



TUMORES ÓSEOS EN PEDIATRÍA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

MALKA IRINA COWANS ROCHA

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2020**

TUMORES ÓSEOS EN PEDIATRÍA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

MALKA IRINA COWANS ROCHA
Estudiante de III Año Especialización en Pediatría

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Pediatría

TUTORES

DR. FABIO JAVIER MOLINA MORALES
ASESOR DISCIPLINARIO

DR ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
ASESOR METODOLÓGICO

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2020

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Mayo de 2020



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 18 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes a la monografía de investigación titulada **“TUMORES ÓSEOS EN PEDIATRÍA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO”**, realizado por el estudiante **“MALKA IRINA COWANS ROCHA”**, para optar el título de **“Especialista en Pediatría”**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final de la monografía de investigación.
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor de la monografía de investigación.

Atentamente,

MALKA IRINA COWANS ROCHA

CC: 32,905,992

Programa de Especialización en Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 18 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final de la monografía de investigación titulada **“TUMORES ÓSEOS EN PEDIATRÍA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO”**, realizada por el estudiante **“MALKA IRINA COWANS ROCHA”**, para optar el título de **“Especialista en Pediatría”**, bajo la asesoría del Dr. **“FABIO JAVIER MOLINA MORALES”**, y asesoría metodológica del Dr. **“ENRIQUE RAMOS CLASSON”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

MALKA IRINA COWANS ROCHA

CC: 32,905,992

Programa de Especialización en Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA



Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co

DEDICATORIA

A mi familia por su apoyo incondicional, a mis docentes por su comprensión a mis pacientes, por brindarme tantas enseñanzas y de los que continúo aprendiendo cada día

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar doy gracias a mi familia, por su amor y apoyo incondicional. A mis maestros y compañeros de especialidad, gracias por su comprensión y ser una familia más y a mis pacientes, por regalarme tanto aprendizaje.

TUMORES ÓSEOS EN PEDIATRÍA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

BONE NEOPLASMS IN PEDIATRICS: TREATMENT AND PROGNOSIS

Cowans Rocha Malka Irina (1)

Molina Morales Fabio Javier (2)

Ramos Classon Enrique Carlos (3)

(1) Médico. Corporacion Universitaria Rafael Nuñez. Residente III año Especialización en Pediatría. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico. Esp. Pediatría y Oncohematología Pediatrica. Docente Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(3) Médico. M. Sc. Salud Pública. Coordinador de Investigaciones Posgrados Médico-Quirúrgicos Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena

RESUMEN

Introducción: En pediatría, los tumores óseos malignos tienen alta carga de la enfermedad, siendo el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing (SE) los principales. Son rápidamente progresivos y con metástasis. Para su tratamiento, la cirugía y la quimioterapia son utilizadas aunque la supervivencia de la enfermedad permanece disminuida.

Objetivos: Identificar las alternativas terapéuticas existentes para el OS y SE, evidenciando su impacto en supervivencia global y libre de enfermedad en pediatría.

Métodos: Monografía de investigación. Búsqueda y análisis bibliográfico en Medline, Cochrane, lilacs, scielo, science direct y pubmed, teniendo en cuenta los términos MESH y DECS. La limitación principal de la búsqueda estuvo en la identificación de artículos escasos y muy antiguos.

Resultados: El tratamiento del OS y SE es el manejo estándar, cirugía de salvamento de la extremidad, quimioterapia neoadyuvante y adyuvante multiagente. A causa de la alta capacidad metastásica, el 90% de las muertes por OS están relacionadas con progresión de la enfermedad; similar al SE que tiene pobre pronóstico en el 1 año y alta mortalidad en los primeros 5 años del diagnóstico.

Conclusiones: En pediatría, el manejo actual del OS y SE continúa estándar, aún con bajas tasas de supervivencia global y libre de enfermedad en niños y adolescentes con estas patologías. Es limitada y antigua la literatura identificada, lo que implica que aún futuras investigación con impacto en el pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave:

Neoplasias óseas; sarcoma de Ewing; osteosarcoma; tratamiento

SUMMARY

Introduction: In pediatrics, malignant bone tumors have high burden of disease, with osteosarcoma (OS) and Ewing's sarcoma (ES) being the main ones. They are rapidly progressive and metastasized. For its treatment, surgery and chemotherapy are used although the survival of the disease remains diminished.

Objective: To identify the existing therapeutic alternatives for OS and ES, demonstrating their impact on global and disease-free survival in pediatrics.

Methods: It is a monograph of research. The search and bibliographic analysis was carried out in the Medline, Cochrane, lilacs, scielo, science direct and pubmed databases, taking into account the terms MESH and DECS. With the main limitation of the search being the identification of very old articles with lack of some issues.

Results: The treatment of OS and ES is the standard management, with limb salvage surgery, neoadjuvant chemotherapy and multi-agent adjuvant treatment. Because of their high metastatic capacity, 90% of deaths due to OS are related to the progression of disease; which is similar to the ES that has poor prognosis in the first year and high mortality in the first 5 years of diagnosis.

Conclusions: In pediatrics, the current management of OS and ES continues being the standard treatment, even with low overall and disease-free survival rates in children and adolescents with these pathologies. The literature identified is limited and ancient, implying that further research with impact on the prognosis of the disease is still to be carried out.

Key Words:

Bone neoplasm; Ewing Sarcoma; osteosarcoma; therapeutics

INTRODUCCION

En pediatría, los tumores óseos malignos tienen alta carga de la enfermedad, siendo las lesiones malignas de hueso como el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing (SE) los dos principales representantes, con prevalencia cercana de 56% y 34%, respectivamente (1,2); con incidencia que varía con la edad; con un alta ocurrencia entre los 10 y 19 años (3).

Son tumores rápidamente progresivos y con alto compromiso de metástasis, representando esta característica, el factor pronóstico más importante (1), por lo tanto un diagnóstico oportuno, permite un tratamiento dirigido.

En cuanto al tratamiento, se ha descrito que la cirugía y la quimioterapia para el tratamiento del osteosarcoma y del sarcoma de Ewing, pueden mejorar la supervivencia de la enfermedad a los 5 años desde un 20% hasta un 70% si se realizan conjuntamente (2,4). Sin embargo, el grado de respuesta a la quimioterapia prequirúrgica ha sido otro factor pronóstico estudiado (5–7).

Inicialmente, la quimioterapia adyuvante estuvo bastante cuestionada (2), así como la desarticulación o la resección de todo el hueso afectado; hasta que algunos beneficios de estas terapias se han reportado y se ha ampliado más su uso. No obstante, aún existen ciertas discrepancias a nivel del tratamiento de este tipo de tumores por lo que se tiene como objetivo identificarlas a partir de búsqueda de literatura científica y realización de una monografía de investigación.

MATERIALES Y METODOS

El presente trabajo hace referencia a una monografía de investigación. Para búsqueda y el análisis bibliográfico se tuvo en cuenta las bases de datos Medline, Cochrane, lilacs, scielo, science direct y pubmed. La búsqueda se realizó teniendo en cuenta los términos MESH y DECS, considerando las publicaciones de los últimos diez años, tanto en idioma inglés como español.

Para el análisis y evaluación de la literatura identificada, se realizó lectura del resumen de cada trabajo, lo que permitió identificar cuáles podrían ser incluidos en la presente monografía. La síntesis de la bibliografía se llevó a cabo luego de lectura completa de las publicaciones obtenidas, identificando como limitación principal dentro de la búsqueda, la presencia de artículos científicos muy antiguos.

Elaboración de preguntas clínicas

	Paciente	Intervención	Comparación	Outcome
Como rellenar el campo	¿Cómo describo a un grupo de pacientes similar al mío?	¿Qué condición, causa, prueba diagnóstica, tratamiento me interesa?	¿Cuál es la principal alternativa a comparar con la intervención?	¿Qué es lo que yo o los pacientes esperarían que ocurriera?
MESH/DECS	“Neoplasias óseas” pediatría tratamiento Y Y	“Tratamiento farmacológico”	“Tratamiento no farmacológico”	“No síntomas”
MESH/DECS	“Neoplasias óseas” pediatría pronóstico Y Y	Pronóstico	Muerte	Recuperación
MESH/DECS	“Bone neoplasm” OR “Bone cancer” AND pediatrics AND treatment	“Drug treatment”	“Non-Drug treatment”	NOT “Clinical Symptoms”
MESH/DECS	“Bone neoplasm” OR “Bone cancer” AND pediatrics AND prognosis	Prognosis	Death	“Health recovery”

Método y resultado de la búsqueda bibliográfica

- Términos en DECS
Neoplasias óseas, Neoplasias del tejido óseo, tratamiento, pronóstico, pediatría

- Términos en MESH

Bone neoplasms, bone cancer, therapeutics, therapy, prognosis, pediatrics, child, children, childhood

Medline: (("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (tratamiento))
(("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (pronóstico))

Cochrane: (("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (tratamiento))
(("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (pronóstico))

Lilacs: (("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (tratamiento))
(("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (pronóstico))

SciELO: (("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (tratamiento))
(("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (pronóstico))

Science direct: (("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (tratamiento))
(("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (pronóstico))

Pubmed: (("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (tratamiento))
(("Neoplasias óseas" Y pediatría) Y (pronóstico))

Medline: (("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (treatment))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (therapy))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (prognosis))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
(("Bone cancer" AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
(("Bone cancer" AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))

Cochrane: (("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (treatment))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (therapy))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (prognosis))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
(("Bone cancer" AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
(("Bone cancer" AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))

LILACS: (("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (treatment))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (therapy))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (prognosis))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))
(("Bone neoplasm" AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
(("Bone cancer" AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
(("Bone cancer" AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))

SCIELO: (("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (treatment))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (therapy))
(("Bone neoplasm" AND pediatrics) Y (prognosis))

((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
 ((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
 ((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))
 ((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
 ((“Bone cancer” AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
 ((“Bone cancer” AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))

Science Direct: ((“Bone neoplasm” AND pediatrics) Y (treatment))
 ((“Bone neoplasm” AND pediatrics) Y (therapy))
 ((“Bone neoplasm” AND pediatrics) Y (prognosis))
 ((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
 ((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
 ((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))
 ((“Bone neoplasm” AND child OR childhood OR children) Y (treatment))
 ((“Bone cancer” AND child OR childhood OR children) Y (therapy))
 ((“Bone cancer” AND child OR childhood OR children) Y (prognosis))

BASE DE DATOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MEDLINE	5	5	0
COCHRANE	102	87	15
LILACS	15	15	0
SCIELO	29	22	7
SCIENCE DIRECT	143,429	143,396	33

RESULTADOS

En los niños y adolescentes, los tumores óseos malignos tienen alta carga de la enfermedad (8). De las lesiones malignas de hueso en pediatría, el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing (SE) son los dos principales representantes de esta familia de tumores, con prevalencia cercana de 56% y 34%, respectivamente (1,2).
Tabla 1.

La incidencia de los tumores de hueso varía con la edad; exhibiendo a los 10 años de edad un 1,9% (3,2 casos por millón) y entre los 10 y 19 años, un 8,7% (14 casos por millón) de todos los tumores (3).

El Osteosarcoma es un tumor de células mesenquimales primitivas del hueso en crecimiento, por lo tanto estos pacientes suelen ser más altos, secundario al mayor volumen óseo del que disponen, comparados con el promedio de la edad. Su pico de incidencia ocurre hacia la segunda década de la vida; y se presenta más temprano en la población femenina (9). Además, es una enfermedad que puede afectar todos los huesos, con mayor predilección de las metáfisis distal del fémur o proximal de la tibia (4). Tabla 2.

La etiología del osteosarcoma es aún desconocida; aunque una proporción importante de casos se ha descrito en pacientes con alteraciones genéticas, como el retinoblastoma hereditario, síndrome de Li-Fraumeni y en pacientes tratados con radiación ionizante o quimioterapia para otras patologías (9).

Por otro lado, el tumor de Ewing es el segundo más común de los sarcomas óseos; caracterizados por ser de características neuroectodérmicas primitivo, pobremente diferenciado, que afecta tanto tejido óseo como tejidos blandos. Este tumor se presenta comúnmente en la segunda década de la vida, con una media de edad de 15 años; siendo más prevalente en niños con mayor afectación de huesos planos y diáfisis de huesos largos, cuya presentación clínica más común consiste en la presencia de dolor o edema del hueso o de la articulación afectada (4). Tabla 2.

En general, el factor pronóstico más importante de este grupo de tumores es la presencia de metástasis al momento del diagnóstico. Por lo tanto, la rápida identificación de los casos de sarcomas óseos permite su temprana estratificación y la posibilidad de dirigir apropiadamente el tratamiento (1).

Para el diagnóstico imagenológico, la resonancia magnética, la tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis, la tomografía de emisión de positrones (PET/CT) y la gammagrafía ósea con tecnecio 99 tienen gran utilidad (3,10). Además, la biopsia proporciona el diagnóstico definitivo (3); y por su gran importancia, se debe garantizar su correcta realización y evitar errores en su interpretación para evitar un diagnóstico tardío y por consiguiente, un peor pronóstico para los pacientes (11).

En ese sentido, se ha descrito que la cirugía y la quimioterapia para el tratamiento del osteosarcoma y del sarcoma de Ewing, pueden mejorar la supervivencia de la enfermedad a los 5 años desde un 20% hasta un 70% si se realizan conjuntamente; lo cual permite identificar la buena respuesta del tumor ante un diagnóstico oportuno (2,4).

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma es el tumor maligno más común en niños y adolescentes, con una incidencia anual de 3 a 4 pacientes por millón (6). Representa el sarcoma de hueso primario más común en pediatría, con aparición entre los 10 y 14 años (2,12), siendo más común en género masculino que en femenino (2).

En Estados Unidos, se ha descrito incidencia de osteosarcoma de 4.0 por millón de personas en menores de 14 años, hasta 5.0 por millón de personas entre 15-19 años, para ambos sexos (2).

Es conocido como un sarcoma de alto grado, con alta vascularización, en el que ocurre una producción directa de tejido osteoide (porción orgánica de la matriz ósea) o hueso, en asociación con células mesenquimales malignas localmente

agresivas y con una alta capacidad para producir metástasis sistémicas tempranas (2,3,13). Son tumores pobremente diferenciados, que a nivel microscópico, suelen tener una apariencia fibroblástica o condroblástica (2)

El osteosarcoma es considerado de genotipo complejo (2). Diferencias biológicas en subtipos de osteocarcinoma han sido descritas, lo que sugiere patrones múltiples de alteraciones genéticas y, en asociación a la falta de un precursor establecido, se dificulta definir un evento gatillo en su etiología (14). Sin embargo, defectos genómicos acumulados, como la mutación hereditaria de retinoblastoma y una mutación autosómica recesiva del p53 en el síndrome de Li-Fraumeni, localizado en 13q14 y 17p13, han sido asociados a mayor ocurrencia de este tumor (2,15).

Esta patología tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos, con una alta presentación en el fémur distal (43%), tibia proximal (23%) y húmero proximal (10%); aunque también puede afectar pelvis, escapula, costillas y la columna vertebral (2,5,9), con mayor ocurrencia en extremidades y pelvis (2).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, no existe una sintomatología específica ni hallazgos al examen físico que orienten hacia la presencia del osteosarcoma; sin embargo, usualmente suele aparecer una masa y dolor intenso e hinchazón en el hueso afectado, con intensidad suficiente para despertar al paciente del sueño (2,14). Así mismo, no existen laboratorios específicos que permitan el diagnóstico del osteosarcoma; no obstante, se ha descrito elevación de fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa (LDH) elevadas, asociándose con peor pronóstico de la enfermedad (2).

Por otro lado, como parte del diagnóstico imagenológico, una radiografía es una buena alternativa inicial, puesto que permite evidenciar la presencia de lesiones radiolúcidas producto de la destrucción ósea por el tumor, o alteraciones radiopacas secundarias a la respuesta de los blastos (2,3,10). La resonancia nuclear magnética más que la tomografía computarizada, es el estudio radiológico de mayor utilidad en los sarcomas puesto que permite evaluar la extensión del

tumor y el compromiso de tejidos circundantes (2), logrando estadificación inicial; aunque otros estudios de imagen también suelen utilizarse para identificación de la extensión del tumor.

Se ha reportado enfermedad metastásica en el 15% al 20% de los pacientes al momento del diagnóstico inicial (5,16), que puede ascender hasta el 90% de metástasis y mortalidad a pesar de un tratamiento local agresivo de tipo amputación o radioterapia (2) .

Su capacidad de metástasis temprana, hace del osteosarcoma una entidad con mal pronóstico, razón por la cual se han realizado múltiples estudios enfocados en el diagnóstico temprano. El pulmón es el órgano más afectado por las siembras celulares del osteosarcoma, con una prevalencia cercana del 85% de los casos. Los huesos alejados de la lesión primaria, también representan un estructura predilecta en la enfermedad metastásica (5). Existe evidencia que sugiere menor supervivencia en los pacientes con metástasis a nivel extrapulmonar y la presencia de tumor osteoblástico, siendo este último un factor independiente para mayor mortalidad. En pacientes con metástasis multiorgánica de difícil acceso, un manejo paliativo está recomendado (17).

En los pacientes pediátricos con osteosarcoma no metastásico, la supervivencia a los 5 años ha mejorado con las nuevas estrategias de tratamiento, pasando de un 20% a un 60%, con una tasa de supervivencia libre de eventos a los 5 años de un 60% (6,7,18). Sin embargo, a causa del diagnóstico tardío y su alta capacidad metastásica, el 90% de las muertes en el osteosarcoma están relacionadas con la progresión de la enfermedad (5). Factores pronósticos independientes como el tamaño y la localización del tumor y de la metástasis primaria han sido identificados. No obstante, el grado de respuesta a la quimioterapia prequirúrgica, se ha convertido en el factor pronóstico más importante de la enfermedad proporcionándole el mayor grado de importancia al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante (5–7).

La piedra angular del tratamiento del osteosarcoma es el manejo estándar, el cual consiste en la resección completa de cualquier tumor primario resecable y de las metástasis, asociado con uso de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante multiagente durante un periodo de 6 a 9 meses (12,14,17).

Inicialmente, la quimioterapia adyuvante estuvo bastante cuestionada hasta que sus beneficios en términos de supervivencia fueron registrados (2). De forma similar, la desarticulación o la resección de todo el hueso afectado fue el tratamiento quirúrgico original; sin embargo, estudios posteriores reportaron recurrencias locales de la enfermedad en menos del 10% de los casos, menores a lo que se consideraba en los años 80, por lo que la cirugía de salvamento de la extremidad y el uso de prótesis óseas tiene cada vez mayor utilidad (2).

Por su parte, la quimioterapia neoadyuvante se incluyó dentro de la terapia estándar por proporcionar tiempo en la planeación quirúrgica, facilitar la resección quirúrgica y permitir la evaluación de la respuesta histológica al tratamiento de quimioterapia (2,19).

Por otro lado, la combinación de Metotrexate, doxorubicina y cisplatino hace parte del tratamiento de quimioterapia estándar (6,7); en el que se ha reportado que altas dosis de Metotrexate y una mayor intensidad terapéutica, se han relacionado con mayor pronóstico de la enfermedad (2). Mientras que, la remisión quirúrgica completa es el más importante predictor de curación de esta enfermedad (17).

SARCOMA DE EWING (SE)

El sarcoma de Ewing, descrito por James Ewing en 1921, es un tumor neuroectodérmico primitivo pobremente diferenciado, el segundo en prevalencia de los tumores malignos óseos, siendo de un tejido suave, blanquecino y con áreas necróticas y hemorrágicas (20). Histopatológicamente, con células redondas, pequeñas y azules, separados por un septo de tejido fibroso, con una red vascular bien desarrollada; cuya etiología principal está dada por una translocación entre el cromosoma 22 y 11, fusionando el gen EWS y FLI1, dándole

la particular capacidad de transformar las células mesenquimales normales en células cancerígenas (21–25).

El dolor y/o edema de huesos y articulaciones son los principales síntomas de la enfermedad; sin embargo, pérdida de la peso y fiebre también han sido descritos, siendo signos inespecíficos que causan alta confusión diagnóstica y por lo tanto un diagnóstico tardío, que generalmente se traduce en presencia de metástasis al momento del diagnóstico (4,22).

Es una enfermedad prevalente en hombres, con alta mortalidad asociada. Afecta las metáfisis/diáfisis del fémur (20-27%), tibia-peroné (15-23%), húmero (8-11%) y sacro (20-26%); con aparición en menor proporción en las epífisis de los huesos largos, manos, pies, cráneo y esternón (22,26,27). Aunque un subtipo extra esquelético del sarcoma de Ewing también ha sido descrito (9), el cual tiene un pronóstico desfavorable en los primeros 2 años del diagnóstico y pasado este tiempo mejora sustancialmente, en comparación con el tipo esquelético (28).

En un estudio publicado en el 2011 por Appenbaum et al., se concluyó que el SE tiene pobre pronóstico en el primer año (28). Coincidiendo con otros autores, quienes han descrito que hasta el 40% de los pacientes en seguimiento no sobreviven, con alta mortalidad en los primeros 5 años del diagnóstico (22).

En cuanto a su tratamiento, un manejo multimodal ha sido descrito, del cual hacen parte la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante y el tratamiento local, con cirugía o radioterapia, para el manejo del tumor primario y las posibles metástasis asociadas (29–32).

Inicialmente, la quimioterapia fue utilizada como terapia adyuvante para el control de metástasis del SE y como neoadyuvante para el control local de la enfermedad; incluyendo el uso de fármacos citotóxicos como la Vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida y doxorubicina como primera línea; sin embargo hacia los años 80, se consideró adicionar el uso de ifosfamida y etopósido, y más recientemente, el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgastrim) bajo el soporte de

que se observaron beneficios en casos de SE localizados (29,31,32). Además, otros autores han descrito la utilidad de busulfán y melfalán en casos de enfermedad metastásica. No obstante, el hecho de que la quimioterapia tenga importantes niveles de toxicidad renal y gonadal, como efectos secundarios, ha hecho que aún se encuentre bajo estudio el mejor protocolo de manejo con citotóxicos en estos pacientes (29).

La administración de quimioterapia a nivel prequirúrgico se ha prescrito con el fin de eliminar posible micro-metástasis existente al momento del diagnóstico, reducir el volumen tumoral para contribuir a una mejor resección e identificar la sensibilidad terapéutica del tumor para definir su continuidad postoperatoria (30).

Por otro lado, el manejo con radioterapia en SE ha sido reservado para casos en que el tumor es inoperable, con el fin de realizar tratamiento local antes del inicio de quimioterapia. Se recomienda utilizar dosis 54-55 Gy, manteniendo un margen de seguridad del tumor de cerca de 2cm. En casos en que el tumor sea considerado de difícil resección, con un margen adecuado, se recomienda la radioterapia prequirúrgica a dosis de 36-65 Gy; y en pacientes en quienes la cirugía no permitió el control local de la enfermedad, la radioterapia también puede ser utilizada aunque no rutinariamente (29,30,32). Sin embargo, su uso por sí sola se ha relacionada con alta incidencia y recurrencia de la enfermedad, hasta en un 35% de los casos, por lo que como único manejo no es recomendada (29).

En cuanto a la cirugía, tiene gran utilidad en casos de tumor localizado, en los que la resección del tumor es posible o ante requerimiento de un reemplazo óseo; con superioridad con respecto a la radioterapia para el control local de la enfermedad; siendo las cirugías de salvamento de la extremidad las más utilizadas, luego de que la amputación entrara en desuso como alternativa quirúrgica en estos pacientes (29,31,32).

En términos de supervivencia a cinco años, se ha descrito cercana al 75% cuando se realiza una combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia; sin embargo, ante la presencia de metástasis, esta supervivencia a cinco años disminuye hasta

un 25% (29,31,33). Las metástasis pulmonares aisladas tienen mejores resultados clínicos cuando se comparan con otros sitios afectados, con supervivencia a tres años hasta del 52%. Estableciendo por ello, que el compromiso metastásico del SE al momento del diagnóstico representa el más importante factor pronóstico de la enfermedad (29).

Otros factores como edad mayor de 14 años, volumen tumoral primario mayor de 200ml, el número de lesiones óseas y el compromiso o no de la médula ósea han sido indicados como de peor pronóstico de la enfermedad (29,32) y deben ser tenidos en cuenta para brindar las mejores aproximaciones terapéuticas a estos pacientes.

DISCUSIÓN

En general, existe importante variación en el tratamiento óptimo de pacientes pediátricos con tumores óseos como el osteosarcoma y sarcoma de Ewing, siendo pocas las publicaciones recientes acerca de avances en temas de quimioterapia o variaciones en intervenciones quirúrgicas como el salvamento de la extremidad, que propendan por lograr tasas de supervivencia aun mas elevadas y tener impacto sobre la mortalidad de esos pacientes.

Basado en el Estudio del Osteosarcoma Multi-Institucional, realizado entre los años 1982 y 1984, se ha demostrado superioridad del tratamiento dual, quimioterapia estándar más cirugía, frente al tratamiento quirúrgico solo, con tasas de supervivencia a los 6 años hasta del 11% (34); por lo cual el tratamiento quirúrgico por si solo no suele realizarse..

En ese sentido, la quimioterapia neoadyuvante permite facilitar la resección quirúrgica evaluar la respuesta histológica al tratamiento de quimioterapia en estos pacientes; tal como se evidenció en un estudio clínico aleatorizado conducido por el Pediatric Oncology Group, donde se comparaba la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, revelando pronósticos similares entre los dos grupos y las capacidades del esquema neoadyuvante en mejorar la respuesta del osteosarcoma al tratamiento quirúrgico (2,19).

En el pasado, la ifosfamida se utilizada como medicamento adyuvante a la terapia estándar en los pacientes con pobre necrosis del tumor, basados en la evidencia que sugería que el aumentar la quimioterapia en los pacientes con baja respuesta mejoraría el desenlace y que al disminuirla en los pacientes respondedores, generaría baja supervivencia (14). Sin embargo, el European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS-1), dirigido desde 2005-2011, evidenció que a los pacientes a quienes se les administraba el medicamento, incrementaba la toxicidad a la quimioterapia sin mejorar la supervivencia, razón por la cual se retiró de la terapia estándar (7,12).

En un estudio realizado por Amaranto y cols (35), entre 1997 y 2007, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, en una cohorte de 122 pacientes menores de 21 años con diagnóstico de osteosarcoma con o sin compromiso metastásico, que recibieron quimioterapia prequirúrgica por doce semanas (Incluyendo Ifosfamida, doxorubicina, cisplatino y etopósido Sin Metotrexate), seguidos de cirugía y continuación de quimioterapia postquirúrgica, encontraron que se realizó cirugía de salvamento en más de la mitad de los pacientes y cirugía ablativa a un tercio de los niños estudiados, con supervivencia global de [HR 2,13; IC95%:0,97-4,72] y supervivencia libre del evento de [HR 2,07, IC95%:1,10-3,90]. Lo anterior, permitiendo evidenciar los beneficios en supervivencia descritos cuando se realiza a partir de un manejo multidisciplinar.

No obstante, algunos autores en pro de buscar mejores alternativas terapéuticas para estos pacientes, han investigado inclusive si al modificar las dosis de quimioterapia, existen variaciones en la respuesta de estos tumores, como el estudio de Wang y cols (36), quienes al revisar un total de 4 estudios, con 937 casos de osteosarcoma no metastásico, con modificaciones de la dosis de quimioterapia, comparando altas dosis vs moderadas dosis, no encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en supervivencia, recurrencia, salvamento de la extremidad ni respuesta histológica. Lo anterior, concuerda con los resultados de Zhang y cols. (37), quienes a partir de una revisión sistemática de la literatura, evaluado la eficacia vs dosis estándar de quimioterapia para el tratamiento de sarcoma primario bien diferenciado, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad a 5 años [RR 1,04; IC95%:0,95-1,13], supervivencia global a 5 años [RR 1,02; IC95%:0,95-1,10], recurrencia local [RR 0,90; IC95%:0,59-1,39] o salvamento de la extremidad [RR 0,97; IC95%:0,92-1,02]; lo que permitiría señalar que aumentar las dosis de quimioterapia no tiene beneficios para los pacientes, por lo que si se desea investigar acerca de la medicación utilizada sería pertinente evaluar la adición o retiro de alguno de los fármacos utilizados en los protocolos de quimioterapia de pacientes pediátricos y con ello estudiar sobrevida, morbimortalidad y salvamento.

Por otro lado, la cirugía de salvamento de la extremidad ha tenido mucho auge en los últimos años, con el fin de disminuir la morbimortalidad, tener menor impacto psicológico y una mayor rehabilitación de los pacientes.

En un estudio de corte transversal realizado por Umer y cols (8), 31 menores de dieciocho años con sarcomas, de los cuales 20 fueron sometidos a cirugía de salvamento de la extremidad, entre los años 2009 y 2017, se identificó que 17 tuvieron osteosarcoma y los restantes, diagnóstico de sarcoma de Ewing, con complicaciones postquirúrgicas, incluyendo recurrencia de enfermedad, en la mitad de los pacientes. Por su parte, Ogura y cols (38), considerando la base de datos de cáncer para hueso y tejidos blandos de Japón, identificaron 2773 pacientes con sarcomas óseos entre 2006 y 2012, señalando que uno de los picos de la enfermedad ocurrió en la segunda década de la vida y que en 1401 pacientes con sarcomas, factores como el tamaño del tumor, localización, estado de salvamento de la extremidad, entre otros, demostraron estrecha relación con el deterioro de la enfermedad y con las tasas de supervivencia.

De forma similar, Barrios y cols (39) al revisar la base de datos de oncología y hepatología, de una institución en Bogotá, Colombia, entre 2008 y 2013, encontraron 22 pacientes con sarcoma óseo, con edad promedio de 11,9%, a los cuales se les practicó quimioterapia en su totalidad y 86% recibieron manejo quirúrgico; mientras que 15 pacientes tuvieron diagnóstico de SE, quienes también recibieron quimioterapia en un 100%, 20% recibieron radioterapia y sólo 40% fueron llevados a cirugía, con supervivencia de 13% y de 33%, respectivamente para ambos grupos; pudiendo evidenciar que a partir de un manejo multidisciplinario aún aparecen bajas tasas de supervivencia, lo que debe continuar bajo tema de estudio con el fin de identificar nuevas estrategias terapéuticas que permitan aumentar esa supervivencia y disminuir la mortalidad que tanto impacta en esta patología.

En otro sentido, Mei y cols (40), al evaluar 121 estudios acerca de amputación y cirugía de salvamento de la extremidad en osteosarcoma y sarcoma de Ewing,

identificaron que 118 pacientes fueron amputados y 138 recibieron cirugías de salvamento de la extremidad, con resultados funcionales similares con las dos intervenciones; no obstante, el hecho de que este trabajo solo incluyera pacientes adolescentes de 17 y 18 años podría causar sesgos en la interpretación y requeriría su realización en mayor población pediátrica; lo cual sería un tema de futuras investigaciones.

Lo anterior, permite evidenciar que son escasos los estudios recientes realizados, principalmente en Colombia, que pretender impactar en las opciones de tratamiento de tumores óseos como el osteosarcoma y sarcoma de Ewing en población pediátrica, con vacíos investigativos también en población adulta, lo que debe ser un cristal en bruto a trabajar, con el fin de lograr los mejores beneficios posibles para estos pacientes, considerando la alta carga y el pronóstico tan reservado de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Actualmente, tiene amplia utilidad el manejo multiconjugado de los tumores óseos como el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, con quimioterapia y cirugía de salvamento de la extremidad, en población pediátrica. Sin embargo, ante la rápida progresión de la enfermedad, aún se mantienen bajas tasas de supervivencia global y libre de enfermedad en niños y adolescentes con estas patologías.

Son escasas y antiguas, algunas de las publicaciones científicas identificadas, lo que implica que aún falta investigación con resultados que impacten en el mal pronóstico que tienen estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Interiano RB, Malkan AD, Loh AHP, Hinkle N, Wahid FN, Bahrami A, et al. Initial diagnostic management of pediatric bone tumors. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.068>
2. Anderson ME, Randall RL, Springfield DS, Gebhardt MC. Sarcomas of Bone [Internet]. Sixth Edit. *Abeloff's Clinical Oncology: Fifth Edition*. Elsevier Inc.; 2014. 1693-1752.e8 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00089-X>
3. Brownstein JM, Delaney TF. Malignant Soft-Tissue Sarcomas. *Hematol Clin NA* [Internet]. 2020;34(1):161–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.022>
4. Of U, Features C. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *nejm*. 1999;
5. Bielack BSS, Kempf-bielack B, Exner GU, Flege S, Helmke K, Kotz R, et al. Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk : An Analysis of 1 , 702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. 2017;20(3):776–90.
6. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma : outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. 2019;109:36–50.
7. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma/ results from pre-randomisation treatment†.pdf. 2014;(November 2014):407–14.
8. Umer M, Saeed J, Husseinali O. Malignant distal femur tumors management in children, low cost innovations with affordable care in a tertiary care

- hospital, a cross sectional study. *Ann Med Surg* [Internet]. 2019;44(July):83–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.07.012>
9. Lee V. Bone tumours in childhood and adolescence. *Paediatr Child Health* (Oxford) [Internet]. 2018;1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.01.004>
 10. Weisstein JS, Goldsby RE, Donnell RJO. Oncologic Approaches to Pediatric Limb Preservation.
 11. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The Hazards of the Biopsy , Revisited. 1996;656–63.
 12. Limin RKR, Dennis Z. Bone Sarcomas in Pediatrics : Progress in Our Understanding of Tumor Biology and Implications for Therapy. *Pediatr Drugs*. 2015;
 13. Jaffe AKR and N. Osteosarcoma Multidisciplinary Approach to the Management from the Pathologist ' s Perspective. 2009;
 14. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma : Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. 2015;1–8.
 15. Schneider A, Kalifa C, Voegeli A, Tabone M, Marcellin L. Genetic alterations in primary osteosarcoma from 54 children and adolescents by targeted allelotyping. 2003;1925–31.
 16. Pratt CB, Cain AM, Jones-wallace DJ, Rao BN. Metastases Detected at the Time of Diagnosis of Primary Pediatric Extremity Osteosarcoma at Diagnosis.pdf. 1999;1602–8.
 17. Salah S, Ahmad R, Sultan I, Yaser S, Shehadeh A. Osteosarcoma with metastasis at initial diagnosis : Current outcomes and prognostic factors in the context of a comprehensive cancer center. 2014;811–6.
 18. Nagarajan R, Weigel BJ, Thompson RC, Perentesis JP. Osteosarcoma in

the First Decade of Life. 2003;(April):480–3.

19. Goorin BAM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma/ Pediatric Oncology Group Study POG-8651. 2015;
20. Marques C. Tumors of bone [Internet]. Ortner's Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains. Elsevier Inc.; 2019. 639–717 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809738-0.00019-3>
21. The Ewing Family of Tumors A Subgroup of Small-Round-Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts.pdf. 1994;
22. Article O. Ewing sarcoma, analysis of survival at 6 years with multidisciplinary therapy. Rev española cirugía ortopédica y Traumatol (English Ed. 2019;63(2):86–94.
23. Leow P, Tian Q, Ong Z. Antitumor activity of natural compounds , curcumin and PKF118-310 , as Wnt / β -catenin antagonists against human osteosarcoma cells. 2010;766–82.
24. Siller CS, Lewis IJ. Update and review of the management of bone tumours. Paediatr Child Health (Oxford). 2010;20(3):103–8.
25. Comparison of cell surface antigen HBA71 (p30:32MIC2), neuron-specific enolase, and vimentin in the immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma of bone..pdf.
26. Terrier P, Triche TJ, Horowitz ME. Is Neuro-ectodermal Differentiation of Ewing ' s Sarcoma of Bone Associated with an Unfavourable Prognosis ? 1994;1291–5.
27. Shirley SF. Ewing's sarcoma of bone: Clinicopathologic aspects of 303 cases from the intergroup Ewing's sarcoma study. Hum Pathol. 1983;14(9):773–9.

28. Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R. Clinical Features and Outcomes in Patients with Extraskkeletal Ewing Sarcoma. 2011;3027–32.
29. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing sarcoma: Current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3036–46.
30. Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *J Orthop Sci*. 2015;20(2):250–63.
31. Hernández-González E., Mosquera-Betancourt G, Quintero-Martínez O, Hernandez-Cabeza I. Sarcoma de Ewing. *Amc [Internet]*. 2013;17(5):623–40. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000500012%5Cnhttp://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552013000500012&script=sci_arttext
32. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, Grimer R, Judson I, Morland B, et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6(1):1–21.
33. Siddiqui T, Marsh R de W, Allegra C, Whittaker D, Scarborough M, Gibbs P, et al. Effective salvage treatment of recurrent ewing sarcoma utilizing chemotherapy and zoledronic acid. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8(7):499–504.
34. Link P, Goorin AM, Horowitz M, Meyer H, Belasco J, Baker A, et al. Adjuvant Chemotherapy of High-Grade Osteosarcoma of the Extremity. :8–14.
35. Suárez A, Soto C, Gómez L, Gamboa Ó, Soto D, Escandón S, et al. Resultados del tratamiento de osteosarcoma convencional de alto grado en niños y adolescentes: análisis de supervivencia de una cohorte tratada sin metotrexato. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(2):86–94.
36. Wang WG, Wan C, Liao GJ. The efficacy of high-dose versus moderate-

dose chemotherapy in treating osteosarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15967–74.

37. Zhang FY, Tang W, Zhang ZZ, Huang JC, Zhang SX, Zhao XC. Systematic review of high-dose and standard-dose chemotherapies in the treatment of primary well-differentiated osteosarcoma. *Tumor Biol*. 2014;35(10):10419–27.
38. Ogura K, Higashi T, Kawai A. Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci [Internet]*. 2017;22(1):133–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jos.2016.10.006>
39. Barros G, Trujillo ÁM, Jaramillo L, Ortiz FH, Contreras AD. Malignant bone tumors in pediatrics. Five year experience in a pediatric referral center. *Rev Fac Med*. 2016;64(3):403–7.
40. Mei J, Zhu XZ, Wang ZY, Cai XS. Functional outcomes and quality of life in patients with osteosarcoma treated with amputation versus limb-salvage surgery: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014;134(11):1507–16.

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de tumores óseos de alto y bajo grado

Tumores de bajo grado	Tumores de alto grado
Osteosarcoma periostial	Osteosarcoma intramedular clásico
Osteosarcoma central de bajo grado	Osteosarcoma de superficie de alto grado
Fibrosarcoma	Condrosarcoma primario
Hemangioma epitelioides	Sarcoma de Ewing
Condroma	

*Tomado de (2)

Tabla 2. Características radiográficas y patológicas de tumores óseos

Tumor Maligno	Común localización (Esqueleto)	Común localización (Ósea)	Principales hallazgos
Osteosarcoma (Convencional, periostial, teleangiectásico)	Hueso largos	Metafisario, diafisario, variable	Lesiones osteolíticas, osteoblásticas o mixtas, variaciones en el tipo de margen, matriz osteoide, reacción perióstica proliferativa de características agresivas
Sarcoma de Ewing	Hueso largos, pélvicos, vertebrales	Metafisario, diafisario, intramedular	Lesiones osteolíticas, apolilladas, márgenes permeables. Destrucción cortical, Reacción perióstica proliferativa frecuente

*Adaptación de (20)