control local sin pérdida de órganos vitales o deficiencias funcionales, cosméticas o psicológicas importantes. Esto varía de acuerdo con los siguientes aspectos:

- Características del paciente (edad y sexo).
- Características del tumor (histopatología, sitio, tamaño y grado).
- Empleo de cirugía y estado de los márgenes.
- Expectativas con respecto a la morbilidad causada por la radiación (alteración en el desarrollo óseo o muscular, lesión orgánica o neoplasias posteriores).

La radioterapia puede administrarse antes o después de la cirugía. También se puede utilizar como terapia definitiva en situaciones poco comunes en las que la resección quirúrgica no es segura o recomendable. El tamaño del campo de radiación y la dosis dependen de las características del paciente, del tumor y del procedimiento quirúrgico.

El tratamiento con radiaciones mejora la supervivencia general en comparación con la cirugía sola. La radioterapia prequirúrgica se relaciona con tasas

excelentes de control local. Este procedimiento tiene la ventaja de tratar volúmenes de tejido más pequeños; disminuir la dosis de radiación, pues no existe hipoxia del espacio vascular relativo a la perturbación quirúrgica, sin cicatrización y menos fibrosis. Además, aumenta las complicaciones de las heridas en los adultos, principalmente en los casos con tumores ubicados en las extremidades inferiores, aunque continua como un caso en discusión.

En los sarcomas retroperitoneales resulta menos aconsejable la radioterapia posoperatoria, debido a la radiosensibilidad del intestino. Las adherencias e inmovilidad después de la cirugía pueden aumentar el riesgo de lesión causada por cualquier dosis de radiación. Esto no ocurre antes de la cirugía, ya que el tumor desplaza con frecuencia al intestino fuera del campo de radiación y cualquier parte expuesta es más móvil, pues disminuye la exposición de segmentos intestinales específicos.

La radioterapia también puede administrarse en pacientes con tumores más grandes de alto grado y márgenes quirúrgicos inadecuados o menores de 1 cm. Cuando se combina la cirugía R0 (margen negativo) con la radioterapia puede controlarse localmente del tumor primario en el 90 % de los pacientes con sarcomas de las extremidades. Del 70 % a 75 % de los sarcomas retroperitoneales y el 80 % en general. La dosis acostumbrada de radiación preoperatoria es de 45 Gy a 50 Gy, y se considera la aplicación de un refuerzo de 10 Gy a 20 Gy después de la cirugía si los márgenes de resección son macroscópicos o microscópicamente positivos.

Se planifica la braquiterapia si se pronostica que la resección fue subtotal. Para las resecciones R0, la dosis de radiación posoperatoria es de 55 Gy a 60 Gy y para las resecciones R1 (márgenes microscópicos positivos) hasta 65 Gy. Cuando existe enfermedad macroscópica residual e irresecable, se administran dosis más elevadas en función de las metas generales del tratamiento (control definitivo local vs. paliación). Los márgenes de radiación por lo general son de 2 cm a 4 cm en el plano longitudinal, y abarcan los planos transversales de las fascias.

Quimioterapia

No se han demostrado las ventajas de la quimioterapia posoperatoria.

Liposarcoma

Representa el 3 % de los sarcomas de tejido blando en pacientes menores de 20 años, aunque no son frecuentes en la población pediátrica.

Cuadro clínico inicial

La mayoría de los liposarcomas en niños y adolescentes son de grado bajo y se localizan a nivel subcutáneo. Las metástasis en ganglios linfáticos no son frecuentes y afectan el pulmón en la mayoría de los casos. Es frecuente que los tumores que surgen en la periferia sean de grado bajo y mixoides. Aquellos que se desarrollan a nivel central poseen mayor probabilidad de ser de alto grado y pleomórficos, desarrollar metástasis desde el inicio o recaer con metástasis.

Pronóstico

Los tumores centrales o de grado más alto se manifiestan con un mayor riesgo de muerte.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía: Es el tratamiento más importante. Si el tumor no fue extirpado en su totalidad o si existe recidiva local, puede practicarse otra cirugía.
- Quimioterapia seguida de cirugía.
- Cirugía antes o después de la radioterapia (de acuerdo con datos comprobados en estudios con adultos).
- Radioterapia antes o después de la cirugía: Se considera en función de las consecuencias estéticas o funcionales de la nueva cirugía o radioterapia.

Tumores osteocondrales

Se incluyen 3 subtipos:

- Condroma de tejido blando.
- Condrosarcoma mesenquimatoso extraesquelético.
- Osteosarcoma extraesquelético.

Condrosarcoma mesenquimatoso extraesquelético

Las neoplasias óseas y condromatosas representan el 0,8 % de los sarcomas de tejido blando en pacientes menores de 20 años.

Características moleculares e histopatológicas

Es un tumor poco habitual caracterizado por células redondas y pequeñas y cartilago hialino. Afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes y se desarrolla generalmente en la zona de la cabeza y el cuello.

Pronóstico

El pronóstico suele ser favorable si cumple las siguientes especificaciones:

- Ausencia de enfermedad metastásica en el cuadro clínico inicial.
- Márgenes de resección limpios.
- Administración de quimioterapia después de la resección en pacientes cuya enfermedad está localizada.
- Sitio primario: La supervivencia global de 5 años para tumores apendiculares es del 50 %, para tumores axiales de 37 % y para tumores craneales del 74 %.
- Metástasis y tamaño del tumor: la presencia de enfermedad metastásica y un tamaño creciente del tumor se vincula de manera independiente a un mayor riesgo de muerte.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía: Si la resección del tumor es incompleta, puede administrarse radioterapia.
- Cirugía antes o después de la radioterapia.
- Quimioterapia antes de la cirugía y quimioterapia adyuvante. También se puede administrar radioterapia.

Osteosarcoma extraesquelético

Las características moleculares de este subtipo son: pérdida del número de copias en CDKN2A (70 %), TP53 (56 %) y RB1 (49 %). Se han identificado mutaciones que afectan la metilación o desmetilación (40 %), el reordenamiento de la cromatina y las vías WNT/SHH (27 %).

Pronóstico

Presentan mayor riesgo de recidiva local y metástasis pulmonar. Los pacientes que reciben quimioterapia logran una mayor supervivencia y mejoran de manera significativa cuando se administra la terapia con cisplatino.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía seguida de quimioterapia.
- Los regímenes de quimioterapia característicos incluyen combinaciones de cisplatino, doxorrubicina y dosis altas de metotrexato e ifosfamida.

Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos

Esta tipología de tumor incluye los siguientes subtipos:

- Intermedio (infiltra localmente):
 - Fibromatosis palmoplantar.
 - Fibromatosis de tipo desmoide.
 - Lipofibromatosis.
 - Fibroblastoma de células gigantes.
- Intermedio (metastatiza con poca frecuencia):
 - Dermatofibrosarcoma protuberante.
 - Tumor fibroso solitario.
 - Tumor miofibroblástico inflamatorio.
 - Sarcoma miofibroblástico de grado bajo.
 - Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio.
 - Tumor fibroblástico mixoinflamatorio.
 - Fibrosarcoma infantil.
- Malignos:
 - Fibrosarcoma de tipo adulto.
 - Mixofibrosarcoma.
 - Sarcoma fibromixoide de grado bajo.
 - Fibrosarcoma epitelioides esclerosante.

Fibromatosis de tipo desmoide

Existe un pequeño número de tumores con fibromatosis de tipo desmoide que se presentan vinculados a una mutación en el gen de la APC relacionados con pólipos intestinales y alta incidencia de cáncer de colon. Actualmente, no es recomendable realizar análisis genéticos en niños con fibromatosis de tipo desmoide. Las características moleculares y patológicas del tumor solo permiten la detección de la patología.

Pronóstico

Este tipo de fibromatosis no produce metástasis en la mayoría de los casos, pero los tumores pueden infiltrarse localmente y dificultar el control quirúrgico adecuado para preservar las estructuras normales. Poseen un alto potencial de recidiva local y pueden tratarse mediante la repetición de la resección quirúrgica. Presentan una evolución natural sumamente variable, incluso pueden remitir espontáneamente.

Tratamiento

Por la evolución variable de esta enfermedad resulta difícil precisar la terapia, aunque se sugiere:

- Cirugía: Resección completa.
- Observación: Cuando no se disponga de otras opciones terapéuticas. Se recomienda en caso de existir una la resección incompleta o cuando la lesión recidive y no represente peligro para los órganos vitales.
- Quimioterapia: Para tumores recidivantes o irresecables:
 - Metotrexato y vinblastina: Esta combinación produce respuestas objetivas en casi $\frac{1}{3}$ de los pacientes.
 - Doxorubicina y dacarbazina: En pacientes que no respondieron favorablemente a la hormonoterapia.
- Antiestrógenos: El tamoxifeno y sulindaco producen estabilización de la enfermedad.
- Radioterapia:
 - Las posibles complicaciones de las radiaciones a largo plazo, en particular las neoplasias subsiguientes, hacen que esta modalidad sea menos recomendable para la población joven. No obstante, se ha utilizado para la fibromatosis de tipo desmoide irresecable sintomática, o después de la cirugía cuando las resecciones fueron inadecuadas y la progresión desencadena consecuencias patológicas.
 - Se valora después de la cirugía, cuando la recidiva o progresión implican una cirugía adicional que comprometa al paciente desde el punto de vista funcional o cosmético, y si resulta aceptable en términos de morbilidad.

Dermatofibrosarcoma protuberante

Es un tumor poco frecuente. Puede aparecer en cualquier grupo de edad, pero la mayoría de los casos clínicos se notifican en niños. La incidencia más alta se presenta en pacientes negros de 15 a 19 años y los sitios más comunes son el tronco y las extremidades (similar en adultos).

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía.
- Cirugía antes o después de la radioterapia.
- Radioterapia y quimioterapia con imatinib para los tumores irresecables o recidivantes.

La mayoría de estos tumores pueden curarse mediante una intervención quirúrgica completa con márgenes negativos o una cirugía de Mohs tradicional o modificada para prevenir la recidiva tumoral. A pesar del comportamiento local maligno del tumor, las metástasis en ganglios linfáticos o viscerales ocurren con poca frecuencia. La radioterapia posoperatoria puede disminuir la probabilidad de recidiva.

Tumor miofibroblástico inflamatorio

Es un tumor mesenquimatoso poco frecuente, que se presenta principalmente en niños y adolescentes. Estos tumores afectan los tejidos blandos y órganos viscerales como pulmones, bazo, colon y mamas. Tienden a la infiltración local y con frecuencia recidivan, pero prácticamente no producen metástasis.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía.
- Quimioterapia:
 - Metotrexato (20 mg/m^2) y cisplatino (30 mg/m^2) con periodicidad mensual por 6 ciclos.
 - Metotrexato (6 mg/semana) y prednisolona oral (45 mg/día) por 1 año.
- Corticoesteroides: prednisolona 45 mg/día durante 11 semanas y continuar a 20 mg/día por 4 meses.
- Terapia dirigida (inhibidores del ALK) con crizotinib y ceritinib, aunque su uso no es estándar.

Fibrosarcoma infantil

Existen 2 tipos diferentes de fibrosarcoma en niños y adolescentes: el infantil (también llamado *fibrosarcoma congénito*) y el que no se puede distinguir del fibrosarcoma de adultos. Estos corresponden a 2 diagnósticos patológicos diferenciados y exigen tratamientos diferentes.

Cuadro clínico inicial

El fibrosarcoma infantil se presenta como una masa de crecimiento rápido, que se observa en el momento del nacimiento e incluso antes del parto mediante una ecografía prenatal. Con frecuencia son muy voluminosos y la hipercalcemia derivada de las concentraciones elevadas de proteína relacionada con la hormona paratiroidea es una característica de presentación de la enfermedad en los recién

nacidos. Se puede presentar además en menores de 1 año y rara vez antes de los 4 años y la incidencia de metástasis es baja. E sus características moleculares manifiesta una traslocación citogenética característica (ETV-NTRK3) que histológicamente se parece a la del nefroma mesoblástico.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía seguida de observación.
- Cirugía seguida de quimioterapia.
- Quimioterapia seguida de cirugía (Tabla 8).

Tabla 8. Esquema VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida)

Medicamento	Dosis	Vía de administración
Vincristina	1,5 mg/m ² /dosis (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa diluido en 100 mL de dextrosa al 5 %
Actinomicin D	0,045 mg/kg/dosis única (dosis máxima 2,3 mg.) Para menores de 1 año: 0,025 mg/kg De 1 a 3 años: 0,05 mg/kg (máximo 2,5 mg)	Intravenosa diluido en 100 mL de dextrosa al 5 %
Ciclofosfamida	2200 mg/m ² con mesna a igual dosis que la ifosfamida	Intravenosa

Fibrosarcoma tipo adulto

Estos tumores carecen de la traslocación que se observa en los fibrosarcomas infantiles. Se manifiestan como la mayoría de los tumores no rabdomiosarcomatosos y la aplicación del tratamiento es similar.

Mixofibrosarcoma

Es una lesión infrecuente en los niños. Por lo general se trata con resección quirúrgica completa.

Sarcoma fibromixoide de grado bajo

Es una neoplasia de tejido blando que engaña desde el punto de vista

histológico. Por lo general afecta a adultos jóvenes o de mediana edad, se localiza con frecuencia en áreas profundas de las extremidades y se caracteriza por una traslocación en FUS-CREB3L3. Puede aparecer metástasis después del diagnóstico y afecta con mayor frecuencia la pleura y los pulmones. Aunque no modifican generalmente su lenta evolución, es necesario cumplir un seguimiento continuado.

Tratamiento

Se recomienda la cirugía como tratamiento de elección, pues esta dolencia tiene baja respuesta a la quimioterapia y no existe información disponible suficiente sobre la radioterapia.

Fibrosarcoma epiteliode esclerosante

Es un sarcoma poco frecuente que cursa clínicamente con un alto grado de malignidad. Suele albergar fusiones en el gen EWSR1. La respuesta a la quimioterapia es baja y la indicación terapéutica es la resección quirúrgica completa. Se recomienda un seguimiento prolongado, pues pueden presentar recidivas locales y metástasis tardías.

Tumores de músculo liso

En este grupo se localizan los tumores descritos a continuación.

Leiomioma

Es un tumor de músculo liso que representa el 2 % de los sarcomas de tejido blando en menores de 20 años. Se ha demostrado que la inmunodepresión causada por la infección del VIH, el virus de Epstein Barr y los pacientes sobrevivientes de retinoblastoma tienen mayor riesgo de padecer este tipo de tumor. El tratamiento se centra fundamentalmente en quimioterapia (trabectedina 1,3 mg/m² por infusión continua cada 21 días en 6 ciclos) aunque no se usa como modo estándar en Cuba.

Tumores denominados fibrohistiocíticos

Incluyen 2 subtipos:

- Tumor fibrohistiocítico plexiforme.
- Tumor de tejido blando de células gigantes.

Tumor fibrohistiocítico plexiforme

Es un tumor de músculo liso poco frecuente, de grado bajo a intermedio que afecta a niños y adultos jóvenes y por lo general no produce metástasis. Según la serie, la media de edad oscila entre 8 y 14,5 años, sin embargo, se ha descrito en pacientes de hasta 3 meses de nacidos. Este tumor aparece como una masa indolora en la piel o tejido subcutáneo preferentemente de las extremidades superiores, incluso los dedos, las manos y la muñeca. Existe escasa evidencia de diseminación tumoral a los ganglios linfáticos regionales o los pulmones.

La cirugía es el tratamiento de elección, aunque se han reportado recidivas locales entre el 12 % y el 50 % de los casos.

Tumores de vaina nerviosa

Tumor maligno de vaina del nervio periférico. Representan el 5 % de los sarcomas de tejido blando en pacientes menores de 20 años. Aparece de manera esporádica en niños diagnosticados con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y con antecedentes familiares de tumor maligno de vaina del nervio periférico.

Pronóstico

El tamaño pequeño del tumor constituye un pronóstico favorable y la expresión nuclear de p53 no determina la supervivencia específica para la enfermedad. Cuando aparece la enfermedad metastásica, el pronóstico es más precario.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía: la resección quirúrgica completa es el componente principal del tratamiento (cuando es posible).
- Cirugía antes o después de la radioterapia.
- La radioterapia mejora el desenlace final de la enfermedad, aunque no asegura el control local duradero de un residuo tumoral microscópico posoperatorio identificado después de la radiación.
- Quimioterapia para tumores irresecables (sin mejoría en la supervivencia) (Tabla 9).

Tabla 9. Esquema IVA (ifosfamida, vincristina, actinomicina D)

Esquema IVA cada 21 días			
Medicamento	Dosis	Días	Vía de Administración
Ifosfamida	3 g/m ²	1, 2 y 3	Intravenosa

Tabla 9. (cont.)

Medicamento	Dosis	Días	Vía de administración
Vincristina	1,5 mg/m ²	1	Intravenosa
Actinomicina D	1,5 mg/m ²	1	Intravenosa

Tumor tritón maligno

Es una variante de los tumores malignos de vaina de nervios periféricos. Se presentan con más frecuencia en pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y consta de componentes neurogénicos y rhabdomioblásticos. Son neoplasias de grado alto y por lo general aparecen antes de los 35 años.

Tratamiento

Por lo general no reaccionan bien a la quimioterapia y a la radioterapia y se han tratado como rhabdomyosarcomas.

Ectomesenquimoma

Es un tumor de vaina nerviosa muy raro en niños. Se trata de un sarcoma de tejido blando bifenotípico, con componentes mesenquimatosos y ectodérmicos. Se localizan en diferentes sitios como las extremidades, el abdomen y la órbita.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía.
- Quimioterapia: esquema IVA por 9 ciclos.
- Radioterapia: dosis total de 50 Gy.

Tumores pericíticos (perivasculares)

Miopericitoma

El hemangiopericitoma infantil es un subtipo de miopericitoma muy vascularizado y de origen incierto. Los niños menores de 1 año con esta enfermedad parecen tener mejor pronóstico que los mayores de 1 año. Los hemangiopericitomas contienen células redondas o fusiformes empaquetadas que se localizan alrededor de una vasculatura compleja y forman varias estructuras semejantes a ramas. Son multilobulados con vasculatura por fuera de la masa tumoral y con frecuencia poseen hialinización.

Tratamiento

El tratamiento para esta tipología de tumor se explica en la tabla 10.

Tabla 10. Quimioterapia esquema VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida)

Medicamento	Dosis	Días	Vía de administración
Vincristina	1,5 x m ²	1	Intravenosa
Actinomicina D	0,045 mg/kg	1	Intravenosa
Ciclofosfamida	2 200 mg/m ² con mesna con la misma dosis que la ifosfamida	1	Intravenosa

Miofibromatosis infantil

Tumor fibroso que afecta fundamentalmente la etapa de la lactancia y la niñez (en los primeros 2 años de vida). La lesión puede presentarse como un nódulo subcutáneo aislado (miofibroma) ubicado en la región de la cabeza y el cuello, o como lesiones múltiples que afectan áreas de la piel, músculo y hueso (miofibromatosis). Se describe una forma autosómica dominante de la enfermedad.

Tratamiento y pronóstico

Estas lesiones tienen un pronóstico excelente, ya que pueden remitir espontáneamente, sin embargo, cuando existe compromiso multicéntrico (cerca de 1/3 de los casos). Se acompañan además de afectación visceral, por lo que la evolución es precaria. El tratamiento de elección es la quimioterapia combinada de vincristina con actinomicina y vinblastina con metotrexate (durante 26 semanas y cada 2 semanas durante 26 semanas adicionales), que ha demostrado su eficacia en pacientes con enfermedad multicéntrica y compromiso visceral y en casos mortales como la obstrucción de las vías respiratorias superiores (Tablas 11, 12 y 13).

Tabla 11. Esquema VA (vincristina, actinomicina D)

Medicamento	Dosis	Vía de administración
Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis individual máxima 2 mg)	Intravenosa
Actinomicina D	1,5 mg/m ² (dosis individual máxima 2 mg)	Intravenosa

Tabla 12. Ciclos y semanas del Esquema VA

Vincristina	V	V	V	V		V	V	V	V		V	V	V	V
Actinomicin	A			A		A		A			A		A	

Tabla 12. (cont.)

Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Ciclos	1	2					3			4			5		6				7			8

Leyenda:

Edad: 0-6 meses o peso < 5 kg 50 µg/kg

Edad: 6-12 meses o peso < 10 kg 50 µg/kg

Tabla 13. Esquema de tratamiento con vinblastina con metotrexato

Medicamento	Dosis	Días	Vía de administración
Vinblastina	6 mg/m ²	Semanal	Intravenosa
Metotrexato	30 mg/m ²	Semanal	Intravenosa

Tumores de diferenciación incierta

Estos tumores incluyen los siguientes subtipos:

- Sarcoma sinovial SAI (células fusiformes y variedades bifásicas).
- Sarcoma epiteloide.
- Sarcoma de la parte blanda alveolar.
- Sarcoma de tejido blando de células claras.
- Crondrosarcoma mixoide extraesquelético.
- Sarcoma de Ewing extraesquelético.
- Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas.
- Tumor rabdoide extrarrenal.
- Neoplasias con diferenciación de células perivasculares epitelioides (PEComa) (PEComa SAI, maligno).

Sarcoma sinovial SAI

Esta enfermedad representa el 9 % de los sarcomas de tejido blando y es uno de los no rabdomiosarcomas más frecuentes en niños y adolescentes.

Clasificación histológica

Se clasifica en 3 tipos:

- Sarcoma sinovial SAI (células fusiformes y variedades bifásicas).
- Sarcoma sinovial de célula fusiforme.
- Sarcoma sinovial bifásico.

Cuadro clínico inicial

Afecta con frecuencia las extremidades seguidas del tronco, la cabeza y el cuello. Muy pocas veces se presenta en el corazón o el pericardio. El pulmón es el sitio más común para las metástasis y su aparición depende del tamaño tumoral. Se calcula que los pacientes con tumores mayores de 5 cm tienen más riesgo de presentarlo si se compara con otros enfermos.

Evaluación diagnóstica y características moleculares

El diagnóstico se realiza mediante análisis de inmunohistoquímica, hallazgos ultraestructurales y comprobación de una traslocación cromosómica específica $t(x;18)(p11.2;q11.2)$. Esta anomalía es típica de la dolencia y se encuentra en todos los subtipos morfológicos.

El sarcoma sinovial se genera como consecuencia de un reordenamiento del gen *SYT* en el cromosoma 18 con uno de los subtipos (1, 2 o 4) del gen *SSX* en el cromosoma X. Se piensa que el transcrito *SYT/SSX18* promueve la inactivación epigenética de genes oncosupresores importantes.

Pronóstico

En pacientes menores de 10 años las características clínicas son más favorables que en los mayores, ya que los tumores primarios se localizan en las extremidades, son más pequeños y la enfermedad está localizada.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía.
- Puede administrarse radioterapia o quimioterapia antes o después de la cirugía.
- Quimioterapia: esta afección es más sensible a la quimioterapia que otros sarcomas de tejido blando. Los regímenes más utilizados para el tratamiento incorporan ifosfamida ($3 \text{ g/m}^2/\text{día}$ por 3 días) más doxorubicina ($37,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por 2 días), con los que se logran altas tasas de respuesta, comparado con otros sarcomas de tejido blando no rhabdomiomasarcomatosos (Tabla 14).

Tabla 14. Opciones de tratamiento

Grupo de riesgo	Tratamiento	% de supervivencia libre de progresión a 3 años	% de supervivencia global a 3 años
Bajo	Cirugía sola	92	100
Intermedio	Cirugía, de 3-6 ciclos de quimioterapia, ± radioterapia	91	100
Alto (grupo III del IRS*)	3 ciclos de quimioterapia, cirugía, 3 ciclos adicionales de quimioterapia, ± radioterapia	77	94
Alto (sitios primarios axiales)	Cirugía, 6 ciclos de quimioterapia, radioterapia	78	100

Quimioterapia de ifosfamida y doxorrubicina, sin doxorrubicina durante la radioterapia.

59,4 Gy en casos sin opción de una resección secundaria; 50,4 Gy como radioterapia preoperatoria; 50,4 Gy, 54 Gy y 59,4 Gy como radioterapia posoperatoria en el caso de resecciones R0, R1 y R2 respectivamente. Sin radioterapia adicional en el caso de resecciones completas secundarias con márgenes libres de cáncer en niños menores de 6 años.

* IRS = Intergroup Rhabdomyosarcoma Study

Sarcoma sinovial sin otra especificación recidivante

La supervivencia tras una recidiva es precaria (30-40 % a los 5 años). Los factores relacionados con el desenlace tras una recidiva son la duración de la primera remisión (mayor, menor o igual de 18 meses) y la ausencia de una segunda remisión. La radioterapia corporal estereotática se puede utilizar dirigida a las metástasis pulmonares específicas. Por lo general, se considera su aplicación después de, por lo menos, una resección para confirmar la presencia de enfermedad metastásica. En nuestro país, esta modalidad terapéutica se recomienda a pacientes con lesiones que comprometan el intercambio de aire (con localización adyacente a los bronquios) o que causen dolor (por invasión de la pared torácica).

Sarcoma epiteliode

Es un tumor mesenquimatoso infrecuente, que tiene una histogénesis incierta y muestra diferenciación de múltiples estirpes.

Cuadro clínico inicial

Por lo general, se manifiesta como un nódulo firme ubicado en el tejido blando profundo y es de crecimiento lento. El de tipo proximal afecta principalmente a los adultos y compromete el esqueleto axial y los sitios proximales. Este tumor es sumamente maligno y su tendencia es a metastizar los ganglios linfáticos.

Características moleculares

Se caracteriza por inactivación del gen SMARCB1, que está presente tanto en las formas convencionales como en los tipos proximales de sarcoma epitelioides. Esta anomalía produce aumento de la dependencia de EZH2 y formación de tumores.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Quimioterapia.
- Cirugía.
- Cirugía antes o después de la radioterapia.

Esta enfermedad tiene predisposición a causar metástasis oculta en los ganglios linfáticos, por lo que la evaluación de los pacientes debe ser rigurosa. Es recomendable realizar una toma de muestra para biopsia de los ganglios linfáticos sospechosos y del ganglio linfático centinela en caso de sarcoma epitelioides de extremidades o glúteos, cuando no existe evidencia clínica (por imágenes o por examen físico) de ganglios aumentados de volumen. El tratamiento más eficaz es la resección quirúrgica de los tumores primarios y los recidivantes.

Sarcoma de la parte blanda alveolar

Esta tipología de sarcoma representa el 1,4 % de los sarcomas de tejido blando en pacientes menores de 20 años.

Cuadro clínico inicial

La media de edad es 25 años. Con frecuencia afecta las extremidades, pero a veces se presenta en la región oral y maxilofacial. En los niños se puede manifestar como enfermedad metastásica evidente, que raras veces son encefálicas y pulmonares tardías.

Características moleculares

Este tumor tiene una histogénesis incierta caracterizada por una translocación cromosómica constante t(X;17) (p11,2; q25) en la que se fusiona el gen ASPSCR1 con el TFE3.

Pronóstico

En los niños puede tener una evolución muy lenta. En ocasiones presentan recidiva varios años después de un período de remisión aparente. Por lo infrecuentes que son debe considerarse la participación de todos los niños en ensayos clínicos prospectivos.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía.
- Cirugía antes o después de la radioterapia.
- Terapia dirigida (inhibidor de la tirosina cinasa).

Sarcoma de tejido blando de células claras

Este tumor previamente se llamaba (de modo incorrecto) *melanoma maligno de las partes blandas*. Es infrecuente y por lo general afecta los tejidos blandos profundos de las extremidades. También se llama *sarcoma de células blandas de tendones y aponeurosis*. Afecta a adolescentes y adultos jóvenes. Los pacientes con mejor resultado son aquellos que poseen los tumores localizados, pequeños, con índice mitótico bajo y grado histológico intermedio.

Cuadro clínico inicial

El tumor afecta con mayor frecuencia las extremidades inferiores, particularmente pies, talón y tobillo. Tiene alta predisposición a la diseminación ganglionar, especialmente a los ganglios linfáticos regionales (12-43 %). Es común que su la evolución clínica sea muy lenta.

Características moleculares

Esta entidad se caracteriza por una fusión de los genes *EWSR1-ATF1* o *EWSR1-CREB1*.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía.
- Cirugía antes o después de la radioterapia.

Crondrosarcoma mixoide extraesquelético

Es poco frecuente y representa solo el 2,3 % de todos los sarcomas de tejido blando. Se ha notificado en niños y adolescentes.

Características moleculares

Se han identificado varias anomalías citogenéticas. La más frecuente es la translocación t(9;22) (q22;q12), que compromete los genes *EWSR1-NR4A3*.

Pronóstico

Habitualmente, el tumor se considera con potencial maligno de bajo grado, aunque se ha observado un incremento del potencial maligno en pacientes que tienen seguimiento durante largo tiempo. La evolución es lenta y prolongada. Existe compromiso ganglionar y se notifican recidivas locales (57 %) y diseminación metastásica a los pulmones (26 %).

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía.
- Radioterapia.

Neoplasias con diferenciación de células perivasculares epiteloideas

Factores de riesgo y características moleculares

Las células perivasculares epiteloideas (PEComas, según sus siglas en inglés) benignas son frecuentes en los casos de esclerosis tuberosas. Es un síndrome autosómico dominante que predispone al cáncer de células renales y a los tumores encefálicos. La causa de la esclerosis tuberosa es la inactivación en la línea germinal de *TSC1* (9q34) o *TSC2* (16p13.3). En las células perivasculares epiteloideas esporádicas se encuentra la inactivación somática de los mismos genes oncosupresores. La inactivación de cualquiera de estos genes produce

la estimulación de la vía TOR, lo que permite el tratamiento basado en inhibidores del mTOR para los que no se curan mediante cirugía. Una proporción baja de las células perivasculares epiteloideas tiene reordenamientos de TFE3 con fusiones que comprometen varios genes, entre ellos SFPQ/PSF y RAD51B.

Cuadro clínico inicial

Se presentan con baja frecuencia en varios sitios, dentro de los que se incluyen el espacio gastrointestinal, pulmonar, ginecológico y genitourinario. Las que afectan tejido blando, visceral y ginecológico se observan mayormente en mujeres de mediana edad. Por lo general, no se relaciona con el complejo de la esclerosis tuberosa y su evolución puede ser lenta.

Pronóstico y tratamiento

La mayoría de los casos tienen un curso clínico benigno, pero se ha observado un comportamiento maligno en dependencia del tamaño tumoral, el índice mitótico y la presencia de necrosis. No se han definido las opciones de tratamiento. Se recomienda la cirugía o la observación después de la cirugía, cuando el tumor es voluminoso.

Sarcoma indiferenciado o sin clasificar

Los pacientes que padecen esta enfermedad tienen afectación de sitios y el desenlace es similar a los que portan rhabdomyosarcoma alveolar. Los ensayos terapéuticos de adultos con sarcoma de tejido blando, incluyen pacientes con sarcoma indiferenciado de tejido blando y otras características histológicas. Reciben tratamientos semejantes con ifosfamida ($3 \text{ g/m}^2/\text{día}$, por 3 días) y doxorubicina ($37,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, por 2 días). En ocasiones se emplean otros fármacos quimioterapéuticos, cirugía y radioterapia.

Sarcoma pleomórfico indiferenciado e histiocitoma fibroso maligno (grado alto)

En un momento determinado, el histiocitoma fibroso maligno fue el tipo histológico más común en los adultos con sarcomas de tejido blando. Sin embargo, desde que se identificó en los primeros años de la década de 1960, ha persistido la controversia sobre el histiocitoma fibroso maligno en términos de su histogénesis, y su validez como entidad clínico-patológica independiente.

La última clasificación de la OMS no incluye el histiocitoma fibroso maligno como una categoría diagnóstica diferenciada, sino como un subtipo de sarcoma indiferenciado pleomórfico que representa del 2 % a 6 % de todos los sarcomas de tejido blando en los niños.

Características moleculares

Los sarcomas indiferenciados con la amplificación 12q13-15, como MDM2 y CDK4 se clasifican mejor como liposarcomas desdiferenciados. La relación entre este tumor y la familia de tumores indiferenciados o sin clasificar, con características morfológicas de células fusiformes, permanece sin definir. Estos tumores pueden surgir en sitios previamente irradiados o como una neoplasia secundaria en pacientes con retinoblastoma.

Cuadro clínico inicial y tratamiento

Se presentan principalmente en la 2.^{da} década de vida. Por lo general se localizan en las extremidades. Puede existir respuesta clínica ante el régimen de la doxorubicina ($37,5 \text{ mg/m}^2 \times 2$ días cada 21 días). La presencia de metástasis resulta muy desfavorable.

Tumores vasculares

Los tumores vasculares varían desde los hemangiomas, que siempre se consideran benignos, hasta los angiosarcomas, que son malignos. Los tumores vasculares malignos incluyen los siguientes subtipos:

- Hemangioendotelioma epiteloide.
- Angiosarcoma de tejido blando.

Hemangioendotelioma epiteloide

Ocasionalmente, se presentan a una edad temprana, con incidencia máxima en la 4.^{ta} y 5.^{ta} décadas de la vida. Estos tumores pueden tener una evolución poco activa o de gran malignidad y la supervivencia general de 5 años es del 73 %. La presencia de efusiones, el tamaño tumoral mayor de 3 cm y un índice mitótico alto (más de 3 mitosis/50 campos de gran aumento) se relacionan con un desenlace desfavorable.

Características histopatológicas y moleculares

Se describe la fusión génica WWTR1-CAMTA1 en un gran número de pacientes y con menos frecuencia la fusión genética YAP1-TFE3. No es posible dirigir el efecto de los medicamentos actuales de forma directa a estas

fusiones. Se describe monoclonalidad en las lesiones hepáticas múltiples, que son indicativas de un proceso metastásico.

Cuadro clínico inicial y evaluación diagnóstica

Los sitios comunes de compromiso son el hígado (21 %), hígado y pulmón (18 %), solo el pulmón (12 %) y solo hueso (14 %). El cuadro clínico inicial depende del sitio comprometido:

- Hígado: los nódulos hepáticos exhiben vascularización central en la ecografía, mejor contraste de las lesiones en la tomografía axial computarizada, señal T1 baja y señal T2 moderada en las imágenes por resonancia magnética nuclear.
- Pulmón: en ocasiones puede ser asintomático y constituye un hallazgo en la radiografía de tórax. Se relaciona con dolor pleural, hemoptisis, anemia y fibrosis.
- Hueso: las metástasis óseas a veces se relacionan con una fractura patológica. En las radiografías pueden constatare lesiones osteolíticas bien definidas, múltiples o solitarias.
- Tejido blando: el 30 % de los casos con tejido blando comprometido se vinculan a metástasis. La evolución es altamente maligna, con escasa respuesta a la quimioterapia.
- Piel: las lesiones cutáneas se presentan de forma sobresaliente y nodular o en placas calientes de color marrón rojizo.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Observación.
- Cirugía.
- Inmunoterapia.
- Terapia dirigida.
- Quimioterapia.

La cirugía se utiliza siempre que sea posible y el trasplante de hígado se reserva para los casos con lesiones hepáticas muy malignas, con o sin metástasis. Si decide una terapia dirigida a la enfermedad en progresión, el objetivo principal del tratamiento es el cuidado paliativo para aumentar al máximo la calidad de vida, mientras se intenta reducir la tensión relacionada con la enfermedad terminal. La observación se justifica en casos con baja malignidad. Para los tumores más malignos, se utiliza el interferón α -IFN con dosis inicial de 3×10^6 U x 3/semana

por vía subcutánea o intramuscular. En caso de respuesta o enfermedad estable, el tratamiento debe continuar durante 9 a 12 meses con un seguimiento estricto hematológico, perfil hepático y perfil renal.

Angiosarcoma de tejido blando

Es un tumor vascular poco frecuente (representa el 2 % de los sarcomas), con gran malignidad. Puede surgir en cualquier parte del cuerpo, sin embargo, es más común en el tejido blando. No son reiterados en los niños y no está claro si la fisiopatología de este tumor es diferente en la población pediátrica. Se han notificado recién nacidos y lactantes mayores que presentan al inicio lesiones cutáneas y hepáticas múltiples, algunas de las cuales expresan GLUT1.

Factores de riesgo

Los riesgos pueden ser:

- Exposición al cloruro de vinilo.
- Exposición a la radiación.
- Linfedema crónico por cualquier causa, incluso el síndrome de Stewart-Treves.

Características histopatológicas y moleculares

Son tumores principalmente aneuploides. Los pocos casos que surgen de lesiones benignas, como los hemangiomas, siguen una vía distintiva que se investiga en la actualidad. En el angiosarcoma inducido por radiación se observa amplificación de MYC. El diagnóstico histopatológico resulta difícil, pues existen áreas de atipia variada. La necrosis y la hemorragia son comunes. Los tumores se tiñen para analizar el factor VIII, el CD31 y el CD34.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía (enfermedad localizada).
- Radioterapia (enfermedad cutánea localizada en adultos).
- Cirugía, quimioterapia y radioterapia (enfermedad metastásica).

La enfermedad localizada se cura mediante la cirugía radical. La resección quirúrgica completa es fundamental para los angiosarcomas y los linfangiosarcomas, a pesar de que el tumor se encoge en algunos pacientes tratados con terapia local o sistémica. Se puede tratar además con radioterapia, en especial el

angiosarcoma cutáneo. La mayoría de los casos se observan en adultos.

Para la enfermedad metastásica se indica el tratamiento multimodal con cirugía, quimioterapia sistémica y radioterapia, a pesar de que rara vez es curativo. El objetivo de esta terapia es el control de la enfermedad, con tasas de supervivencia sin progresión de 3 a 7 meses y una media de supervivencia general de 14 a 18 meses. Tanto en adultos como en niños se notifican tasas de supervivencia general de 5 años en el 20 % al 35 %.

Bibliografía

- Agimy, A., Bieg, M., Michal, M. *et al.* (2017). Recurrent Somatic PDG FRB Mutations in Sporadic Infantile. Solitary Adult Myofibromas But Not in Angioleiomyomas and Myopericytoma. *Am Surg Pathol* 41 (2), pp. 195-203.
- Alcorn, K. M., Deans, K. J., Congeni, A. *et al.* (2013). Sentinel lymph node biopsy in pediatric soft tissue sarcoma patients: utility and concordance with Imaging. *Pediatr Surg* 48 (9), pp. 1903-1906.
- Bahig, H., Roberge, D., Bosch, W. *et al.* (2013). Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for preoperative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *J Radiat Oncol Biol Phys* 86 (2), pp. 298-303.
- Baldini, E. H., Wang, D., Hass, R. L. *et al.* (2015). Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma Preliminary Consensus of an International. *J Radiat Oncol Biol Phys* 92 (3), pp. 602-612.
- Benesch, M., von Bueren, A. O., Dantonello, T. *et al.* (2013). Primary intracranial soft tissue sarcoma in children and adolescents a cooperative analysis of the European CWS and HIT study groups. *J Neurooncol* 11 (3), pp. 337-345.
- Bishop, A. J., Zagars, G. K., Torres, K. E. *et al.* (2015). Combined Modality Management Retroperitoneal Sarcomas: A Single Institution Series of 121 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93 (1), pp. 158-165.
- Casey, D. L., Friedman, D. N., Moskowitz, C. S. *et al.* (2015). Second cancer risk in childhood cancer survivors treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Pediatr Blood Cancer* 62 (2), pp. 311-316.
- Crompton, J. G., Ogura, K., Berthal, N. M. *et al.* (2018). Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas. *J Clin Oncol* 36 (2), pp. 111-117.
- Chang, F., Syrjänen, S., Syrjänen, K. (1995). Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 13 (4), pp. 1009-1022.
- Dall'gna, P., De Corti, F., Alaggio, R. *et al.* (2014). Sentinel node biopsy in pediatric patients: the experience in a single institution. *Eur J Pediatr Surg* 24 (6), pp. 482-487.
- Demetri, G. D., Chawla, S. P., Ray-Coquard, I. *et al.* (2013). Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus

- placebo to control metastatic metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 31 (19), pp. 2485-2492.
- Federico, S. M., Spunt, S. L., Krasin, M. J. et al. (2013). Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (7), pp. 1128-1134.
- Ferran, A., Magni, C., Bergamaschi, L. et al. (2017). Pediatric nonhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas arising at visceral sites. *Pediatr Blood Cancer* 64 (9).
- Haller, F., Knopf, J., Ackermann, A. et al. (2016). Paediatric and adult soft tissue sarcomas with NTPK1 gene fusions a subset of spindle cell sarcomas unified by a prominent myopericytic/haemangiopericytic pattern. *J Pathol* 238 (5), pp. 700-710.
- Has, R. L., Gronchi, A., van de Sande, M. A. J. et al. (2018). Perioperative Management Extremity Soft Tissue Sarcomas. *J Clin Oncol* 36 (2), pp. 118-124.
- Hisaoka, M., Ishida, T., Kuo, T. T. et al. (2008). Clear cell sarcoma of soft tissue a clinico-pathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 32 (3), pp. 452-460.
- Maki, R. G., Folpe, A. L., Guadagnolo, B. A. et al. (2017). Soft tissue sarcoma-unusual histologies and sites". In: Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L. et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8.th ed. New York: (s.e.), pp. 539-545.
- Mertens, F., Antonescu, C. R., Hohenberger, P. et al. (2009). Translocation-related sarcomas. *Semin Oncol* 36 (4), pp. 312-323.
- Mir, O., Brodowicz, T., Italiano, A. et al. (2016). Safety and Efficacy of Regorafenib in Patients with Advanced soft Tissue Sarcoma (REGOSARC) a Randomised Double-Blind Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* 17 (12), pp. 1732-1742.
- Nussbaum, D. P., Rushing, C. N., Lane, W. O. et al. (2016). Preoperative or Postoperative Radiotherapy versus Surgery Alone for Retroperitoneal Sarcoma a Case-Control, Propensity Score-Matched Analysis or a Nationwide Clinical Oncology Database. *Lancet Oncol* 17 (7), pp. 966-975.
- O'Sullivan, B., Maki, R. G., Aquilnik, M. et al. (2017). Soft tissue sarcoma of the head and neck. In: Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L. et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8.th ed. New York: (s.e.), pp 499-505.
- Parida, L., Morrison, G. T., Shammas, A. et al. (2012). Role of lymphoscintigraphy and Sentinel lymph Node Biopsy in the Management of Pediatric Melanoma and Sarcoma. *Pediatr Surg Int* 28 (6), pp. 571-578.
- Plon, S. E., Malkin, D. (2015). Childhood cancer and hereditary. In Pizzo, P. A., Poplack, D. G. (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7.th ed. Philadelphia: (s.e.), pp.13-31.
- Pollock, R. E., Maki, R. G., Baldini, E. H. (2017). Soft Tissue Sarcoma of the Retroperitoneum. In: Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L. et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8.th ed. New York: (s.e.), pp 531-537.

- Qureshi, Y. A., Huddy, J. R., Miller, J. D. *et al.* (2012). Unplanned excision of soft tissue sarcoma results in increased rates of local recurrence despite full further oncological treatment. *Ann Surg Oncol* 19 (9), pp. 781-787.
- Raut, C. P., Maki, R. G., Baldini, E. H. *et al.* (2017). Soft tissue sarcoma of the abdomen and thoracic visceral organs. In: Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L. *et al.* (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8.th ed. New York: (s.e.), pp. 517-521.
- Ries, L. A., Smith, M. A., Gurney, J. G. *et al* (eds.) (2019). Cancer incidence and survival among children and adolescents. SEER Program 1975-1995. Unite State: National Cancer Institute.
- Romeo, S., Dei Tos, A. P. (2011). Clinical application of molecular pathology in sarcomas. *Curr Opin Oncol* 23 (4), pp. 379-384.
- Sandberg, A. A. (2001). Translocations in malignant tumors. *Am J Pathol* 159 (6), pp. 1979-1980.
- Sargar, K., Kao, S. C., Spunt, S. I. *et al.* (2005). MRI and CT of Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma in Children: A Report from Children's Oncology Group Study ARST0332. *AJR Am J Roentgenol* 205 (2): pp 414-420.
- Schaefer, I. M., Cote, G. M., Hormick, J. L. (2018). Contemporary Sarcoma Dignosis, Genetics and Genomics. *J Clin Oncol* 36 (2), pp 101-110.
- Slater, O., Shipley, J. (2007). Clinical Relevance of Molecular Genetics to Paediatric Sarcomas. *J Clin Pathol* 60 (11), pp. 1187-1194.
- Smith, M. A., Altekruze, S. F., Adamson, P. C. *et al.* (2014). Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16), pp. 2197-2506.
- Spunt, S. L., Million, Coffin, L. C. (2015). The nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. In: Pizzo, P. A., Poplack, D. G. (eds.). *Principles and Practic Onclogy*. 7.th ed. Philadelphia: (s. e.), pp 827-854.
- Spunt, S. L., Millon, L., Anderson, J. R. *et al.* (2014). Risk-based treatment for nonrhabdomysarcoma soft tissue soft tissue sarcomas (NRSTS) in patients under 30 years of age. Children's Oncology Group study ARST0332. *J Clin Oncol* 32.
- Tateishi, U., Hosono, A., Makimoto, A. *et al.* (2007). Accuracy of 18F fluoroeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 29(9), pp 608-612.
- Tuttle, R., Kane, J. M. (2015). Biopsy techniques for soft tissue and bowel sarcomas. *J Surg Oncol* 11(5), pp 504-512.
- Wagner, L. M., Kremer, N., Gelfand, M. J. *et al.* (2017). Delection of lymph node metastases in pediatric and adolescent/young adult sarcoma: Sentinel lymph node biopsy versus fludeoxyglucose positron emission tomography imging-A prospective trial. *Cancer* 123 (1), pp. 155-160.

- Waxweiler, T. V., Rusthoven, C. G., Proper, M. S. et al. (2015). Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in Children: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis Validating CCOG Risk Stratifications. *J Radiat Oncol Biol Phys* 92 (2), pp. 339-348.
- Wong, J. R., Morton, L. M., Trucker, M. A. et al. (2014). Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 32 (29), pp. 3284-3290.
- Yoon, S. S., Maki, R. G., Edge, S. B. et al. (2017). Soft tissue sarcoma of the trunk and extremities. In: Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L. et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8.th ed. New York: (s.e.), pp. 507-515.



Rabdomiosarcomas

Epidemiología

El rabdomiosarcoma infantil es un tumor maligno del tejido blando de origen mesenquimatoso. En niños de 0 a 14 años, representa alrededor del 3,5 % del total de casos diagnosticados con cáncer, y el 2 % entre los 15 y 19 años. Los subtipos histológicos del rabdomiosarcoma son:

- Embrionario: Predomina en los varones con una proporción de 1:5. La incidencia máxima se presenta en el grupo de 0 a 4 años, lo que representa alrededor de 4 casos cada un millón de niños. En los adolescentes, la tasa es menor, lo que significa alrededor de 1,5 casos cada un millón de adolescentes. Este subtipo agrupa el 57 % de los pacientes que se reportan en la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).
- Alveolar: Su incidencia no varía según el sexo y es constante de 0 a 19 años, lo que representa alrededor de 1 caso cada un millón de niños y adolescentes. Este subtipo agrupa el 23 % de los pacientes en la base de datos SEER.
- Otros tipos: Se incluyen los subtipos pleomórfico o anaplásico, mixto y de células fusiformes, que agrupan cada uno menos del 2 % de los niños con rabdomiosarcoma.
- Sitios primarios más comunes del rabdomiosarcoma:
 - Región de la cabeza y el cuello (alrededor del 25 %).
 - Aparato genitourinario (alrededor del 31 %).
 - Extremidades (alrededor del 13 %). Entre los tumores de las extremidades, los de la mano y el pie son más frecuentes en pacientes de más edad y tienen características histológicas alveolares.

Otros sitios primarios de localización menos comunes son el tronco, la pared torácica, la región anal o perianal, el abdomen, el retroperitoneo y las vías biliares.

Factores de riesgo

La mayoría de los casos de rabdomiosarcoma se presentan de forma esporádica sin ningún factor de riesgo identificado, a excepción de factores genéticos como:

- Síndrome de susceptibilidad al cáncer de Li-Fraumeni con mutaciones de la línea germinal en TP53.
- Síndrome DICER1.
- Neurofibromatosis de tipo I.
- Síndrome de Costello con mutaciones de la línea germinal en HRAS.
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann relacionado frecuentemente con tumor de Wilms y hepatoblastoma.
- Síndrome de Noonan.

El sobrepeso al nacer y patrones fuera de los índices normales en la edad gestacional (como la talla del feto) se vinculan con el aumento de la incidencia del rabdomiosarcoma embrionario. Los factores pronósticos relacionados con aspectos clínicos y biológicos son:

- Edad: Los niños de 1 a 9 años tienen un mejor pronóstico, mientras que en los mayores o en los lactantes es menos favorable.
- Edad temprana: En los lactantes, la evolución puede ser desfavorable, pues las dosis de quimioterapia se reducen para evitar la alta toxicidad que producen en esta etapa de la vida. Los niños de 0 a 1 año de vida tienen menos probabilidad de recibir radioterapia para el control local por la elevada incidencia de efectos tardíos.
- Niños mayores: Los límites superiores de las dosis de vincristina y actinomicin-D se determinan según el área de superficie corporal. La vincristina se indica en dosis bajas por la neurotoxicidad que produce.
- Adolescentes: Presentan características tumorales desfavorables, lo que justifica un mal pronóstico en el tipo histológico alveolar, con compromiso ganglionar regional. En esta edad se puede aparecer enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.
- Sitio de origen: El pronóstico varía de acuerdo al sitio del tumor primario.
- Tamaño del tumor: Los niños con tumores más pequeños (< 5 cm) tienen mejores posibilidades de supervivencia que los que presentan tumores más

grandes (+ 5 cm). El volumen y el diámetro máximo del tumor tienen una influencia directa en el desenlace de la enfermedad.

- Resecabilidad: la resección sin deficiencia funcional depende del tamaño y el sitio del tumor inicial, sin incluir las características biológicas de la enfermedad. El pronóstico mejora con el uso de la terapia multimodal. Todos los pacientes requieren de la quimioterapia y al menos el 85 % se beneficia con la radioterapia, lo que ayuda a una mejor evolución de los pacientes que padecen enfermedad irreseccable.
- Subtipo histopatológico: El subtipo alveolar es más frecuente en pacientes con características clínicas menos favorables, que se presentan en edades comprendidas entre menores de 1 año o mayores de 10 años. Son tumores primarios de extremidades y tronco que pueden presentar enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Cuando se comprometen los ganglios linfáticos regionales, la evolución es significativamente más desfavorable (supervivencia sin fracaso terapéutico a 5 años del 43 %) que cuando no presentan este nivel de afectación (supervivencia sin fracaso terapéutico a 5 años del 73 %). En general, el desenlace es más precario que en los pacientes con rhabdomyosarcoma embrionario.
- PAX3/PAX7-FOXO1: Alrededor de 30 % de los niños diagnosticados con rhabdomyosarcoma padecen de este subtipo alveolar que afecta con mayor frecuencia a los adolescentes y enfermos cuyo sitio primario compromete las extremidades, el tronco, la región perineal o perianal. De estos casos con características histológicas alveolares, el 80 % presenta 1 de 2 fusiones génicas: PAX3 en el cromosoma 2, o PAX7 en el cromosoma 1, con FOXO1 en el cromosoma 13. Los pacientes sin fusión tienen un desenlace similar a los que sufren de rhabdomyosarcoma embrionario y se vincula con tasas de supervivencias más prolongadas.
- Rhabdomyosarcoma fusocelular o esclerosante: se observa en niños grandes y adultos. Existe una mutación específica en MYOD1 que se vincula con un aumento del riesgo de fracaso local y a distancia.
- Metástasis en el momento del diagnóstico: los niños con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico tienen el pronóstico más desfavorable.

La importancia de un adecuado pronóstico de la enfermedad metastásica se modifica por los siguientes aspectos:

- Características histológicas del tumor: el rhabdomyosarcoma embrionario es más favorable que el alveolar. Solo los pacientes con características

histológicas alveolares y enfermedad ganglionar regional tienen un pronóstico más desfavorable, siempre que la enfermedad regional se trate con radioterapia.

- Edad del paciente en el momento del diagnóstico: menores de 10 años con rhabdomyosarcoma embrionario.
- Sitio de la enfermedad metastásica: los pacientes con tumores primarios genitourinarios metastásicos (fuera de la vejiga y la próstata) presentan un pronóstico más favorable que los que tienen enfermedad metastásica en otros sitios primarios.
- Número de sitios metastásicos.
- Compromiso ganglionar en el momento del diagnóstico: presentan un pronóstico desfavorable y la evaluación clínica o por imágenes se realiza antes de cualquier tratamiento. Es posible que la identificación del ganglio linfático centinela mediante un método adecuado sea útil para la evaluación. Es recomendable realizar un muestreo quirúrgico de los ganglios sospechosos. Se selecciona un ganglio sospechoso y se le hace una biopsia abierta en lugar de una aspiración con aguja (en algunos casos esta última resulta apropiada).
- En las extremidades y el tronco, la evaluación del ganglio linfático centinela es más exacta para el diagnóstico que el muestreo aleatorio de ganglios linfáticos regionales. Cuando no existe compromiso clínico ganglionar en dicha zona, la biopsia de ganglio linfático centinela es una elección del especialista para este muestreo. Ante la presencia de ganglios linfáticos agrandados se recomienda la ejecución de una biopsia con aguja o abierta.
- Cuando existe compromiso ganglionar se administra radioterapia adyuvante para mejorar el control regional.
- Respuesta a la quimioterapia medida por imágenes: los estudios de imágenes (en la actualidad secuenciales) como la tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor F 18-fludeoxiglucosa (TAC contrastado en Cuba) puede ser un indicador temprano para conocer la respuesta después del tratamiento.

Clasificación celular del rhabdomyosarcoma infantil

Los subtipos histológicos del rhabdomyosarcoma infantil, según la 4.^{ta} edición de la *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone* son:

- Rhabdomyosarcoma embrionario.
- Rhabdomyosarcoma alveolar.

- Rbdomiosarcoma de células fusiformes o esclerosante.
- Rbdomiosarcoma pleomórfico.

Rbdomiosarcoma embrionario

Este subtipo incluye la variedad botrioides y se observa con mayor frecuencia en la niñez. Representa alrededor del 60 % al 70 % de los rbdomiosarcomas infantiles. Generalmente se desarrollan en la región de la cabeza y el cuello o en el aparato genitourinario, aunque es posible que se presenten en cualquier sitio primario.

Los tumores botrioides representan cerca del 10 % de todos los casos de rbdomiosarcoma embrionarios. Surgen debajo de la mucosa de los orificios corporales como la vagina, la vejiga, la nasofaringe y las vías biliares. Actualmente, se incluyen en la 4.^{ta} edición de la *WHO Clasification of Tumors of SoftTissue and Bone* y en el Children's Oncology Group (COG) como *rbdomiosarcoma embrionario clásico*.

Rbdomiosarcoma alveolar

Este subtipo representa alrededor del 30 % de los pacientes que padecen de rbdomiosarcoma. Con mayor frecuencia se observa en adolescentes, con afectación en sitios primarios que comprometen las extremidades, el tronco y la región perineal o perianal. El 80 % de los casos presentan 1 de 2 fusiones génicas: PAX3 en el cromosoma 2 o PAX7 en el cromosoma 1, con FOXO1 en el cromosoma 13. Los enfermos sin una fusión tienen un pronóstico similar a los que tienen rbdomiosarcoma embrionario.

Rbdomiosarcoma células fusiformes o esclerosante

Esta variedad se agregó como subtipo separado del rbdomiosarcoma (según la 4.^{ta} edición de la *WHO Classification of Tumors of SoftTissue and Bone*). Las variantes de células fusiformes del rbdomiosarcoma embrionario afectan con mayor frecuencia el sitio paratesticular. El rbdomiosarcoma esclerosante es más común en adultos. Aparece en las extremidades y la región de la cabeza y el cuello. Su evolución es más maligna y se han identificado mutaciones recurrentes en MYOD1. Los datos sobre la evolución del rbdomiosarcoma esclerosante en la población pediátrica son limitados.

Rbdomiosarcoma pleomórfico

Son predominantes en adultos entre la 5.^{ta} y 6.^{ta} décadas de vida. Los sitios comprometidos más frecuentes son las extremidades y el pronóstico es normalmente precario.

Características moleculares del rabdomiosarcoma

Las características histológicas de los subtipos embrionarios y alveolares se utilizan para la confirmación diagnóstica, pues presentan peculiaridades moleculares que los distinguen y sirven para asignar el grupo de riesgo, determinar el tratamiento y vigilar la enfermedad residual durante el proceso.

Características histológicas embrionarias

Los tumores embrionarios presentan pérdida de heterocigosis en 11p15 y ganancias en el cromosoma 8. Tienen una tasa de mutación de fondo y una tasa de variación mononucleotídica más alta que los tumores alveolares. El número de mutaciones somáticas aumenta en edades más avanzadas en el momento del diagnóstico. Los genes con mutaciones recurrentes son los de la vía RAS (NRAS, KRAS, HRAS y NF1) que se observan juntos en casi 1/3 de los casos. Otros genes con mutaciones recurrentes son FGFR4, PIK3CA, CTNNB1, FBXW7 y BCOR, presentes en menos del 10 % de los pacientes.

Características histológicas embrionarias con anaplasia

Se notifica la presencia de anaplasia en un número pequeño de casos con rabdomiosarcoma, principalmente en menores de 10 años con el subtipo embrionario. El rabdomiosarcoma con morfología alveolar sin anaplasia puede ser una manifestación del cuadro clínico inicial en niños con síndrome de Li-Fraumeni y mutaciones de la línea germinal en TP53.

Características histológicas alveolares

Del 70 % al 80 % se caracteriza por translocaciones entre el gen FOXO1 en el cromosoma 13 y el gen PAX3 en el cromosoma 2 (t (2; 13)(q35;q14) o el gen PAX7 en el cromosoma 1 (t (1;13)(p36;q14). Otras fusiones inusuales son PAX3-NCOA1 y PAX3-INO80D. Las translocaciones en las que participa el gen PAX3 se muestran en el 59 % de los casos, mientras que el gen PAX7 se evidencia en el 19 %. Los pacientes con características histológicas alveolares de variante sólida tienen una incidencia más baja de fusiones génicas PAX-FOXO1 que los que poseen características histológicas alveolares clásicas. Para el diagnóstico de este subtipo se recomienda la hibridación fluorescente *in situ* o la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción, ya que el reordenamiento del gen FOXO1 se detecta con buena sensibilidad y especificidad, aunque es un procedimiento que en estos momentos no se hace en el país.

Las características histológicas alveolares relacionadas con el gen PAX7 con o sin enfermedad metastásica se presentan en los enfermos más jóvenes y se vinculan con tasas de supervivencia sin complicaciones más prolongadas que las asociadas al reordenamiento del gen PAX3. Los pacientes con características histológicas alveolares y el gen PAX3 tienen una incidencia más alta de tumor infiltrante (T2). Alrededor del 22 % de los casos con estas características alveolares no muestran translocación del gen PAX. Los tumores alveolares se caracterizan por una carga mutacional menor que los tumores sin fusión y tienen menos genes con mutaciones recurrentes, además de los reordenamientos de FOXO1. También se describen mutaciones en BCOR y PIK3CA, así como amplificaciones de MYCN, MIR17HG y CDK4.

Características histológicas fusocelulares o esclerosantes

En la Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone se propuso que el rabdomiosarcoma fusocelular o esclerosante fuera una entidad separada. Se necesitan más estudios para definir mejor la prevalencia y la importancia pronóstica de estos reordenamientos génicos en los niños pequeños con este padecimiento.

En los niños más grandes y adultos con rabdomiosarcoma fusocelular o esclerosante se aprecia una mutación específica en MYOD1 (p. L122R) en una gran proporción de pacientes. Las mutaciones activadoras en PIK3C se observan en la mitad de los casos, y el 60 % tienen una morfología esclerosante pura. La presencia de la mutación en MYOD1 se vincula con un aumento del riesgo de fracaso local y a distancia. Estos hallazgos subrayan las importantes diferencias entre los tumores embrionarios y los alveolares. Los datos demuestran que los tumores alveolares con la fusión PAX-FOXO1 son biológicamente y clínicamente diferentes de los tumores embrionarios y alveolares sin esta fusión.

Los ensayos de metilación del genoma completo permiten identificar de manera exacta los rabdomiosarcomas positivos para fusiones de PAX3 y PAX7, así como los tumores negativos para la fusión y mutación en RAS o que tienen el gen natural.

Evaluación para la estadificación

Antes de realizar una biopsia de la masa tumoral sospechosa, es necesario disponer de los resultados de estudios iniciales de imágenes y de laboratorio. Luego que el tumor se diagnostique y antes de comenzar el tratamiento se efectúa una evaluación amplia para determinar la extensión de la enfermedad.

- Exámenes hematológicos y hermoquímicos para evaluar principalmente la función renal, la función hepática y la función hematológica con LDH y coagulograma.
- Radiografía del tórax.
- Ultrasonido abdominal, ginecológico y de partes blandas según la localización de la enfermedad.
- Tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis.
- Imágenes por resonancia magnética (IRM) de la base del cráneo y el encéfalo (para los tumores parameningeos primarios) y del sitio primario para otros tumores primarios no parameningeos.
- Punción lumbar para realizar un estudio citológico de los espacios parameningeos.
- Evaluación de los ganglios linfáticos regionales.
- Vaginografía y cistografía miccional si el tumor se localiza en la región urogenital.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor 18 o FDG (flúor de soxiglucosa) para identificar áreas de posible enfermedad metastásica que no se observen con otras técnicas de imágenes. La eficacia de estas pruebas para identificar ganglios linfáticos comprometidos u otros sitios de enfermedad es importante para la estadificación.
- Evaluación histológica de los ganglios regionales de apariencia normal para todos los casos con rabdomiosarcoma primario de extremidad o tronco. En jóvenes de 10 años o más con localización paratesticular es obligatorio la disección del ganglio retroperitoneal con conservación de nervios ipsilateral. A menudo se identifica tumor microscópico, aunque su apariencia sea normal.
- Biopsia de médula ósea para pacientes seleccionados.
- Gammagrafía ósea para pacientes seleccionados.²

El proceso de estadificación incluye los siguientes pasos:

1. Asignación a un estadio: se determina a partir del sitio primario, el tamaño del tumor (dimensión más ancha) y la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia (criterios de tumor, ganglio linfático y metástasis (TNM).

² Tanto la biopsia de médula ósea como la gammagrafía ósea no se indican en aquellos casos con tumores embrionarios no invasivos localizados, sin compromiso ganglionar regional y tumores alveolares del grupo I. Se elimina la evaluación de la médula ósea y la gammagrafía ósea en el momento del diagnóstico.

2. Asignación a un grupo: se determina a partir del estado del procedimiento quirúrgico inicial (resección o biopsia), con evaluación patológica del margen tumoral y del compromiso ganglionar antes de comenzar el tratamiento.
3. Asignación a un grupo de riesgo: se determina a partir del estadio, el grupo y el tipo histológico.

Asignación a un estadio

En los protocolos actuales (Tabla 15 y 16) para el tratamiento del rabdomiosarcoma (*Soft Tissue Sarcoma Committee del Children's Oncology Group: sistema de Estadificación*) se utiliza un sistema de estadificación pretratamiento basado en el TNM, que incorpora el sitio de tumor primario, la presencia o ausencia de invasión tumoral en los tejidos circundantes, el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis.

Tabla 15. Sistema de estadificación

Término	Definición
Sitio favorable	Órbita, sitio no parameningeo de la cabeza y el cuello, aparato genitourinario fuera del riñón, vejiga, próstata y vías biliares
Sitio desfavorable	Cualquier sitio que no sea favorable
T1	Tumor confinado en el órgano o tejido de origen (no invasivo)
T2	Tumor que se extiende más allá del órgano o tejido de origen (invasivo)
a	Tumor que mide ≤ 5 cm en su mayor dimensión
b	Tumor que mide > 5 cm en su mayor dimensión
N0	Sin compromiso de ganglios linfáticos regionales
N1	Compromiso clínico de ganglios linfáticos regionales
Término	Definición
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluados, sin información
M0	Sin enfermedad metastásica
M1	Enfermedad metastásica

Tabla 16. Sistema de estadificación pretratamiento (SoftTissue Sarcoma Committee del Children's Oncology Group)

Estadio	Sitio del tumor primario	Estadio Ta	Tamaño del tumor	Ganglios linfáticos regionales a	Metástasis a distancia
1	Sitios favorables	T1 o T2	Cualquier tamaño	N0, N1 o NX	M0
2	Sitios desfavorables	T1 o T2	a ≤ 5 cm	N0 o NX	M0
3	Sitios desfavorables	T1 o T2	a ≤ 5 cm	N1	M0
			b > 5 cm	N0, N1 o NX	
4	Cualquier sitio	T1 o T2	Cualquier tamaño	N0, N1 o NX	M1

En este sistema, los grupos se definen a partir de la extensión de la enfermedad y de la integridad o extensión de la resección quirúrgica inicial, siempre después de la revisión patológica de las piezas tumorales (Tabla 17).

Tabla 17. Sistema de grupo quirúrgico patológico (SoftTissue Sarcoma Committee del Children's Oncology Group)

Grupo	Incidencia	Definición
I	Alrededor del 13 %	Tumor localizado, con extirpación completa y márgenes microscópicos limpios sin compromiso de ganglios linfáticos regionales
II	Alrededor del 20 %	Tumor localizado con extirpación completa y presencia de uno de los siguientes aspectos: – enfermedad residual microscópica – enfermedad regional y compromiso ganglionar regional con extirpación ganglionar macroscópica – enfermedad regional y compromiso ganglionar con extirpación microscópica, o compromiso histológico del ganglio linfático más alejado del tumor primario
III	Alrededor del 48 %	Tumor localizado con extirpación incompleta y enfermedad residual macroscópica después de una biopsia sola o de una resección subtotal
IV	Alrededor del 18 %	Metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Esta categoría incluye una de las siguientes situaciones: – indicios radiológicos de diseminación tumoral – células tumorales en el líquido cefalorraquídeo, el líquido pleural o peritoneal e implantes en estas áreas.

Asignación a un grupo de riesgo

Después de clasificar a los pacientes, se asigna un grupo de riesgo según el estadio, el grupo y el tipo histológico (Tabla 18). Los enfermos se clasifican para el protocolo en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo de recidiva de la enfermedad.

Tabla 18. Asignación del tratamiento según grupo de riesgo (Soft Tissue Sarcoma Committee del Children's Oncology Group: clasificación del Rhabdomyosarcoma Risk Group a partir del ensayo en curso ARST1431)

Grupo de riesgo	Tipo histológico	Estadio	Grupo
Riesgo bajo	Embrionario	1	I, II, III (solo orbitario)
	Embrionario	2	I, II
		1	III (no orbitario)
		2, 3	III
Riesgo intermedio	Embrionario	3	I, II
		4	IV (<10 años)
	Alveolar	1, 2, 3	I, II, III
Grupo de riesgo	Tipo histológico	Estadio	Grupo
Riesgo alto	Alveolar	4	IV
	Embrionario	4	IV (≥10 años)

Tratamiento multimodal del rhabdomyosarcoma infantil

Todos los niños con rhabdomyosarcoma necesitan un tratamiento multimodal con quimioterapia sistémica, cirugía, radioterapia (RT) o ambas modalidades para lograr el máximo control local tumoral. La resección quirúrgica se hace antes de la quimioterapia si entre sus riesgos no se determina desfiguración, compromiso funcional o disfunción orgánica. Si no es posible la resección quirúrgica, solo se realiza una biopsia inicial. Después de la quimioterapia inicial, los pacientes del grupo III reciben radioterapia definitiva para controlar el tumor primario.

En pacientes con tumores no resecados inicialmente, se recomienda una escisión primaria para extraer el tumor residual antes de comenzar la radioterapia, válido solo si resulta factible la escisión sin comprometer la parte funcional

y estética y si se anticipa una resección macroscópica completa. La radioterapia puede reducirse si se logra mediante la escisión primaria una resección completa o una enfermedad residual microscópica.

La terapia con radiaciones se dirige a los ganglios linfáticos clínicamente sospechosos (detectados por palpación o imágenes), excepto los que se someten a biopsia y no sean un rhabdomyosarcoma. También se administra esta modalidad terapéutica cuando el ganglio linfático centinela identifica enfermedad microscópica.

Las modalidades de tratamiento pueden ser:

- Cirugía (tratamiento de control local).
- Radioterapia (tratamiento de control local).
- Quimioterapia.

Las opciones de tratamiento del rhabdomyosarcoma utilizadas en Cuba son las que sugiere el Children's Oncology Group (COG). El objetivo principal es el empleo de la terapia local inmediatamente después de la cirugía o la biopsia inicial (excepto en pacientes con enfermedad metastásica), mediante el uso de la radioterapia en pacientes con enfermedad residual. El criterio de valoración objetivo es la supervivencia sin complicaciones, de manera que se evite la recaída y la terapia de rescate posterior.

Cirugía

El tratamiento de control local mediante la cirugía se caracteriza por:

- La extirpación quirúrgica de todo el tumor solo se considera cuando no provoque deterioros funcionales y cosméticos.
- Se recomienda la resección completa del tumor primario con margen de tejido normal y muestreo de posibles ganglios sospechosos obtenidos de la cuenca de drenaje ganglionar. Este es el procedimiento de preferencia, excepto en tumores de órbita y región genitourinaria que, aunque los márgenes sean normales, se realiza este muestreo.
- La resección completa del tumor primario es menos aplicable en pacientes con enfermedad metastásica confirmada al momento de la operación inicial, sin embargo, constituye una alternativa de abordaje si se logra no afectar la forma (cosmética) y la funcionalidad.
- Los pacientes con tumor residual microscópico tienen mejor pronóstico después de la extirpación inicial cuando, antes de comenzar con la quimioterapia, se les realiza un segundo procedimiento quirúrgico (nueva escisión primaria) para resecar el lecho del tumor primario y lograr la extirpación completa del tumor sin pérdida cosmética ni afectación de su funcionamiento.

- La cirugía de citorreducción no se recomienda en pacientes con rabdomiosarcoma. Hasta el momento, no existen datos comprobables de que la extirpación quirúrgica de las masas residuales detectadas mediante imágenes en el momento de terminar el tratamiento planificado mejore el desenlace. Por lo tanto, solo deben vigilarse sin intervención terapéutica.
- En los niños con rabdomiosarcoma de riesgo bajo, el control local no disminuye con dosis reducidas de radioterapia después de la resección quirúrgica.

Radioterapia

En pacientes con enfermedad residual microscópica o macroscópica después de una biopsia, resección quirúrgica inicial o quimioterapia es un método eficaz para lograr el control local del tumor. Los pacientes con extirpación total de un rabdomiosarcoma embrionario (grupo I) evolucionan bien sin radioterapia, sin embargo, para el 75 % de los grupos II al IV, el tratamiento con radiaciones se indica en la mayoría de los casos.

En más del 50 % de los enfermos con rabdomiosarcoma del grupo II se produce la recidiva local por no cumplir las instrucciones o por la omisión de la radioterapia. Los pacientes que tienen compromiso tumoral de los ganglios linfáticos regionales en el momento del diagnóstico tienen un riesgo más alto de fracaso local y a distancia que los que no muestran compromiso ganglionar.

Radioterapia de haz externo

La dosis de radiación según el grupo, el tipo histológico y el sitio de la enfermedad en niños con rabdomiosarcoma se describe en la Tabla 19:

El volumen de radiación se determina según la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, antes de la resección quirúrgica y del inicio de la quimioterapia. Se incluyen además los ganglios linfáticos regionales comprometidos clínicamente. Con los programas de radioterapia conformada y guiada por imágenes es posible usar un margen de 1 a 1,3 cm dirigida al volumen clínico diana o al volumen diana planificado. Si bien el volumen irradiado se modifica por consideraciones relacionadas con la tolerabilidad del tejido normal, se recomienda usar dosis completas de radiación dirigidas a la enfermedad residual macroscópica. Es apropiado también una reducción del volumen después de 36 Gy cuando la enfermedad responde a la quimioterapia en pacientes sin desplazamiento invasivo (T1) que remitieron en tamaño, pero no en tumores invasivos (T2).

De manera general, cuando se sincroniza la radioterapia puede administrarse la quimioterapia de 1 y 3 meses antes. El tratamiento con radiaciones se

administra por un período de 5 a 6 semanas (1,8 Gy al día x 5 días de la semana). Durante ese período, se modifica la quimioterapia para evitar la radiosensibilidad con la actinomicin-D y la doxorrubicina. Los pronósticos favorables convierten a la radioterapia en el tratamiento estándar para pacientes de rabdomiosarcoma con enfermedad residual macroscópica.

Tabla 19. Dosis de radioterapia (Children’s Oncology Group)

Grupo	Tratamiento
Grupo I	
Embrionario, negativo para fusión	No es necesaria la radioterapia
Positivo para FOXO1	36 Gy dirigido al sitio comprometido (prequimioterapia)
Grupo II	
N0 (enfermedad residual microscópica después de la cirugía)	36 Gy dirigido al sitio comprometido (prequimioterapia)
N1 (compromiso de ganglio linfático regional resecado)	41,4 Gy dirigido al sitio y los ganglios comprometidos (prequimioterapia)
Grupo III	
Tumores orbitarios y no orbitarios	45,4 Gy para tumores orbitarios en remisión completa
	50,4 Gy para otros sitios y los tumores orbitarios en remisión parcial. Reducción del volumen después de 36 Gy si la respuesta a la quimioterapia es excelente (o la remisión es completa luego de la escisión diferida) y existan tumores no invasivos que hagan presión
	Sin reducción del volumen para tumores invasivos
	59,4 Gy para mejorar la enfermedad residual a las 9 semanas para tumores > 5 cm (si se inscribieron en el protocolo del COG ARST1431 [NCT02567435]).
Grupo IV	
	Igual que los grupos anteriores incluyendo todos los sitios metastásicos si son inocuos y posibles, excepto en los pulmones (metástasis pulmonares) que se tratan con dosis de 12 Gy a 15 Gy según la edad.

Braquiterapia

La braquiterapia con implantes intracavitarios o intersticiales constituye otro método de control local que se usa en determinadas situaciones en niños con rhabdomyosarcoma, fundamentalmente en aquellos con tumores primarios en vagina y algunos sitios de la vejiga o la próstata. En Cuba no se indica la braquiterapia como modalidad terapéutica para estos casos, aunque se han tratado otros sitios, especialmente la cabeza y el cuello. Es importante reconocer que esta técnica exige destreza especializada y pericia. Los pacientes del grupo III que presentan enfermedad residual microscópica después de la quimioterapia con o sin cirugía diferida necesitan dosis de radiaciones de 36 Gy a 40 Gy para lograr un control local duradero.

Tratamiento en niños menores de 3 años

Los niños menores de 36 meses con diagnóstico de rhabdomyosarcoma presentan un desafío terapéutico por el alto riesgo de morbilidad relacionada con el tratamiento. Se han usado dosis de radiación reducidas cuando se obtienen márgenes negativos con la cirugía diferida, sin embargo, se administran dosis más altas para la mayoría de los pacientes y para los que no se pueden someter a resección quirúrgica. Las técnicas de radiación se diseñan para evitar la mayor cantidad de tejido normal, se incluyen abordajes conformacionales y técnicas de intensidad modulada o protones. Cuando se omite la radiación, incluso en los pacientes con enfermedad en estadio I, existe alto riesgo de recidiva local, lo que confirma la necesidad de indicar el tratamiento con radiaciones.

La escisión primaria diferida permite reducir la dosis de radiación. Este esquema se ha estudiado en pacientes seleccionados, lo que ha demostrado que, con frecuencia, los más jóvenes no reciben la dosis adecuada debido a los efectos tóxicos que le producen al tejido normal. Estos pacientes son candidatos ideales para la resección quirúrgica mediante escisión primaria diferida. Se puede lograr el control local con radioterapia y cirugía y lo recomendable es usar ambos, aunque en la mayoría de los casos se necesita otro abordaje además de la quimioterapia. Las tasas de control local de la escisión primaria diferida y la radioterapia son equivalentes a la aplicación de la radioterapia sola.

Cirugía y radioterapia en cabeza y cuello

En estas regiones, los subtipos de tumores se definen como:

Tumores orbitarios

No debe realizarse una exenteración orbitaria en los casos de rhabdomyosarcoma de órbita, no obstante, es necesario tomar muestra para la biopsia, con el

objetivo de obtener el diagnóstico. Después de la biopsia, se administra quimioterapia y radioterapia. La exenteración orbitaria se reserva para un número pequeño de pacientes con enfermedad localmente persistente o recidivante.

La radioterapia y la quimioterapia son el tratamiento estándar en la atención de los infantes, con los que se alcanza una supervivencia que supera del 90 % al 95 %. Cuando se omiten las radiaciones, se incrementa el riesgo de recaída local. Para los casos con tumores orbitarios, es preciso limitar la dosis de radioterapia dirigida al cristalino, la conjuntiva y la córnea.

Los pacientes con rhabdomyosarcoma embrionario orbitario del grupo III que logran una respuesta completa después de la quimioterapia con VAC y bajas dosis de ciclofosfamida pueden continuar su tratamiento con dosis de 45 Gy de radiación para lograr una supervivencia sin fracaso terapéutico.

Por el contrario, los pacientes con escasa respuesta completa después de la terapia sistémica necesitan una dosis de radiación de 50,4 Gy o una dosis superior de ciclofosfamida para alcanzar la tasa de control notificada en el ensayo del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group IV (IRS-IV).

Tumores no orbitarios y craneales parameningeos

Para los tumores no orbitarios y craneales parameningeos (surgen en el oído medio, mastoides, nasofaringe, cavidad nasal, senos paranasales, región parafaríngea, fosa pterigopalatina o fosa infratemporal) se solicitan imágenes por resonancia magnética (IRM) contrastada del sitio primario y el encéfalo, con el fin de determinar la presencia de erosión de la base del cráneo y una posible diseminación a la parte dura o a través de esta. Si la erosión craneal o la diseminación transdural son ambiguas, se indica una tomografía computarizada (TC) con contraste de la misma región.

Si se sospecha que pueda existir diseminación a la médula espinal, debe realizarse también una resonancia con contraste de toda la médula. En los pacientes con tumores parameningeos de riesgo alto debe examinarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) en busca de células malignas. Debido a que la extirpación completa de estos tumores es difícil por su ubicación, el procedimiento quirúrgico inicial para el diagnóstico suele ser solo una biopsia.

Los rhabdomyosarcomas de cabeza y cuello no orbitarios, incluso los tumores craneales parameningeos, se tratan de modo óptimo con radioterapia conformada y quimioterapia. Los pacientes con enfermedad parameningea, diseminación intracraneal contigua al tumor primario o signos de compresión menígea (erosión ósea en la base del cráneo o parálisis de los nervios craneales) no necesitan irradiación a todo el encéfalo ni terapia intratecal, a menos que haya células tumorales en el líquido cefalorraquídeo en el momento

del diagnóstico. Los pacientes deben recibir radiaciones en el lecho del tumor primario cuando el margen es de 1,5 cm, incluidas las meninges adyacentes al tumor y la región de diseminación intracraneal (si existiera) posea un margen de igual medida.

Los pacientes con células tumorales en el líquido cefalorraquídeo (estadio IV) pueden presentar o no otros indicios de enfermedad meníngea difusa o metástasis a distancia. Es posible que estos enfermos tengan metástasis encefálicas intraparenquimatosas múltiples de un tumor primario distante. En estos casos, se puede indicar la radioterapia dirigida al sistema nervioso central y al eje encéfalo medular, además del tratamiento con quimioterapia y radiaciones dirigidas al tumor primario.

Tumores no orbitarios y no parameníngeos

Para los tumores de cabeza y cuello no orbitarios y no parameníngeos se recomienda una escisión amplia del tumor primario, cuando sea factible y no provoque deterioro funcional, y muestreo de los ganglios linfáticos ipsilaterales del cuello comprometidos clínicamente. El uso de la radioterapia posoperatoria es una exigencia si los márgenes o los ganglios estuvieran afectados.-

Los márgenes de resección estrechos (< 1 mm) son aceptables, debido a las restricciones anatómicas. Los factores cosiméticos y funcionales siempre se valoran, aunque, con las técnicas modernas, se obtienen buenos resultados con la resección completa en pacientes con tumores superficiales.

La resección de tumores en la parte anterior del cráneo se consideraba un área inaccesible para tratamiento quirúrgico definitivo, incluso la zona nasal, los senos paranasales y la fosa temporal. Esta intervención solo se recomienda en pacientes con enfermedad locorregional recidivante o residual después de la quimioterapia y la radioterapia.

En el caso de pacientes con tumores primarios de cabeza y cuello irresecable, la quimioterapia y la radioterapia son la base del tratamiento primario con conservación de los órganos.

Extremidades

Los procedimientos en el caso de tumores en las extremidades son:

- La escisión primaria diferida, con reducción de la dosis, es más apropiada en lactantes, pues los efectos tardíos de la radiación son más graves que en los pacientes mayores.
- Se indica la radioterapia estereotáctica (RTIM) para no afectar el hueso y proporcionar una cobertura óptima del tejido blando. Esta opción se utiliza para el tratamiento del rabdomiosarcoma en las extremidades. La extracción

completa del tumor primario de la mano o el pie no se logra en la mayoría de los casos por el deterioro funcional que produce.

- Repetir la escisión primaria no diferida antes de comenzar la quimioterapia) en ocasiones es conveniente en pacientes que después del procedimiento quirúrgico inicial tienen enfermedad residual microscópica resecable sin afectación cosmética o funcional. La quimioterapia o la escisión primaria diferida no mejoran el desenlace si se compara con la quimioterapia y la radioterapia.

Ganglios linfáticos regionales y en tránsito

Para el tratamiento de estos ganglios se recomienda:

- Realizar la biopsia de todos los ganglios agrandados o sospechosos en el examen clínico si no retrasa el tratamiento ni provoca un resultado funcional desfavorable. Si la biopsia no es posible, los ganglios linfáticos comprometidos deben incluirse en el plan de tratamiento con radiaciones.
- Si no se identifican ganglios linfáticos agrandados en la cuenca linfática de drenaje del tronco y la extremidad, se sugiere una biopsia de ganglio centinela, que es una forma más exacta para evaluar los ganglios linfáticos regionales en lugar de un muestreo aleatorio.
- Indicar la tomografía por emisión de positrones (TEP) antes de comenzar el tratamiento para evaluar y estadificar los tumores primarios en las extremidades.
- La biopsia de ganglio linfático centinela se obtiene con métodos estandarizados y la debe hacer un cirujano experto.
- Debido a la incidencia significativa de diseminación ganglionar regional en pacientes con tumores primarios en extremidades (con frecuencia sin indicios clínicos del compromiso) y a las consecuencias pronósticas y terapéuticas del compromiso ganglionar, se recomienda una evaluación extensa de los ganglios linfáticos (también en tránsito) antes del tratamiento.
- Los ganglios en tránsito se definen como *epitrocleares* y *braquiales* para los tumores de extremidad superior y *poplíteos* para los de extremidad inferior.
- Los ganglios linfáticos regionales se definen como *axilares* o *infraclaviculares* para los tumores de extremidad superior, e *inguinales* o *femorales* para los tumores de extremidad inferior.

Tronco

En esta región se incluyen la pared torácica o abdominal, el área intratorácica o intrabdominal, el árbol biliar y el perineo o ano.

Pared torácica o pared abdominal

Se realiza una escisión local amplia si los resultados cosméticos y funcionales son aceptables para obtener márgenes microscópicos negativos. Es posible que en estas resecciones se necesite material protético, sobre todo si desde que se realiza la cirugía inicial existe expectativa real de lograr márgenes negativos. La mayoría de los pacientes con tumores grandes tienen enfermedad localizada irresecable en el momento del diagnóstico, sin embargo, muchas veces se vuelven susceptibles a la resección con márgenes negativos después de la quimiorradioterapia preoperatoria. Es frecuente que esos pacientes tengan una excelente supervivencia a largo plazo.

Sarcomas intratorácicos o intraabdominales

- Debido al gran tamaño del tumor y su diseminación a órganos o vasos vitales, en ocasiones no es factible la extirpación de los sarcomas intratorácicos o intrabdominales en el momento del diagnóstico.
- En los pacientes con tumores inicialmente irresecable de retroperitoneo o pelvis, la extirpación quirúrgica completa después de la quimioterapia, con o sin radioterapia, ofrece una ventaja significativa para la supervivencia (73 % vs. 34-44 % sin la extirpación).

Árbol biliar

Para el rabdomiosarcoma de árbol biliar pocas veces es factible una resección total. El tratamiento estándar incluye quimioterapia y radioterapia. El pronóstico de los pacientes con este sitio primario es bueno a pesar de la enfermedad residual después de la cirugía. Los drenajes biliares externos aumentan el riesgo de complicaciones por infección posoperatoria de manera significativa, por lo tanto, no se justifica su uso.

Perineo o ano

Los pacientes con rabdomiosarcoma en el tejido que circunda el perineo o el ano suelen presentar la enfermedad en estadios avanzados. Estos casos tienen una elevada probabilidad de presentar compromiso ganglionar regional y casi la mitad de los tumores tienen características histológicas alveolares. La relación pronóstica entre el compromiso ganglionar y un desenlace más precario indican que es apropiado un muestreo de los ganglios linfáticos, por lo que esta práctica se recomienda en la actualidad. La extirpación total del tumor macroscópico antes de la quimioterapia, siempre que sea posible y que no presente morbilidad inaceptable, mejora la probabilidad de cura.

Aparato genitourinario

En esta región se incluyen el área paratesticular, los testículos o cordón espermático, la vejiga, la próstata, el riñón, la vulva, la vagina y el útero. Las lesiones adyacentes que se extienden desde el testículo o el cordón espermático hasta el anillo inguinal interno deben extraerse mediante orquiectomía con resección del cordón espermático a través de una incisión inguinal con control vascular proximal (orquiectomía radical). Es necesario realizar la resección de la piel hemiescrotal cuando existe fijación del tumor o invasión.

En el caso de pacientes con tumores paratesticulares extirpados de manera incompleta que necesitan radioterapia, es posible que la reubicación temporal del testículo contralateral en el muslo adyacente (antes de la radiación dirigida al escroto) permita conservar la producción hormonal, sin embargo, para efectuar este procedimiento se necesitan más datos.

Los tumores paratesticulares tienen una incidencia relativamente alta de diseminación linfática (26 % en los ensayos IRS-I e IRS-II), por lo que todos los pacientes con tumores primarios en dicha zona deberán someterse a una tomografía pélvica y abdominal, con cortes delgados y contraste, para evaluar el compromiso ganglionar. En el caso de pacientes que presenten enfermedad del grupo I, sean menores de 10 años y las imágenes tomográficas no exhiban indicios de agrandamiento de ganglios linfáticos no es necesario realizar la biopsia ni el muestreo de los ganglios retroperitoneales, pero se recomienda repetir la tomografía cada 3 meses.

Para los pacientes con tomografía indicativa o con resultados positivos, es viable el muestreo de los ganglios linfáticos retroperitoneales sin disección formal de los ganglios y el tratamiento dependerá de los hallazgos obtenidos en este procedimiento. Los pacientes con sospecha o confirmación de compromiso ganglionar retroperitoneal requieren de radioterapia ganglionar.

Los enfermos mayores de 10 años sin indicios clínicos o radiológicos de ganglios retroperitoneales deben someterse a la disección ganglionar retroperitoneal ipsilateral con conservación nerviosa y los que presenten rhabdomyosarcoma paratesticular de 10 años y más en el momento del diagnóstico, y el tamaño del tumor sea > 5 cm, tendrán pronósticos desfavorables.

Vejiga o próstata

La conservación de la vejiga es una meta terapéutica importante para los pacientes con tumores localizados en estas zonas del cuerpo. En casos poco frecuentes, el tumor está confinado en la cúpula de la vejiga y se puede resear

completamente. Los pacientes que al momento del diagnóstico tienen un tumor primario de vejiga o próstata que se presentan como una gran masa pélvica debido a la distensión de la vejiga (producida por obstrucción intravesical) responden mejor a la radioterapia con un volumen definido a partir de las imágenes. Después de la quimioterapia inicial, se utiliza la radioterapia para aliviar la obstrucción. Este abordaje terapéutico es un procedimiento aceptado y se cree que ambas modalidades son más eficaces y aumentan la frecuencia de conservación de la vejiga.

La biopsia es el procedimiento quirúrgico inicial para la mayoría de los pacientes. Con frecuencia se realiza guiada por ecografía, cistoscopia o vía transanal mediante visualización directa. En pacientes con tumor maligno residual confirmado mediante biopsia después de la quimioterapia y la radioterapia, el tratamiento quirúrgico apropiado incluye cistectomía parcial, prostatectomía o exenteración, frecuentemente con abordaje anterior y conservación del recto.

Una estrategia alternativa que se utiliza en los protocolos europeos de SIOp es evitar, en lo posible, una cirugía radical mayor y omitir las radiaciones de haz externo en caso que se logre la desaparición completa del tumor, mediante quimioterapia y procedimientos quirúrgicos conservadores. Otra estrategia alternativa para pacientes seleccionados es una cirugía conservadora seguida de braquiterapia en un centro especializado.

En los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia por un rhabdomioma de la región de la vejiga o la próstata, la presencia de rhabdomioblastos bien diferenciados en las piezas quirúrgicas o las biopsias obtenidas después del tratamiento no se relaciona con un alto riesgo de recidiva. Tampoco es una indicación para realizar un procedimiento quirúrgico mayor como la cistectomía total. Se recomienda administrar ciclos adicionales de quimioterapia antes de indicar una cistectomía en los pacientes con tumores residuales de vejiga con indicios histológicos de maduración. Solo se debe considerar la cirugía, si las células tumorales malignas no desaparecen, después de la quimioterapia y la radioterapia inicial. No existe información suficiente que avale que esta situación es similar a la de los pacientes con rhabdiosarcoma en otras partes del cuerpo.

Riñón

Con poca frecuencia, el riñón constituye el sitio primario del sarcoma.

Vulva, vagina o útero

El procedimiento quirúrgico inicial en pacientes con tumores primarios de vulva, vagina o útero, es una biopsia vulvar o transvaginal. En estos casos, no se indica cirugía radical inicial. Una intervención quirúrgica conservadora para el

rabdomiosarcoma vaginal, con quimioterapia primaria y radiación (radioterapia externa o braquiterapia) para la enfermedad residual en los grupos II o III, produce tasas excelentes de supervivencia a 5 años.

Debido a que el número de pacientes con rabdomiosarcoma de útero es bajo, resulta difícil tomar una decisión definitiva sobre el tratamiento, pero la quimioterapia con o sin radioterapia es eficaz. No es necesario realizar la excentración de los tumores primarios ubicados en estos sitios. Si fuera necesario, puede realizarse una conservación rectal.

En las niñas con tumores primarios en el aparato genitourinario que recibirán irradiación pélvica, se mantienen bajo vigilancia la transposición ovárica (ovarioptexia) antes de las vértebras, a menos que los cálculos de dosis indiquen buena probabilidad de conservar el funcionamiento ovárico.

Tratamiento de sitios primarios no habituales

En esta región se incluyen el encéfalo, la laringe, el diafragma y el ovario.

Encéfalo

Los pacientes con rabdomiosarcoma localizado en el encéfalo pueden curarse con la combinación de la cirugía (escisión tumoral), las radiaciones y la quimioterapia.

Laringe

Los pacientes con rabdomiosarcoma de laringe se tratan en su mayoría con quimioterapia y radioterapia después de una biopsia, con el objetivo de conservar la laringe.

Diafragma

Los pacientes con tumores diafragmáticos con frecuencia son portadores de la enfermedad localmente avanzada. En estos casos, los tumores no se pueden resear a nivel macroscópico por la fijación a estructuras vitales adyacentes como el pulmón, los vasos grandes, el pericardio o el hígado. En tales circunstancias, la quimioterapia y la radioterapia se inician después de la biopsia diagnóstica. La extracción del tumor residual debe considerarse si es una indicación clínica.

Ovario

En esta localización, el tratamiento con quimioterapia combinada, seguida de la extirpación de la masa o masas residuales, puede ser exitoso.

Sitios metastásicos

La resección primaria de la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (estadio IV, M1, grupo IV) se indica con poca frecuencia. Un sitio de enfermedad macroscópica casi nunca se cura con quimioterapia sola, por lo tanto, se recomienda el uso de la radioterapia dirigida a estos sitios.

Opciones de tratamiento con quimioterapia

Todos los pacientes con rabdomiosarcoma deben recibir quimioterapia. La intensidad y duración dependen del grupo de riesgo asignado.

Grupo de riesgo bajo

Los pacientes de este grupo presentan tumores localizados de tipo histológico embrionario (no metastásicos) en un sitio favorable con resección macroscópica (grupos I y II), tumores embrionarios de órbita con resección incompleta (grupo III) y tumores localizados en un sitio desfavorable con resección macroscópica (grupos I y II). Solo el 25 % de los enfermos recién diagnosticados se definen como de riesgo bajo.

Algunos subgrupos de pacientes con bajo riesgo logran tasas de supervivencia alrededor del 90 % cuando se tratan con un régimen quimioterapéutico de 2 o 3 fármacos. El primero incluye la vincristina y actinomicin-D (VA) y el segundo (VAC) incorpora además la ciclofosfamida (28,6 g/m²). En ambos casos se indica la radioterapia para el tumor residual.

- Régimen de 2 fármacos: vincristina/actinomicin-D (VA) (Tabla 20).
- Régimen de 3 fármacos: vincristina/actinomicin-D/ciclofosfamida (VAC) (Tabla 21).

Tabla 20. Esquema VA (vincristina/actinomicin D)

Citotóxico	Dosis	Vía	Frecuencia (semanas)	Días
Vincristina	1,5 x m ² /dosis Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % (dosis máxima 2 mg).	Intravenosa	0-8,12-20, 24-32, 36-44	1 día
Actinomicina-D	0,045 mg x kg/dosis Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % como dosis única (dosis máxima 2,3 mg)	Intravenosa	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 y 45	1 día

Tabla 20. (cont.)

Citotóxico	Dosis	Vía	Frecuencia (semanas)	Días
------------	-------	-----	----------------------	------

La actinomicina-D:

- Pacientes menores de 1 año: 0,025 mg x kg
- Pacientes de 1 a 3 años: 0,05 mg x kg
- Omitir el uso de la actinomicina-D en las semanas 6, 15 y 18 si se inicia el tratamiento con radioterapia, al igual que en las semanas 12, 30 y 33

Tabla 21. Esquema VAC (vincristina/actinomicina-D/ciclofosfamida)

Citotóxico	Dosis	Vía	Frecuencia (semanas)	Días
------------	-------	-----	----------------------	------

Vincristina	1,5 mg x m ² /dosis* Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa	0-8, 12-20, 24-32, 36-44	1 día
-------------	---	-------------	--------------------------	-------

Actinomicina-D	0,045 mg x kg/dosis Diluido en 100 mL de dextrosa al 5% dosis única (dosis máxima 2,3 mg)	Intravenosa	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 y 45	1 día
----------------	--	-------------	---	-------

La actinomicina-D:

- Pacientes menores de 1 año: 0,025 mg x kg
- Pacientes de 1 a 3 años: 0,05 mg x kg
- Omitir su uso si se inicia el tratamiento con radioterapia

Ciclofosfamida	2 200 mg x m ² Diluidos en dextrosa al 5 %-300 mL en 3 h	Intravenosa/ mesna	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39 y 42	1 día
----------------	--	--------------------	---	-------

- Cumplir la prehidratación con dextrosa al 5 % más electrolitos (2 000mL/m²), 24 h antes de aplicar la ciclofosfamida.
- Iniciar con mesna (2 200 mg x m² diluidos en dextrosa al 5%), intravenoso, ½ h antes y mantener por 24-48 h después de haber culminado con ciclofosfamida.
- Cumplir la poshiperhidratación con electrolitos (3 000 mL/m²).
- Vigilar presencia de cistitis hemorrágica y actuar en consecuencia.
- Controlar balance hidromineral estricto durante la administración del citotóxico y durante toda la hiperhidratación.
- Paciente menor 1 año de edad: 36 mg/kg.
- Paciente de 1 a 3 años de edad: 73 mg/kg.
- Utilizar el factor estimulante de colonias.

Grupo de riesgo intermedio

Alrededor del 50 % de los pacientes recién diagnosticados pertenecen a la categoría de riesgo intermedio. El régimen de quimioterapia multifarmacológica

estándar para este grupo es el vincristina/actinomicina-D/ciclofosfamida (VAC) (Tabla 22).

En Cuba, los criterios establecidos para definir los nódulos pulmonares indeterminados en el momento del diagnóstico en pacientes con rabdomiosarcoma coinciden con los sugeridos por el *European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group*. Se definen como nódulos pulmonares indeterminados cuando existe de 1 a 4 nódulos < 5 mm, o uno de 5 a 10 mm, por lo que no es necesario realizar una biopsia o aumentar el estadio en estos casos.

Tabla 22. Esquema VAC (vincristina/actinomicina-D/ciclofosfamida)

Citotóxico	Dosis	Vía	Frecuencia Semanal	Días
Vincristina	1,5 x m ² Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa	0-8, 12-20, 24-32, 36-44	1 día
Actinomicina-D	0,045 mg x kg Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % dosis única (dosis máxima 2,3 mg)	Intravenosa	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 y 45	1 día

La actinomicina-D:

- Para pacientes menores de 1 año: 0,025 mg x kg
- Para pacientes de 1 a 3 años: 0,05 mg x kg

Ciclofosfamida	2 200 mg x m ² Diluidos en dextrosa al 5 %-300 mL en 3 h	Intravenosa /mesna	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39 y 42	1 día
----------------	--	--------------------	---	-------

- Cumplir con la prehidratación con dextrosa al 5% más electrolitos (2 000 mL/m²) 24 h antes de aplicar la ciclofosfamida.
- Iniciar con mesna (2 200 mg x m² diluidos en dextrosa al 5%), intravenoso, ½ h antes y mantener por 24-48 h después de haber culminado con ciclofosfamida.
- Cumplir la poshiperhidratación con electrolitos (3 000 mL/m²).
- Vigilar presencia de cistitis hemorrágica y actuar en consecuencia.
- Controlar balance hidromineral estricto durante la administración del citotóxico y durante toda la hiperhidratación.
- Utilizar el factor estimulante de colonias.

Grupo de riesgo alto

Los pacientes de riesgo alto presentan al momento del diagnóstico enfermedad metastásica en 1 o más sitios (estadio IV, grupo IV). Estos casos tienen un pronóstico relativamente precario con el tratamiento actual (tasa de supervivencia

de 5 años de ≤ 50). Se necesitan nuevos abordajes terapéuticos para mejorar la supervivencia. La terapia sistémica estándar para niños con rhabdiosarcoma metastásico es la combinación de 3 fármacos en VAC. Factores pronósticos adversos (factores de riesgo de Oberlin):

- Edad menor a 1 año o de 10 años y más.
- Sitio primario desfavorable: son todos los sitios en cabeza y cuello no orbitario, no parameningeos, aparato genitourinario sin incluir la vejiga o la próstata y las vías biliares.
- Compromiso óseo o de médula ósea.
- 3 o más sitios o tejidos metastásicos diferentes.

La tasa de sobrevida sin complicaciones a 3 años depende del número de factores pronósticos adversos. La tasa de supervivencia en pacientes sin ningún factor pronóstico adverso es de un 50 %, con 1 es de 42 %, con 2 es del 18 %, con 3 del 12 % y para los que presentan 4 es del 5 % ($P < 0,0001$). Actualmente, el régimen quimioterapéutico más eficaz es el VAC (Tablas 23, 24 y 25).

Tabla 23. VAC (vincristina/actinomicina-D/ciclofosfamida)

Citotóxico	Dosis	Vía	Frecuencia Semanal	Días
Vincristina	1,5 x m ² /dosis Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa	0-8, 12-20, 24-32, 36-44	1 día
Actinomicina-D	0,045 mg x kg Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % dosis única (dosis máxima 2,3 mg)	Intravenosa	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 y 45	1 día

La actinomicina-D:

- para pacientes menores de 1 año: 0,025 mg x kg
- para pacientes de 1 a 3 años: 0,05 mg x kg

Ciclofosfamida	2 200 mg x m ² Diluidos en dextrosa al 5 %-300 mL en 3 h	Intravenosa / mesna	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39 y 42
----------------	--	------------------------	---

- Cumplir con la prehidratación con dextrosa al 5% más electrolitos (2 000 mL/m²) 24 h antes de aplicar la ciclofosfamida.
- Iniciar con mesna (2 200 mg x m² diluidos en dextrosa al 5%), intravenoso, ½ h antes y mantener por 24-48 h después de haber culminado con ciclofosfamida.
- Cumplir la poshiperhidratación con electrolitos (3 000 mL/m²).
- Vigilar presencia de cistitis hemorrágica y actuar en consecuencia.
- Controlar balance hidromineral estricto durante la administración del citotóxico y durante toda la hiperhidratación.
- Utilizar el factor estimulante de colonias.

Tabla 24. VAC/ VI*

Citotóxico	Dosis	Vía	Frecuencia	Días
Ciclofosfamida	2 200 mg x m ² Diluidos en dextrosa al 5 %-300 mL en 3 h	Intravenosa/ mesna	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39 y 42	
- Cumplir con la prehidratación con dextrosa al 5% más electrolitos (2 000 mL/m²) 24 h antes de aplicar la ciclofosfamida. - Iniciar con mesna (2 200 mg x m² diluidos en dextrosa al 5%), intravenoso, ½ h antes y mantener por 24-48 h después de haber culminado con ciclofosfamida. - Cumplir la poshiperhidratación con electrolitos (3 000 mL/m²). - Vigilar presencia de cistitis hemorrágica y actuar en consecuencia. - Controlar balance hidromineral estricto durante la administración del citotóxico y durante toda la hiperhidratación. - Utilizar el factor estimulante de colonias.				
Vincristina	1,5 mg x m /dosis Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa	0-8, 12-20, 24-32, 36-44	1 día
Actinomicina-D	0,045 mg x kg/dosis Diluido en 100 mL de dex- trosa al 5 % dosis única (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 y 45	1 día
Irinotecan	10 mg x m ² /dosis	Intravenosa (1 h de infusión)	4, 7, 16, 19, 25, 31, y 37	1-5 días
Vincristina	1,5 mg x m ² /dosis Diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa	1-13, 16, 17, 19, 20, 22-26, 28, 31-34, 37, 38 y 40	1 día

* Frecuencia: cada 21 días.

Tabla 25. Frecuencia de la quimioterapia actual según estadios

Estadio	Frecuencia
Estadio I	De 21 a 22 ciclos (cada 21 días en todas las variantes)
Estadio II	De 23 a 24 ciclos
Estadio III	De 25 a 26 ciclos
Estadio IV	De 25 a 26 ciclos

Tratamiento del rabdomiosarcoma infantil resistente al tratamiento o recidivante

Pronóstico y factores pronósticos

Los pacientes con rabdomiosarcoma recidivante o progresivo, en ocasiones logran una remisión completa con terapia secundaria, sin embargo, el pronóstico a largo plazo es precario. Las recidivas se generan a nivel local o en el pulmón, hueso o médula ósea. En adolescentes femeninas (con menor frecuencia) el sitio de la primera recidiva puede ser la mama o el hígado.

Opciones de tratamiento para el rabdomiosarcoma infantil recidivante

La selección de nuevos tratamientos depende de varios factores, entre ellos, los sitios de recidiva, el tratamiento previo y las consideraciones individuales de cada paciente:

- Cirugía: El tratamiento de la recidiva regional o local incluye la escisión local amplia o la extirpación quirúrgica radical del tumor, sobre todo cuando no existen metástasis óseas diseminadas. En la literatura consultada se reportan algunos casos que han sobrevivido después de las extirpaciones quirúrgicas de una o varias metástasis pulmonares.
- Radioterapia: Debe considerar su uso en pacientes de rabdomiosarcoma embrionario que aún no han recibido radiaciones en el área de recidiva o (con poca frecuencia) en los que la recibieron, pero no se pueden someter a escisión quirúrgica. Las técnicas utilizadas son las de haz externo en cursos fraccionados o hipofraccionados, radioterapia corporal estereotáctica, CyberKnife y braquiterapia.
- Quimioterapia: Los fármacos únicos activos o las combinaciones farmacológicas también mejoran la probabilidad de control de la enfermedad.

Regímenes de quimioterapia estándar empleados en el tratamiento del rabdomiosarcoma recidivante:

- Carboplatino o etopósido.
- Ifosfamida, carboplatino y etopósido.
- Ciclofosfamida o topotecán.
- Topotecán, carboplatino, ciclofosfamida y etopósido.
- Irinotecan con o sin vincristina y con o sin temozolomida.
- Vinorelbina como fármaco único.
- Vinorelbina y ciclofosfamida.

- Gemcitabina y docetaxel.
- Vincristina, irinotecán y temozolomida.
- Vincristina, irinotecán, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, ifosfamida y tirapazamina.

Los cuidados paliativos constituyen el abordaje principal del tratamiento con independencia de la terapia utilizada en el momento de progresión de la enfermedad. Esto asegura que mejore la calidad de vida mientras los esfuerzos médicos se concentran en reducir los síntomas y el estrés relacionados con la enfermedad terminal.

El seguimiento propuesto es:

- Seguimiento clínico e imagenológico en consulta de oncopediatría.
- Primer año mensual.
- Segundo año bimensual.
- Tercer año trimestral.
- Semestral por 1 año.
- Anual de por vida.

Bibliografía

- Agresta, L., Kim, H., Turpin, B. K. *et al.* (2018). Pazopanib Therapy for Desmoid Tumors in Adolescent and Young Adult Patients. *Pediatr Blood Cancer* 65 (6).
- Alcorn, K. M., Deans, K. J., Congeni, A. *et al.* (2013). Sentinel lymph Node Biopsy in Pediatric Soft Tissue Sarcoma Patients: Utility and Concordance with Imaging. *J Pediatr Surg* 48 (9), pp. 1903-1906.
- Angelini, L., Bisogno, G., Alaggio, R. *et al.* (2016). Prognostic Factors in Children Undergoing Salvage Surgery for Bladder/Prostate Rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Urol* 12(4): 265, pp. 1-8.
- Argar, K., Kao, S. C., Spunt, S. L. *et al.* (2015). Mri and Ct of Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma in Children: a Report from Children's Oncology Group Study ARST00332. *J R Am J Roentgenol* 205 (2), pp. 414-420.
- Bergamaschi, L., Bisogno, G., Manzitti, C. *et al.* (2018). Salvage Rates and Prognostic Factors after Relapse in Children and Adolescents with Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors *Pediatr Blood. Cancer* 65 (2).
- Beverly Raney, R., Walterhouse, D. O., Meza, J. L. *et al.* (2011). Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 Protocol, Using Vincristine And Dactinomycin with Low-Risk Embryonal Rhabdomyosarcoma. A Report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 29 (10), pp. 1312-1318.

- Bradley, J. A., Kayton, M. L., Chi, Y. Y. *et al.* (2019). Treatment Approach and Outcomes in Infants with localized Rhabdomyosarcoma. A Report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103 (1), pp. 19-27.
- Corpron, C. A., Andrassy, R. J., Hays, D. M. *et al.* (1995). Conservative Management of Uterine Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III And IV Pilot. *J Pediatr Surg* 30(7), pp. 942-1024.
- Crist, W. M., Anderson, J. R., Meza, J. L. *et al.* (2001). Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV Results for Patients with Nonmetastatic Disease. *J Clin Oncol* 19 (12), pp. 3091.
- Cruces, A., Richer, W., Brugieres, L. *et al.* (2015). Rhabdomyosarcomas in Children with Neurifibromatosis Type I: A National Historical Cohort. *Pediatr Blood Cancer* 62 (10), pp. 1733-1738.
- Dall'Igna, P., De Corti, F., Alaggio, R. *et al.* (2014). Sentinel Node Biopsy in Pediatric Patients: The Experience in a Single Institution. *Eur J Pediatr Surg* 24 (6), 482-487.
- Dalton, B. G., Thomas, P. G., Sharp, N. E. *et al.* (2016). Inflammatory Myofibrotic Tumors in Children. *J Pediatr Surg* 51 (4), pp. 541-544.
- Defachohelles, A. S., Bogart, E., Casanova, M. *et al.* (2019). Randomized Phase 2 Trial of the Combination of Vincristine and Irinotecan with or Without Temozolomide, in Children and Adults with Refractory or Relapse Rhabdomyosarcoma. *Clin Oncol* 37 (15).
- Dehner, L. P., Jarzembowski, J. A., Hill, D. A. (2012). Embryonal Rhabdomyosarcoma of the Uterine Cervix a Report of 14 Cases and a Discussion of Unusual Clinicopathological Associations. *Mod Pathol* 25 (4), pp. 602-614.
- Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S. *et al.* (2018). Efficacy of Larotrectinib in Trk Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378 (8), pp. 731-739.
- Federico, S. M., Spunt, S. I., Krasin, M. J. *et al.* (2013). Comparison of Pet-Ct and Conventional Imaging in Staging Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (7), pp. 1128-1134.
- Fletcher, C. D., Bridge, J. A. *et al.* (eds.) (2013). *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. 4.th ed. Lyon, France: In IARC Press.
- Gupta, A. A., Anderson, J. R., Pappo, A. S. *et al.* (2012). Patterns of Chemotherapy-Induced Toxicities in Younger Children and Adolescents with Rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer* 118 (4), pp. 1130-1137.
- Hang, H., Braggio, D., Lee, Y. J., *et al.* (2015). Targeting the Notch Pathway: A Potential Therapeutic Approach for Desmoid Tumors. *Cancer* 121 (22), pp. 4088-4096.
- Holand, M., Kolberg, M., Danielsen, S. A. *et al.* (2018). Inferior Survival for Patients with Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Defined by Aberrant Ttp53. *Mod Pathol* 31 (11), pp. 1694-1707.
- Hosono, A., Makimoto, A. *et al.* (2009). Comparative Study of Fdg Pet/Ct and Conventional Imaging in the Staging of Rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 23 (2), pp. 155-161.
- Kayton ML, Delgado R, Busam K, *et al.* (2008). Experience with 31 Sentinel Lymph Node Biopsies for Sarcomas and Carcinomas in Pediatric Patients. *Cancer* 112 (9), pp. 2052-2059.

- Kohsaka S, Shukla N, Ameer N, *et al.* (2014). A Recurrent Neomorphic Mutation in MyoD1 Defines a Clinically Aggressive Mutations. *Nat Genet* 46 (6), pp. 595-600.
- Laskar S, Bahi G, Ann Muckaden M, *et al.* (2007). Interstitial Brachytherapy for Childhood Soft Tissue Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 49 (5), pp. 649-655.
- Mascarenhas L, Meyer WH, Lyden E, *et al.* (2019). Randomized Phase I trial of and Temsirolimus in Combination with Vinorelbine (V) and Cyclophosphamide (C) for First Relapse /Disease Progression of Rhabdomyosarcoma (Rms): A Report From The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 32 (5).
- Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM, *et al.* (2015). A Phase I, Dose-Finding Study in Patients with Advanced Solid Malignancies of the Oral Y-Secretase Inhibitor PF-03084014. *Clin Cancer Res* 21(1), pp. 60-67.
- Minard-Colin V, Cozi N, *et al.* (2017). Paratesticular Rhabdomyosarcoma in Children and Adolescents—Outcome and Patterns of Relapse when Utilizing a Nonsurgical Strategy for Lymph Node Staging: Report from the International Society of Paediatric Oncology (Siop) Malignant Mesenchymal Tumour 89 and 95 Studies. *Pediatr Blood Cancer* 64(9).
- Missiaglia E, Williams D, and Chisholm J, *et al.* (2012). PAX3/FOXO1 Fusion Gene Status is the Key Prognostic Molecular Marker in Rhabdomyosarcoma and Significantly Improves Current Risk Stratification. *J Clin Oncol* 30 (14), pp. 1670-1677.
- O'Sullivan B, Maki RG, Agulnik M, *et al.* (2017). Soft Tissue Sarcoma of the Head and Neck. Amin MB, Edge SB, Greene FL *et al.* (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, pp. 499-505.
- Raney B, Anderson J, Arndt C, *et al.* (2008). Primary Renal Sarcomas in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Pediatr Cancer* 51 (3), pp. 339-343.
- Rodeberg DA, Wharam MD, Lyden ER, *et al.* (2015). Delayed Primary Excision with Subsequent Modification of Radiotherapy Dose for Intermediate –Risk Rhabdomyosarcoma: A Report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Int J Cancer* 137 (1), pp 204-211.
- Rosenberg AR, Anderson JR, Lyden E, *et al.* (2014). Early Response as Assessed by Anatomic Imaging Does Not Predict Failure-Free Survival Among Patients with Group III Rhabdomyosarcoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer* 50 (4), pp. 816-823.
- Rubio GA, Alvarado A, Gerth DJ, *et al.* (2017). Incidence and Outcomes of Dermatofibrosarcoma Protuberans in the US Pediatric Population. *J Craniofac Surg* 28 (1), pp. 282-284.
- Rudzinski ER, Anderson JR, and Chi YY, *et al.* (2017). Histology, Fusion Status, and Outcome in Metastatic Rhabdomyosarcoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 64 (12).
- Setty BA, Staney JR, Mascarenhas L, *et al.* (2018). Vincristine, Irinotecan, and Temozolomide in Children and Adolescents with Relapse Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 65 (1).
- Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, *et al.* (2014). Declining Childhood and Adolescent Cancer Mortality. *Cancer* 120 (16), pp. 2497-2506.

- Soole F, Maupain C, Defachelles AS, *et al.* (2014). Synovial Sarcoma Relapses in Children and Adolescents: Prognostic Factors, Treatment and Outcome. *Pediatr Blood Cancer* 61 (8), pp. 1387-1393.
- Sparber-Sauer M, Stegmaier S, Vokuhi C, *et al.* (2019). Rhabdomyosarcoma Diagnosed in the First Year of Life: Localized Metastatic, and Relapse Disease Outcom Data From Five Trials and One Registry of the Cooperative WeichteilsarkomStudiengruppe (CWS). *Pediatr Blood Cancer* 66(6).
- Spunt SL, Million L , Coffin C, (2015). The Nonhababdomyosarcoma soft Tissue Sarcoma. Pizzo PA, Polpack DG, (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7.th ed. Philadelphia: Lippincott Willians and Wilkins.
- Szuhai K, de Jong D, and Leung WY, *et al.* (2014). Transactivating Mutation of the MYOD1 Gene is a Frequent Event in Adult Spindle Cell Rhabdomyosarcom. *J Pthol* 232(3), pp. 300-307.
- Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, *et al.* (2017). Pembrolizumab in Advanced soft Tissue Sarcoma and Bone Sarcoma (SARC028) : Multicenter, Two-cohort, Single Arm, Open-label, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* 18 (11), pp. 1493-1501.
- Vadivielso-Ramos M, Torrelo A, (2014). Pediatric Dermatofibrosarcoma Protuberans in Madrid, Spain: Muti-Institutional Outcomes. *Pediatr Dermatol* 31(6), pp. 676-682.
- Vokuhi C, Collord G, *et al.* (2018). Recurrent Intragenic Rearrangements of Egfr and Braf in Soft Tissue Tumors of Infants. *Nat Commun* 9(1), pp. 2378.
- Volker T, Denecke T, Steffen I, *et al.* (2012). Positron Emission Tomography for Staging of Pediatric Sarcoma Patients Results of a Prospective Multicenter Trial. *J Clin Oncol* 25(34), pp. 5435.
- Wright S, Armeson K, Hill EG, *et al.* (2012). The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Select Sarcoma Patients: A Meta-Analysis. *Am J Surg* 204(4), pp. 428-433.

Oncopediatría

Tumores malignos de huesos y partes blandas

En el 2018, la OMS puso en marcha la Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil para ofrecer asistencia técnica en la creación y mantenimiento de programas de calidad dedicados al manejo de esta enfermedad, con el objetivo de incrementar la tasa de supervivencia de los niños con cáncer a un 60 % en el 2030. Mejorar los resultados en la supervivencia de los niños aquejados de este padecimiento demanda un diagnóstico precoz y preciso en todos los entornos, seguido de un tratamiento eficaz que exige un régimen terapéutico específico para cada tipo de tumor.

La presente edición de ***Oncopediatría. Tumores malignos de huesos y partes blandas*** proporciona guías y herramientas válidas para la buena práctica en este ejercicio científico y pretende lograr la estandarización de la actuación médica y la actualización de los profesionales que estudian y ejercen la especialidad en los diferentes servicios del país.



ecimed

EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS