

ORIGINAL

Diagnóstico inicial del osteosarcoma y sarcoma de Ewing en la edad pediátrica



C. Moreno-Reina*, M. Bueno-Gómez, J.I. Gutiérrez-Carrasco y P. Caro-Domínguez

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 2 de junio de 2023; aceptado el 5 de septiembre de 2023

Disponible en Internet el 25 de octubre de 2023

PALABRAS CLAVE

Osteosarcoma;
Sarcoma;
Ewing;
Pediatria;
Neoplasias óseas

Resumen

Introducción: El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing son los tumores óseos más frecuentes en niños. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y radiológicas en el momento de la presentación de una amplia cohorte de niños con estas enfermedades, los hallazgos radiológicos útiles para diferenciarlas y los principales factores pronósticos.

Materiales y métodos: Análisis retrospectivo de los hallazgos clínicos y de imagen de 83 niños diagnosticados y tratados de sarcoma de Ewing y osteosarcoma en un hospital pediátrico durante un periodo de 10 años.

Resultados: Ambos tumores presentaban características radiológicas agresivas como márgenes permeables o apolillados, disrupción cortical, reacción perióstica discontinua, intensa captación de contraste, necrosis tumoral y componente de partes blandas. Se diferenciaban en su localización, en su matriz ósea y en su predilección por sexo. El osteosarcoma se presentó con mayor frecuencia en la metáfisis de los huesos largos (62%) con una apariencia blástica (53%). El sarcoma de Ewing mostró predilección por los pacientes varones (71%) y se presentó en los huesos planos (42%) y en la diáfisis de los huesos largos (58%) con una apariencia lítica (82%). El 29% de los niños presentaban metástasis en el momento del diagnóstico, localizadas con mayor frecuencia en los pulmones. Las tasas de supervivencia fueron del 78% en el osteosarcoma y del 76% en el sarcoma de Ewing. La enfermedad metastásica, las características radiológicas agresivas y un bajo porcentaje de necrosis tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante se asociaron a un mal pronóstico ($p < 0,05$).

Conclusiones: Las técnicas de imagen permiten diagnosticar con seguridad los tumores óseos pediátricos malignos en niños y pueden diferenciar el sarcoma de Ewing del osteosarcoma en función del sexo, de la localización y de la apariencia de la neoplasia. La enfermedad metastásica, la presencia de características radiológicas agresivas y un bajo porcentaje de necrosis tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante se asociaron a un mal pronóstico.

© 2023 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morenoreinacristina@gmail.com (C. Moreno-Reina).

KEYWORDS

Osteosarcoma;
Sarcoma;
Ewing;
Pediatrics;
Bone neoplasms

Imaging features at the time of diagnosis of osteosarcoma and Ewing sarcoma in children**Abstract**

Introduction: Osteosarcoma and Ewing sarcoma are the most frequent malignant bone tumours in children. The aim of this study is to characterize clinical and radiological features at presentation of a large cohort of children with these diseases, radiological findings useful to differentiate them and the main prognostic factors.

Material and methods: Retrospective analysis of clinical and imaging findings of 83 children diagnosed and treated of Ewing sarcoma and osteosarcoma in a paediatric hospital during a period of 10 years.

Results: Both tumours showed aggressive radiological features such as permeative or moth-eaten margins, cortical disruption, discontinuous periosteal reaction, intense contrast uptake, tumoral necrosis and soft-tissue component. They differed in their location, osseous matrix and gender predilection. Osteosarcoma occurred more frequently in the metaphysis of long bones (62%) with a blastic appearance (53%). Ewing sarcoma showed a predilection for male patients (71%), occurred in flat bones (42%) and in the diaphysis of long bones (58%) with a lytic appearance (82%). 29% of children presented with metastases at diagnosis, most frequently located in the lungs. Survival rates were 78% in osteosarcoma and 76% in Ewing sarcoma. Metastatic disease, aggressive radiological features and low percentage of tumoral necrosis after neoadjuvant chemotherapy were associated with poor prognosis ($P < .05$).

Conclusions: Imaging can confidently diagnose malignant paediatric bone tumours in children and may differentiate Ewing sarcoma from osteosarcoma, based on gender, location and appearance of the neoplasm. Metastatic disease, presence of aggressive radiological features and low percentage of tumoral necrosis after neoadjuvant chemotherapy were associated with poor prognosis.

© 2023 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores óseos malignos representan aproximadamente el 8% de las neoplasias malignas en niños¹. Los más frecuentes son el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing (SE)². Se trata de lesiones agresivas que tienden a metastatizar al pulmón. Por ello, el diagnóstico precoz es esencial para mejorar la tasa de supervivencia³.

El diagnóstico por imagen puede identificar características agresivas en ambos tipos de tumores, como destrucción ósea, reacción perióstica o masa de partes blandas asociada^{4,5}. El OS y el SE pueden diferir en su localización ósea y en el patrón radiológico, lo que es importante para ayudar a distinguirlos, ya que se diferencian en su historia natural y en su enfoque terapéutico².

La prueba de imagen inicial para la evaluación de dichos tumores son las radiografías convencionales. La tomografía computarizada (TC) se utiliza en áreas anatómicas específicas y para excluir metástasis pulmonares. La resonancia magnética (RM) se utiliza para determinar la extensión local de la enfermedad⁵.

Los principales objetivos de este artículo eran describir las características radiológicas del SE y del OS en una gran cohorte de niños y determinar las diferencias entre ellas respecto a las pruebas de imagen. En segundo lugar, analizamos la correlación entre la presencia de características radiológicas agresivas, metástasis en el momento del diagnóstico

y respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante, y la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos.

Materiales y métodos**Población del estudio y resultados de interés**

Se revisaron retrospectivamente casos de niños diagnosticados con un tumor óseo primario (OS o SE) y tratados en un hospital pediátrico de tercer nivel en un periodo de 10 años (de 2011 a 2020, ambos incluidos). Se analizaron las historias clínicas, los estudios de imagen archivados en el Sistema de Comunicación y Archivo de Imágenes (Picture Archiving and Communication System [PACS]) y los informes radiológicos, y se recogieron los siguientes datos:

- Datos epidemiológicos: sexo y edad.
- Datos clínicos: tipo de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia y/o trasplante de células madre hematopoyéticas) y tasas de supervivencia.
- Diagnóstico histológico tras biopsia o cirugía, y porcentaje de necrosis tumoral tras el tratamiento neoadyuvante. Se fijó un valor de corte del 90% para dividir a los pacientes entre los que respondieron bien o mal al tratamiento.
- Características radiológicas en el momento del diagnóstico:

- Se revisaron radiografías convencionales y TC analizando lo siguiente:
 - o Localización del tumor en el esqueleto (axial o apendicular, hueso largo o plano) y localización longitudinal en los huesos largos (metáfisis, diáfisis o epífisis).
 - o Patrón radiológico: lítico, blástico o mixto. En caso de matriz blástica, se determinó el tipo de mineralización (osteóide o condral).
 - o Márgenes: geográficos (bien definidos con o sin bordes escleróticos), mal definidos (amplia zona de transición), apolillados o permeativos (pequeñas zonas parcheadas y mal definidas de lisis ósea con márgenes mal definidos).
 - o Afectación cortical: no agresiva (hiperostosis, festoneado endostal o cortical abombada) o agresiva (disrupción cortical).
 - o Reacción perióstica: ausente, no agresiva (sólida o unilaminar) o agresiva (reacción multilaminar en piel de cebolla o apariencia multilaminar discontinua, incluidos patrones espiculados, de cepillo, de sol naciente y triángulo de Codman).
- Se revisaron RM previas al tratamiento analizando lo siguiente:
 - o Presencia de componente/masa de partes blandas.
 - o Patrón de realce: difuso, heterogéneo o periférico.
 - o Afectación epifisaria en OS.
 - o Presencia de metástasis discontinua o a saltos (*skip metastases*) y/o metástasis a distancia.

Análisis estadístico

Los datos recogidos se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics v27.0.1.0.

Los resultados epidemiológicos, clínicos, histológicos y radiológicos se compararon por diagnóstico (OS frente a SE) mediante estadística descriptiva. Los resultados cualitativos (sexo, características radiológicas, necrosis tumoral y tratamiento) se expresan como porcentajes. Los resultados cuantitativos (edad, tiempo de supervivencia) se expresan como media y desviación estándar.

El resultado *reacción cortical* se dividió en dos grupos: no agresiva (hiperostosis, festoneado endostal y abombamiento cortical) y agresiva (disrupción cortical). El resultado *reacción perióstica* se dividió en dos grupos: no agresiva (sin reacción perióstica, sólida y unilaminar) y agresiva (reacción multilaminar en piel de cebolla o apariencia multilaminar discontinua incluidos patrones espiculados, de cepillo, de sol naciente y triángulo de Codman).

Se utilizó la prueba ji al cuadrado para evaluar las diferencias entre las variables cualitativas y la prueba t de Student para las variables cuantitativas. Debido al pequeño tamaño de la muestra, para algunas de las variables dicotómicas (cirugía, radioterapia, trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH] y metástasis a saltos o discontinua) se rechazó la prueba ji al cuadrado en favor de la prueba exacta de Fisher. El mismo problema se planteó para el resultado *afectación cortical* (subdividido inicialmente en «ausente/festoneado endostal/insuflación/hiperostosis/destrucción») y para *reacción perióstica* (subdividido inicial-

Tabla 1 Análisis de la supervivencia (Kaplan-Meier)

Prueba	Prueba chi-cuadrado	p
Log-rank	0,60	0,807
Breslow	0,117	0,732

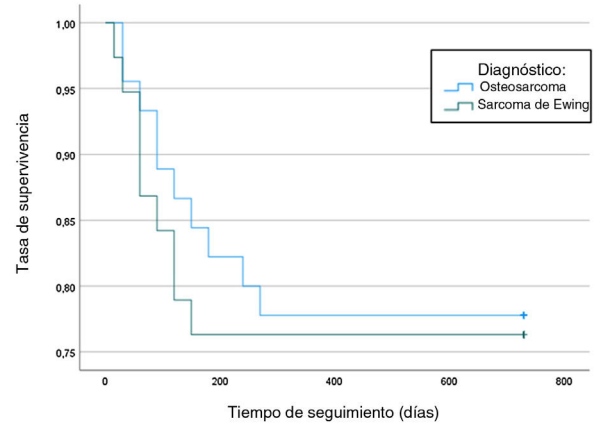


Figura 1 Análisis de supervivencia durante un periodo de 2 años tras el diagnóstico en pacientes con OS y SE.

mente en «ausente/unilaminar/continua/discontinua»). Se resolvió agrupando los datos en dos subgrupos en función de su agresividad (agresiva y no agresiva).

Para evaluar la variable cuantitativa *tiempo de supervivencia* se utilizó la prueba t de Student. En el caso del resultado *edad*, se comprobó la no normalidad de su distribución en los dos grupos de pacientes mediante Shapiro-Wilk, por lo que se sustituyó la prueba t de Student por la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para poder comparar la supervivencia entre los pacientes diagnosticados con OS y SE, se llevó a cabo un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se comparó la supervivencia entre OS y SE mediante pruebas Log-Rank y Breslow (tabla 1). Además, se obtuvieron curvas de Kaplan-Meier para ambos grupos (fig. 1).

Por último, se realizó un análisis de regresión de Cox bivalente para evaluar la relación entre cada variable y el resultado *tiempo de supervivencia*. La asociación entre el tiempo de supervivencia y cada una de las variables se expresa mediante un cociente de riesgo y el coeficiente de regresión de Cox. Se creó el resultado *agresividad*, que incluye a aquellos pacientes con característica agresiva en al menos uno de los resultados radiológicos (márgenes, reacción cortical o reacción perióstica). Las variables con $p < 0,25$ en el análisis bivalente se incluyeron en un análisis multivariante (tabla 2). La asociación entre el tiempo de supervivencia y cada una de las variables se expresa mediante un cociente de riesgo y el coeficiente de regresión de Cox. En ambos casos se utilizó la prueba de Wald.

Los valores $p < 0,05$ se consideraron significativos en todos los casos.

Resultados

Ochenta y tres pacientes pediátricos (47 niños y 36 niñas) fueron diagnosticados de un tumor óseo primario en nuestro

Tabla 2 Análisis bivalente y multivalente para estimar el valor pronóstico y la supervivencia de diversas características clínicas y de imagen de 83 niños con osteosarcoma y sarcoma de Ewing

	Variable	Hazard ratio	Coeficiente de regresión de Cox	p
<i>Análisis bivalente</i>				
Supervivencia (días)	Diagnóstico (OS/SE)	0,89	−0,11	0,81
	Sexo (M/F)	1,55	0,44	0,34
	Metástasis	4,88	1,59	<0,001
	Necrosis tumoral tras el tratamiento (%)	0,98	−0,02	0,06
	Márgenes agresivos	0,56	−0,57	0,31
	Afectación cortical agresiva	0,61	−0,50	0,28
	Reacción perióstica agresiva	0,75	−0,28	0,59
	Características de imagen agresivas	0,30	−1,21	0,11
<i>Análisis multivalente</i>				
Supervivencia (días)	Enfermedad metastásica	4,77	1,56	0,002
	Necrosis tumoral tras el tratamiento (%)	0,98	−0,02	0,04
	Características radiológicas agresivas	0,22	−1,50	0,06

hospital en un periodo de 10 años (2011-2020). Cuarenta y cinco de ellos tenían OS y 38, SE. En la [tabla 3](#) se recogen los datos epidemiológicos, clínicos y radiológicos de la cohorte de estudio.

Localización

Todos los OS se localizaban en huesos largos. Los huesos afectados con más frecuencia fueron el fémur distal (56%) ([fig. 2](#)), la tibia proximal (20%), el húmero proximal (13%) y el radio distal (2%). El SE afectó a los huesos largos (55%) (fémur proximal 24%, tibia 16%, peroné 13% y radio 3%) y al esqueleto axial (ilíon 18% [[fig. 3](#)], sacro 11%, costillas 5%, isquion 3% y pubis 3%). Otras localizaciones poco frecuentes fueron la rama mandibular derecha y el calcáneo izquierdo.

Los tumores de huesos largos pueden clasificarse, según la localización longitudinal dentro del hueso, en epifisarios, metafisarios o diafisarios. En nuestro grupo de niños, la mayoría de los OS se localizaron en la metáfisis (62%) ([fig. 2](#)), mientras que la mayoría de los SE se originaron en la diáfisis (52,4%). Es poco frecuente que estos tumores muestren un origen epifisario. No obstante, en nuestro grupo hallamos 2 casos (9,5%) de SE epifisarios ([fig. 4](#)). En el caso del OS, puede afectar a la epífisis cuando se extiende directamente desde la región metafisaria, a través de la fisis, como ocurrió en 5 niños de nuestro grupo ([fig. 5](#)).

Características radiológicas en el momento de la presentación

Las lesiones óseas se evaluaron inicialmente con radiografías convencionales. Posteriormente, se realizó una RM para evaluar la extensión tumoral. En algunos casos se requirió TC o ecografía para evaluar características específicas de las lesiones ([tabla 3](#)).

Metástasis, tratamiento y supervivencia

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico se observó en 24 niños ([tabla 3](#)).

El tratamiento consistió en una combinación de terapia sistémica (quimioterapia) y local (cirugía y/o radioterapia) ([tabla 3](#)). El porcentaje medio de necrosis tumoral tras el tratamiento fue del 82% (DE: 20%) en el OS y del 87% (DE: 20%) en el SE. Seis niños con SE no pudieron ser intervenidos quirúrgicamente debido a la localización del tumor en el esqueleto axial y/o a la presencia de metástasis a distancia.

Diecinueve niños fallecieron: 10 con OS y 9 con SE. El tiempo medio de supervivencia en el momento de este estudio era de 20 meses. No se encontraron diferencias estadísticas en las tasas de supervivencia entre OS y SE ([tabla 2](#)). En el gráfico de supervivencia se observa que en ambos tumores la tasa de mortalidad aumentó durante el primer año hasta estabilizarse en torno a una supervivencia del 76% a los 150 días para el SE y del 78% a los 270 días para el OS ([fig. 1](#)).

La enfermedad metastásica, un bajo porcentaje de necrosis tumoral y determinadas características radiológicas agresivas se asociaron a un peor pronóstico ([tabla 3](#)).

Se halló asociación estadística entre la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y una menor supervivencia global ($p=0,002$). Fue casi 5 veces más frecuente el evento «muerte» por unidad de tiempo en pacientes con metástasis en el diagnóstico. Un alto porcentaje de necrosis tumoral tras el tratamiento neoadyuvante también se asoció a una mayor tasa de supervivencia ($p=0,037$). La asociación entre características radiológicas agresivas y menores tasas de supervivencia se aproximó a la significación estadística ($p=0,057$).

Discusión

Los tumores óseos primarios malignos representan el 8% de todas las neoplasias malignas pediátricas¹. Los dos sarcomas óseos más frecuentes en la población pediátrica son el OS (55%) y el SE (35%)⁶. El OS tiene una distribución por edades de tipo bimodal que alcanza su máximo en la adolescencia temprana (15-29 años) y por encima de los 65 años⁷. El SE se observa con mayor frecuencia en pacientes de 4 a 25 años de edad⁷. En la literatura, ambos tumores muestran un predominio masculino, con una relación hombre-mujer de 1,2

Tabla 3 Características clínicas, patológicas y radiológicas de 83 niños con sarcoma de Ewing u osteosarcoma

	Osteosarcoma (n = 45)	Sarcoma de Ewing (n = 38)	p
Datos epidemiológicos			
Edad (media $\pm$ desviación estándar)	11,8 $\pm$ 3,1	11,0 $\pm$ 3,6	0,46
Sexo (masculino), % (n)	44,4% (20)	71,1% (27)	0,015
Características radiológicas^a			
Patrón radiológico, n (%)			< 0,001
No visible	1 (2,2%)	5 (13,2%)	
Lítico	20 (44,4%)	31 (81,6%)	
Blástico	12 (26,7%)	0	
Mixto	12 (26,7%)	2 (5,3%)	
Márgenes, n (%)			0,053
Geográficos	4 (8,9%)	1 (3%)	
Mal definidos	19 (43,2%)	8 (24,2%)	
Apolillados/permeativos	21 (47,7%)	24 (72,7%)	
Reacción cortical, n (%)			0,146
No agresiva	20 (44,4%)	11 (29%)	
Agresiva	25 (55,6%)	27 (71%)	
Reacción perióstica, n (%)			0,685
No agresiva	9 (20%)	9 (23,7%)	
Agresiva	36 (80%)	29 (76,3%)	
Componente de partes blandas, n (%)	38 (84,4%)	33 (86,8%)	0,757
Necrosis tumoral, n (%)	27 (62,8%)	15 (41,7%)	0,06
Realce con gadolinio, n (%)			0,09
Heterogéneo	29 (67,4%)	23 (63,9%)	
Difuso	3 (7%)	8 (22,2%)	
Periférico	11 (25,6%)	5 (13,9%)	
Variables clínicas			
Enfermedad metastásica, n (%)	12 (27%)	12 (32%)	0,6
Pulmonar	11 (91,7%)	10 (83,3%)	
Metástasis a saltos	1 (8,3%)	3 (25%)	
Tratamiento			
Cirugía, n (%)	45 (100%)	32 (84,2%)	0,017
Quimioterapia, n (%)	45 (100%)	38 (100%)	
Radioterapia, n (%)	0 (0%)	21 (55%)	< 0,001
TCMH, n (%)	0 (0%)	7 (18,4%)	0,021
Supervivencia, n (%)	35 (77,8%)	29 (76,3%)	0,87
Tiempo de supervivencia (días) (media $\pm$ desviación estándar)	598,78 $\pm$ 37,8	575,66 $\pm$ 45,07	0,732

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

^a Ochenta y dos niños fueron evaluados inicialmente con radiografía, y un niño con sonografía. La evaluación del tumor previa al tratamiento se completó con TC en 41 niños y con RM en 79 niños.

en el OS y de 1,1 en el SE⁶. En nuestra cohorte de pacientes con OS hubo un predominio femenino que podría explicarse por el grupo de muestra relativamente pequeño y por los criterios de inclusión (niños hasta 14 años).

Localización

Los tumores óseos primarios suelen aparecer en una localización característica del esqueleto^{8,9}. El OS tiene predilección por los puntos de crecimiento óseo rápido, como las regiones metafisarias¹⁰, mientras que el SE tiende a seguir la distribución de la médula roja, predominantemente en la región diafisaria de los huesos largos y del esqueleto axial². Aunque el OS afecta con mayor frecuencia a los huesos largos, también puede afectar a los huesos planos (20% de los casos), como la pelvis, los huesos faciales o la columna vertebral^{4,11}.

Nuestra cohorte de pacientes confirmó estos hallazgos. Sin embargo, en nuestra cohorte todos los OS se localizaban en huesos largos, probablemente debido al tamaño relativamente pequeño de la muestra.

Hallazgos en imagen

Las pruebas de imagen tienen un papel fundamental para establecer el diagnóstico inicial de los tumores óseos y, posteriormente, orientar el tratamiento⁵. Las radiografías convencionales son la modalidad de imagen inicial para su evaluación¹², pues permiten la clasificación de la lesión como agresiva o no agresiva mediante el análisis de algunas características de imagen, como los márgenes, la expansión cortical o la reacción perióstica^{5,8}.

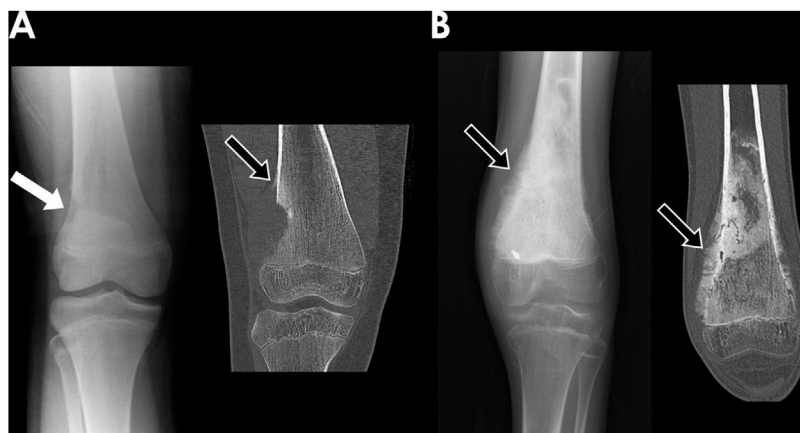


Figura 2 A) Radiografía frontal y reconstrucción de TC en el plano coronal de una niña de 11 años con un osteosarcoma (OS) localizado en la cara lateral de la metáfisis del fémur distal derecho. Se presentaba como una lesión lítica excéntrica con márgenes bien definidos (flecha blanca), disrupción cortical, reacción perióstica agresiva (triángulo de Codman) (flecha negra) y componente de masa de partes blandas. B) Radiografía frontal y reconstrucción de TC en el plano coronal de un niño de 14 años con un OS localizado en la metáfisis del fémur distal izquierdo. La lesión mostraba un patrón blástico con mineralización del osteoide y reacción perióstica de cepillo (flechas negras).

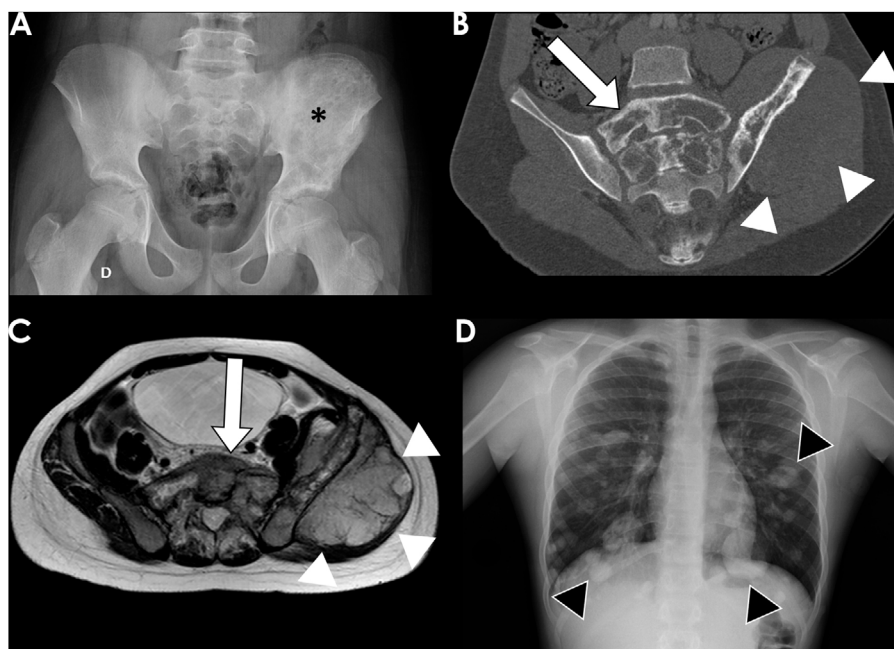


Figura 3 Niño de 12 años con sarcoma de Ewing del hueso iliaco izquierdo. La radiografía frontal de la pelvis (A) mostraba una extensa lesión permeativa en el ilion izquierdo (asterisco negro). La reconstrucción de TC coronal (B) delineaba mejor el tumor, su extensión al sacro (flecha blanca) y la masa de partes blandas asociada (puntas de flecha blancas), que también se muestra en la RM axial T2 (C). La radiografía de tórax posteroanterior frontal (D) demostró la presencia de metástasis pulmonares bilaterales (puntas de flecha negras).

Los márgenes tumorales y la zona de transición entre la lesión y el hueso adyacente son factores clave para determinar la agresividad de la lesión, ya que son indicadores de su tasa de crecimiento^{5,8}. Unos márgenes afilados bien definidos, con o sin borde esclerótico, indican una tasa de crecimiento lenta y, por tanto, aparecen en lesiones no agresivas. Por el contrario, los márgenes mal definidos, apolillados o permeativos aparecen en los tumores agresivos de crecimiento rápido⁵. En nuestro grupo de pacientes, el patrón lítico permeativo fue el más frecuente en los niños

con SE, probablemente debido a su origen y diseminación a través de la médula ósea roja (fig. 6). Por el contrario, el patrón blástico fue más frecuente en el OS debido a su origen mesenquimal con diferenciación osteoblástica que conduce a neoformación ósea.

La afectación cortical también refleja la tasa de crecimiento de una lesión. Cuando una lesión medular de crecimiento lento se extiende, provoca la erosión de la superficie interna de la cortical, lo que conduce a insuflación o festoneado endostal. En las lesiones agresivas, la rápida

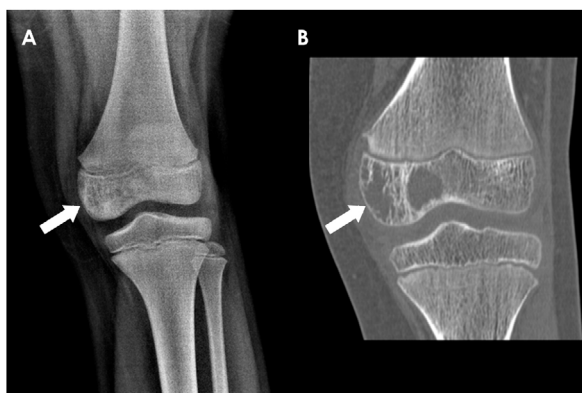


Figura 4 Radiografía frontal (A) y reconstrucción de TC en el plano coronal (B) de un niño de 10 años con un sarcoma de Ewing localizado en la región epifisaria medial del fémur distal izquierdo, que se presenta como una lesión lítica permeativa (flechas blancas). No se asociaba reacción perióstica ni masa de partes blandas.

tasa de crecimiento no permite la regeneración ósea y puede conducir a su disrupción⁸.

Por último, la reacción perióstica es una característica menos específica de la naturaleza de una lesión ósea⁵. Las reacciones periósticas sólidas o unilaminares suponen apariencias no agresivas que indican una lesión de crecimiento lento, lo que da al hueso la oportunidad de «tapiar» la lesión. Los patrones multilaminares o de piel de cebolla son apariencias intermedias. Las lesiones agresivas suelen mostrar una reacción perióstica discontinua, como los patrones espiculados, de cepillo, de sol naciente o de triángulo de Codman⁸. En nuestro grupo, la mayoría de las lesiones mostraron una reacción perióstica agresiva, sin diferencias entre OS y SE.

La RM de los tumores óseos primarios es obligatoria en su evaluación para determinar el estadio y como planificación quirúrgica^{6,10}, aunque algunos tumores requieren el uso de TC en lugar de RM debido a su localización en huesos complejos, vértebras o huesos craneofaciales¹⁰.

El protocolo de RM debe incluir una imagen potenciada en T1 (T1WI), una imagen potenciada en T2 (T2WI) con recuperación de inversión de tau corta (*Short Tau*

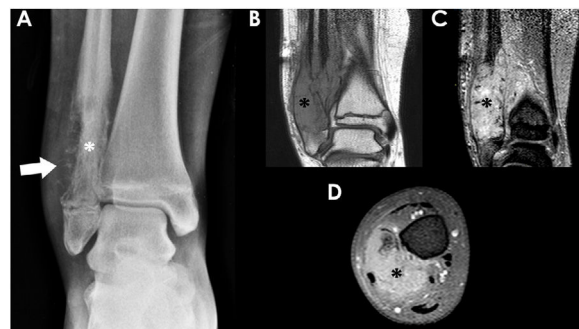


Figura 6 Niño de 14 años con un sarcoma de Ewing localizado en la metáfisis distal del peroné derecho. La radiografía frontal del tobillo (A) mostraba una lesión lítica con disrupción cortical extensa (asterisco blanco) y reacción perióstica agresiva (flecha blanca). Las RM coronal T1 (B), coronal T2 con supresión de grasa (C) y axial T1 con supresión de grasa poscontraste (D) mostraron la presencia de un componente de partes blandas asociado con captación ávida de contraste (asteriscos negros).

Inversion Recovery [STIR]) y supresión de grasa, una imagen potenciada en difusión (DWI) y una T1WI con supresión de grasa poscontraste⁶. La RM proporciona información sobre la matriz tumoral, su extensión local y la respuesta al tratamiento¹⁰.

La evaluación de la extensión tumoral local es de especial importancia para guiar los procedimientos quirúrgicos; en concreto, la identificación de la diseminación epifisaria a través de la fisis¹³. La T1WI ofrece la mejor definición anatómica de la invasión de la médula ósea para determinar el tamaño de la lesión¹⁴. Por el contrario, las secuencias T2WI o STIR y supresión de la grasa pueden mostrar un tamaño de lesión falsamente aumentado, ya que potencian la señal producida por el edema peritumoral¹⁴.

La RM también permite evaluar la presencia y la extensión de la masa de partes blandas asociada, que es un indicador de agresividad biológica (fig. 7). Es más frecuente y voluminosa en los tumores SE, pero los OS pueden mostrar ocasionalmente un gran componente de partes blandas que dificulta su diferenciación. Esta masa de partes blandas suele expandirse y provocar disrupción en la cortical ósea, pero en ciertos casos de SE puede extenderse a través de los canales de Havers y no alterar la cortical¹⁵.

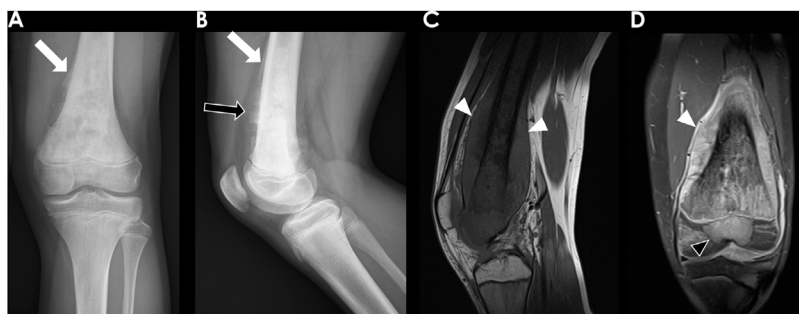


Figura 5 Niño de 13 años con un osteosarcoma originado en la metáfisis distal del fémur izquierdo. Las radiografías frontal y lateral (A y B, respectivamente) mostraban una lesión metafisaria agresiva con patrón blástico osteoide y reacción perióstica agresiva en forma de cepillo (flecha negra) y triángulo de Codman (flechas blancas). La RM sagital T1 (C) y la RM coronal T1 con supresión de grasa tras la administración de gadolinio (D) mostraron un gran componente de partes blandas (puntas de flecha blanca) y la extensión tumoral a través de la fisis hasta la epífisis (punta de flecha negra).

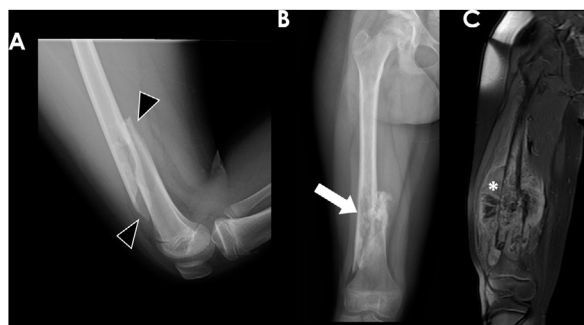


Figura 7 Niña de 10 años con un osteosarcoma convencional del fémur distal derecho que presentó una fractura patológica. La radiografía lateral del fémur (A) mostraba una fractura diafisaria espiroidea (puntas de flecha negras). La radiografía frontal realizada 3 meses después (B) mostraba una mala consolidación de la fractura y la presencia de una lesión permeativa subyacente con reacción perióstica agresiva (flecha blanca). La RM coronal T1 poscontraste con supresión de grasa (C) delineaba el tumor, con intensidad heterogénea y un voluminoso componente de partes blandas (asterisco blanco).

El campo de visión de eje largo debe cubrir la totalidad del hueso afectado y de las articulaciones adyacentes para poder evaluar adecuadamente las metástasis a saltos⁶, que son pequeñas lesiones sincrónicas localizadas en el mismo hueso pero separadas del tumor primario por una médula normal intermedia^{10,16}.

La RM también es útil en la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante^{6,10}, ya que es el principal factor pronóstico en OS y SE (una necrosis tumoral superior al 90% se correlaciona con un mejor pronóstico)⁶. Pueden producirse cambios morfológicos tras la neoadyuvancia —principalmente, reducción del volumen tumoral—, pero dichos cambios no siempre se correlacionan con el porcentaje de necrosis⁶. La RM funcional con mapas de DWI y de coeficiente de difusión aparente (ADC), así como las secuencias dinámicas con contraste, son herramientas de imagen para la evaluación no invasiva de la respuesta del tumor primario⁶.

Tanto el SE como el OS presentan hallazgos agresivos que reflejan su grado de malignidad y muestran algunas características de imagen superpuestas que dificultan la discriminación entre ambos tumores⁷. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las características de imagen entre OS y SE ($p > 0,05$), aparte de la localización. Estudios recientes han analizado las secuencias DWI de ambos tumores y han encontrado diferencias significativas en el ADC del SE ($0,6-0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y del OS ($1,2-1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)⁷, lo que puede convertirlo en una herramienta útil en casos difíciles con características de imagen superpuestas. No pudimos evaluar los valores de ADC tumorales en nuestro grupo de pacientes, ya que la DWI no se incluyó de forma rutinaria en nuestro protocolo de RM al inicio del estudio.

Enfermedad metastásica

Cerca del 10 al 20% de los pacientes con un tumor óseo maligno padecen enfermedad metastásica¹⁷, siendo la loca-

lización más frecuente los pulmones (85%), seguida de la médula ósea (8-10%) y, ocasionalmente, los ganglios linfáticos¹⁰. La enfermedad metastásica es un claro indicador de mal pronóstico¹⁶, como se constató en nuestro grupo, en el que las tasas de supervivencia fueron 5 veces más bajas en los pacientes con metástasis.

Para detectar la diseminación metastásica puede realizarse una prueba de cuerpo entero mediante tomografía por emisión de positrones con fluorina-18-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG)⁶. La RM de cuerpo entero es una técnica prometedora para la evaluación de metástasis extrapulmonares en todo el cuerpo, pero no se ha investigado ni validado en OS o SE en la misma medida que la PET-FDG⁶.

Dado que la localización más frecuente de las metástasis son los pulmones, es obligatorio realizar una TC torácica en una fase temprana para evaluar la presencia de metástasis pulmonares^{6,10}, así como para evaluar su número y su distribución, ya que son factores pronósticos importantes¹¹. En general, cualquier lesión pulmonar mayor de 10 mm o múltiples lesiones (3 o más) mayores de 5 mm se consideran evidencia de metástasis¹¹. La incorporación de imágenes de proyección de máxima intensidad (MIP) mejora la sensibilidad, la especificidad y la precisión de la TC para la detección de metástasis pulmonares⁶. Desgraciadamente, el número de nódulos pulmonares determinados por la TC no se correlaciona con el número detectado en cirugía, y rara vez las características de estos nódulos en la TC son definitivas para la enfermedad metastásica¹³. Por lo tanto, con frecuencia se requiere un diagnóstico histológico, pues la presencia de metástasis pulmonares eleva la estadificación de la enfermedad; en estos casos, la TC se destina a guiar la biopsia quirúrgica¹³.

Las metástasis a saltos representan micrometástasis embólicas en los sinusoides de la médula del mismo hueso que son discontinuas desde el tumor primario. Se consideran una enfermedad tumoral local, y pueden producirse a través de la articulación adyacente al tumor primario (metástasis a saltos transarticular)¹³. Aunque son raras (más frecuentes en el OS que en el SE), las metástasis a saltos suelen presentarse en sarcomas de alto grado e implican un pronóstico significativamente peor para el paciente. Además, necesitan una modificación del procedimiento quirúrgico, ya que en estos casos puede que no se puedan realizar intervenciones conservadoras con la extremidad^{2,13}.

Tratamiento

El tratamiento estándar actual para el OS consiste en quimioterapia neoadyuvante, resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante^{2,9}. La supervivencia a 5 años del OS se ha situado entre el 70% y el 80% en los últimos 40 años. Se espera que los nuevos fármacos quimioterapéuticos a medida del paciente, del tumor y del perfil genético mejoren la supervivencia en el futuro⁹. La cirugía es esencial para lograr el control local de la enfermedad⁹. En la actualidad se prefiere la cirugía conservadora de la extremidad siempre que sea posible; la amputación solo se utiliza en casos concretos¹¹. Incluso en ausencia de metástasis detectables, se asume que la mayoría de los OS son micrometastásicos en el momento del diagnóstico, lo que requiere una terapia sistémica⁹. El uso de quimioterapia neoadyuvante

se ha convertido en el protocolo estándar de tratamiento para obtener resultados óptimos, ya que reduce el tamaño tumoral y las micrometástasis potenciales, permite realizar cirugías de salvamento de extremidades y reduce las tasas de recurrencia^{10,18}. La radioterapia local es un tratamiento de segunda elección debido a la resistencia del OS a la radiación ionizante¹⁰. Puede barajarse como tratamiento paliativo en la enfermedad avanzada o en los tumores axiales^{9,19}. La irradiación externa junto con la terapia sistémica puede ser un enfoque apropiado para el control local y el alivio de los síntomas¹⁰. El manejo del SE suele incluir una combinación de tratamiento sistémico (quimioterapia) y local (radioterapia y/o cirugía)². La quimioterapia es imprescindible debido a la naturaleza diseminada de este tumor¹⁷. La terapia local depende en gran medida del individuo; el abordaje óptimo se deduce de multitud de factores (edad del paciente, localización del tumor, tamaño y extensión local)^{16,17,20}. La resección quirúrgica de la lesión es preferible cuando es posible obtener márgenes quirúrgicos negativos con una morbilidad aceptable. La radiación puede proporcionar un control local igualmente duradero, pero conlleva un riesgo asociado a largo plazo de neoplasias malignas secundarias. Sin embargo, si la cirugía causara una morbilidad excesiva, la radioterapia puede proporcionar resultados de tratamiento similares²⁰.

Pronóstico

En nuestro estudio, la tasa de supervivencia global fue del 78% en el OS y del 76% en el SE, con un tiempo de supervivencia medio de 20 meses, resultados que concuerdan con la literatura. Se han descrito varios factores pronósticos, como el tamaño del tumor, la respuesta a la quimioterapia favorable y la metástasis en el momento del diagnóstico^{17,21,22}.

Los recientes avances terapéuticos han mejorado la supervivencia global de estos niños. Se ha demostrado que la necrosis inducida por la quimioterapia es un factor pronóstico importante en pacientes con tumores óseos primarios^{2,9,19,23}. Una buena respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante se define como menos del 10% de células tumorales viables en el momento de la cirugía⁹. Los pacientes con un mayor grado de necrosis tumoral en el examen histológico tienen una mayor tasa de supervivencia global^{2,9,17,19}. Nuestros resultados son coherentes con los estudios previos. La necrosis tumoral inducida por el tratamiento neoadyuvante se correlacionó con la evolución de los pacientes.

La enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico se asocia a una disminución significativa de las tasas de supervivencia²¹. En el presente estudio, la incidencia de metástasis fue del 27% para el OS y del 32% para el SE, y se confirmó como un factor pronóstico independiente de una menor supervivencia ($p=0,002$).

Limitaciones

Algunas limitaciones del presente estudio son su carácter retrospectivo y el haber sido realizado en un solo centro. Además, los niños incluidos en el estudio procedían de diferentes puntos geográficos del país, algunos de ellos de otros distritos sanitarios, lo que dificultó la obtención de algunos

datos clínicos y la información de seguimiento. Los estudios de imagen se adquirieron durante un periodo de diez años, por lo que hubo algunas variaciones en la calidad de la RM y en los protocolos debido al paso del tiempo. No se obtuvieron en todos los estudios imágenes potenciadas en difusión o técnicas de perfusión por RM. Por lo tanto, no pudimos evaluarlas en este estudio. Tampoco hemos evaluado el uso de PET-TC en estas patologías con el objetivo de limitar la extensión del artículo.

Conclusión

Este estudio ha demostrado que el diagnóstico por imagen desempeña un papel crucial en el diagnóstico inicial del osteosarcoma y el sarcoma de Ewing en niños. El osteosarcoma afecta a la metáfisis de los huesos largos con una apariencia blástica, mientras que el sarcoma de Ewing afecta a los huesos planos y a la diáfisis de los huesos largos con un patrón lítico. La supervivencia global fue de casi el 80%, similar en ambos tumores. La presencia de características radiológicas agresivas, metástasis en el momento del diagnóstico y ausencia de necrosis inducida por la quimioterapia se correlacionaron con un peor pronóstico.

Financiación

No se obtuvo financiación pública ni comercial para la elaboración de este estudio.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: CMR
2. Concepción del estudio: CMR, MBG, JIGC, PCD
3. Diseño del estudio: CMR, PCD
4. Obtención de los datos: CMR, MBG, JIGC, PCD
5. Análisis e interpretación de los datos: CMR, MBG, JIGC, PCD
6. Tratamiento estadístico: MBG
7. Búsqueda bibliográfica: CMR
8. Redacción del trabajo: CMR, MBG
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: PCD, JIGC
10. Aprobación de la versión final: CMR, MBG, PCD

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines M, et al. *Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)*. Valencia: Universitat de València; 2021.
2. Ingley KM, Maleddu A, le Grange F, Gerrand C, Bleyer A, Yasmin E, et al. Current approaches to management of bone sarcoma in adolescent and young adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29442, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.29442>.
3. Plaza D, Sastre A, García-Miguel P. Tumores óseos. *An Pediatr Contin*. 2008;6:266–75.

4. Fernández de Bobadilla M, Alcántara Berna R. Lesiones tumorales y paratumorales óseas. En: Morales Pérez JM, Cano Rodríguez A, Fernández Cruz J, Encinas Tobajas VM, editores. Diagnóstico por la imagen del sistema musculoesquelético. 1.^a ed. España: Caduceo multimedia; 2014. p. 9–175.
5. Costelloe CM, Madewell JE. Radiography in the initial diagnosis of primary bone tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:3–7, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.12.8488>.
6. Cederberg KB, Iyer RS, Chaturvedi A, McCarville MB, McDaniel JD, Sandberg JK, et al. Imaging of pediatric bone tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;70 Suppl 4:e30000, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.30000>.
7. Parlak Ş, Bilge Ergen F, Yüksel GY, Karakaya J, Burça Aydın G, Kösemehmetoğlu K, et al. Diffusion-weighted imaging for the differentiation of Ewing sarcoma from osteosarcoma. *Skeletal Radiology*. 2021;50:2023–30.
8. Miller TT. Bone tumors and tumorlike conditions: Analysis with conventional radiography. *Radiology*. 2008;246:662–74.
9. Belayneh R, Fourman MS, Bhogal S, Weiss KR. Update on osteosarcoma. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:71.
10. Zhao X, Wu Q, Gong X, Liu J, Ma Y. Osteosarcoma: A review of current and future therapeutic approaches. *BioMed Eng OnLine*. 2021;20:24, <http://dx.doi.org/10.1186/s12938-021-00860-0>.
11. Jackson TM, Bittman M, Granowetter L. Pediatric malignant bone tumors: A review and update on current challenges, and emerging drug targets. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46:213–28.
12. Ferguson JL, Turner SP. Bone cancer diagnosis and treatment principles. *Am Fam Physician*. 2018;98:205–13.
13. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiol Clin North Am*. 2011;49:749–65.
14. Pennington Z, Ahmed AK, Cottrill E, Westbroek EM, Goodwin ML, Sciubba DM. Systematic review on the utility of magnetic resonance imaging for operative management and follow-up for primary sarcoma — lessons from extremity sarcomas. *Ann Transl Med*. 2019;7:225.
15. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK, Logie CI, Klassen-Fischer MK, Kransdorf MJ. From the radiologic pathology archives: Ewing sarcoma family of tumors: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2013;33:803–31.
16. Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, Collaud S, de Álava E, Dubois SG, et al. Ewing sarcoma — diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med*. 2021;10:1685.
17. Sindhu II, Mehreen A, Wali RM, Abubakar M. Clinical outcome of paediatric Ewing sarcoma and significance of pathological necrosis for mortality after neoadjuvant chemotherapy: Single institutional study. *J Pak Med Assoc*. 2021;71:2344–49.
18. Prabowo Y, Setiawan I, Kamal AF, Kodrat E, Labib Zufar ML. Correlation between prognostic factors and the histopathological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma: A retrospective study. *Int J Surg Oncol*. 2021:e8843325, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/8843325>.
19. Tsuda Y, Tsoi K, Parry MC, Stevenson JD, Fujiwara T, Sumathi V, et al. Impact of chemotherapy-induced necrosis on event-free and overall survival after preoperative MAP chemotherapy in patients with primary high-grade localized osteosarcoma. *Bone Joint J*. 2020;102-B:795–803.
20. Reed DR, Hayashi M, Wagner L, Binitie O, Steppan DA, Brohl AS, et al. Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Cancer*. 2017;123:2206–18, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30589>.
21. Xu G, Wu H, Xu Y, Zhang Y, Lin F, Baklaushev VP, et al. Homogenous and heterogenous prognostic factors for patients with bone sarcoma. *Orthop Surg*. 2021;13:134–44.
22. Wei J, Liang Z, Xu G. Analysis of clinical manifestations and prognostic factors affecting osteosarcoma. *Dis Markers*. 2022:e1599112, <http://dx.doi.org/10.1155/2022/1599112>.
23. Ding WZ, Liu K, Li Z, Chen SR. A meta-analysis of prognostic factors of osteosarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:4103–12.