

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS y ÓSEOS

Saba Rabi Mitre. Josep Isern Verdú
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) forman un grupo poco frecuente de tumores procedentes del tejido conectivo. Menos de un 1% de todos los tumores que se diagnostican en la edad adulta y un 20 % en los niños¹. La mediana de edad al diagnóstico es de 58 años, puede ser variable en función de los diferentes subtipos histológicos. El rhabdomyosarcoma es más frecuente en niños y jóvenes, el sarcoma sinovial en adultos de edad media, el liposarcoma y el sarcoma pleomórfico indiferenciado en adultos de edad avanzada. La distribución por edades es la siguiente: 21% en menores de 21 años, 27% entre los 40 y 60 años, y el 52% en mayores de 60 años. No existen diferencias significativas entre la distribución por sexos.

EPIDEMIOLOGÍA

Presentan una incidencia de 2-3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año sin diferencias geográficas. La supervivencia a los 5 años a nivel mundial para los SPB no viscerales es del 50.4%, de acuerdo con los datos del RARECARE², con variaciones según su distribución anatómica. Su mortalidad se estima entre 0.76 – 0.72 casos por cada 100.000 habitantes año en Europa.

En este capítulo no incluimos los sarcomas retroperitoneales, viscerales y de cabeza y cuello, por presentar unas características de diagnóstico y manejo diferentes a los SPB de extremidades.

La localización de los SPB, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Lo más frecuente es en las extremidades (aproximadamente el 50% a los miembros, 15% en las extremidades superiores y 35% en las inferiores), seguido por el tronco (15-20%), retroperitoneo (15%), cabeza y cuello (9%) y menos frecuentes en diferentes órganos (útero, hígado)⁴.

FACTORES DE RIESGO

Se ha observado una relación con anomalías citogenéticas y la presentación de ciertos tipos de sarcomas de partes blandas, además hay factores predisponentes a su presentación (exposición previa a radioterapia, agentes químicos o quimioterapia, VIH, inmunosupresión, linfedema crónico, procesos inflamatorios crónicos y cuerpos extraños, Neurofibromatosis, Esclerosis tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni).

HISTOLOGÍA

El GOLD estándar para el diagnóstico es el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la lesión. Es recomendable la utilización de las técnicas percutáneas (PAAF, Trucut) guiadas por ecografía o TC según la localización intentado evitar la biopsia incisional o excisional. Si se sospecha metástasis, infección o recidiva local la punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser suficiente para la confirmación.

CLASIFICACIÓN

Los SPB son muy variados, existen más de 100 subtipos histológicos diferentes, la clasificación de los tumores de partes blandas más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Lyon 2013 histológica y genética)³ que los agrupa en benignos, intermedios y malignos. En esta clasificación no tienen en cuenta los sarcomas viscerales ni el dermatofibrosarcoma protuberans, por sus peculiaridades de estadificación y tratamiento que se basa en datos morfológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares.

La tinción inmunohistoquímica ayuda a determinar el tipo de diferenciación tumoral (p.ej. muscular, neural) y descartar otros tipos de tumores que no son mesenquimales (carcinoma, melanoma o linfoma). Algunos de marcadores inmunohistoquímicos son más característicos que otros y es el espectro de marcadores examinado el que determina el subtipo histológico. La desmina es particularmente valiosa en la identificación de la diferenciación miogénica en rhabdomyosarcoma y en menor grado, para leiomyosarcoma. La presencia de antígeno S100 y neurofilamentos sugieren células derivadas de la vaina de los nervios. La citoqueratina puede ayudar a distinguir entre el sarcoma sinovial o sarcoma epitelioide (que ambos contienen citoqueratina) y fibrosarcomas (que no lo hacen).

La OMS los clasifica en benignos, intermedios y malignos. La mayoría de los tumores benignos no recurren localmente y es excepcional que den metástasis. En los tumores considerados de alto riesgo hay un grupo que recurren localmente con frecuencia, pero no metastatizan, al asociarse a un crecimiento infiltrativo y localmente destructivo. Otro grupo en los que además de la recidiva local pueden producirse metástasis, aunque con baja incidencia (<2%). A veces, estos hechos no pueden predecir la morfología del tumor. En los considerados malignos la tasa de metástasis varía entre el 10 y el 100%. Esta probabilidad aumenta con las recurrencias, en las que puede ir incrementándose el grado histológico del tumor.

ALGUNOS SUBTIPOS

- **Sarcoma indiferenciado (25%):** formados por células fusiformes, pleomórficas, redondas, epiteloides y sin especificar. Anteriormente incluidos en MFH sarcomas (Malignant Fibrous Histiocytoma).
- **Mixofibrosarcoma:** alto grado, frecuente en extremidades y gran índice de resecciones con márgenes positivos y riesgo de recidiva local (hasta 30 %).
- **Liposarcoma (LPS, 15%)**^{5,6,7}: localización retroperitoneal (45%) y extremidades (24%). Subtipos:
 - **Bien diferenciado (lipoma atípico):** grado intermedio, localmente agresivo, de lento crecimiento. Es el LPS más frecuente. Localizado en retroperitoneo o

muslo. Cuando afecta extremidades son de mejor pronóstico: no desarrollan metástasis, menos recurrencias tardanas. Se considera segura la resección marginal.

- IHQ: S100
 - Citogenética: MDM2-CDK4 aparece frecuentemente amplificado (12q 12-15).
 - **Desdiferenciado:** maligno, agresivo, con gran capacidad de metastatizar (20-30%). La forma de presentación peritoneal es más frecuente que en extremidades (3:1) y de peor pronóstico. Recurren en aproximadamente el 40% de los casos.
 - **Mixoide:** la forma con células redondas tiene mayor agresividad. Afecta la parte profunda de las extremidades y suele metastatizar a distancia a nivel de la cavidad abdominal, huesos, serosas u otras partes blandas.
 - Característica la fusión del gen FUS-DDIT3 (TLS-CHOP)
 - **Pleomórfico:** agresivo, mal pronóstico, afecta predominantemente a extremidades inferiores y desarrolla metástasis en 30-50% de los casos.
-
- **Leiomioma:** puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, más frecuente en el retroperitoneo.
 - **Tumor de vaina del nervio periférico:** 50% en Neurofibromatosis tipo I y de localización en las extremidades, el tronco, cabeza y cuello.
 - **Sarcoma sinovial:** Existen dos tipos subtipos: Monofásico y bifásico, afecta adultos jóvenes y es sensible a QT.
 - La translocación cromosómica específica (X, 18) (p11, q11) fusiona el gen SYT del cromosoma 18, con el gen SSX1 o SSX2.
 - **Angiosarcoma:** uno de los sarcomas más frecuentes en los pacientes con irradiación previa, se encuentra en la piel o tejido subcutáneo al nivel de la mama o en la región de la cabeza y/o cuello. Son sensibles a Taxanos.
 - **Tumor fibroso solitario maligno:** grado intermedio, raramente metastatizantes, comportamiento más agresivo cuando afecta mediastino, abdomen, pelvis o retroperitoneo. Metastatizan a pulmón, huesos o hígado.
 - IHQ (CD34+, CD 99+, Ag BCL2+),
 - **Tumor desmoide** (fibromatosis agresiva): grado intermedio, raramente metastatizantes, tienden a recurrir localmente. Tipo C y localización en cuello con peor pronóstico.

GRADO HISTOLÓGICO

Una vez tipificado el tumor, el grado histológico junto al estadio del tumor son los dos factores pronósticos más importantes en los SPB.

El grado se basa en parámetros histológicos: diferenciación tumoral, mitosis y necrosis. Se correlaciona con la probabilidad de metástasis y la supervivencia global. Coexisten dos

clasificaciones NCI (National Cancer Institute) y FNCLCC (Federación Nacional de Centros para la Lucha contra el Cáncer).

- NCI: 3 Parámetros histológicos: diferenciación tumoral, el índice mitótico y el porcentaje de necrosis.
- FNCLCC que se basa en un sistema de graduación con 5 parámetros: índice mitótico, subtipo histológico, necrosis, celularidad y pleomorfismo nuclear

Constan de tres grados de malignidad: de menor (bajo grado, grado 1) a mayor agresividad (alto grado, grados 2-3).

El grado no tiene valor pronóstico en algunos subtipos histológicos como el neurofibrosarcoma.

No se recomienda en los angiosarcoma, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y sarcoma epiteloide, considerados de alto grado.

ESTUDIOS GENÉTICOS

En la actualidad debe considerarse en algunos tumores (PNET, sarcoma sinovial y tumores adiposos).

CLÍNICA

El síntoma más frecuente es la aparición de una masa indolora de crecimiento rápido. Suele haber un periodo mediano entre detección y consulta de 4 meses. Aproximadamente entre un 6-10% tienen metástasis al diagnóstico.

Aunque es localmente agresivo, rara vez infiltra compartimentos adyacentes, salvo en enfermedad avanzada o si quirúrgicamente se han violado los planos tisulares. Están rodeados de una pseudocápsula, aunque el tumor se puede extender a través de la misma y dar lesiones satélites.

Otros síntomas como dolor, parestesias y sensibilidad pueden aparecer cuando hay invasión vascular, nerviosa u ósea.

La diseminación es generalmente hematogena en caso de lesiones de alto grado. La diseminación linfática es rara, aunque aumenta con el grado y en determinados subtipos histológicos: Sarcomas de células claras (28%), Sarcoma epiteloide (20%), Angiosarcoma (23%), Rabdomiosarcoma (15%) y Sarcoma sinovial (14%). Se han llegado a encontrar metástasis únicas pulmonares al diagnóstico hasta en un 50% de los casos. Afectación de hueso, hígado, piel es rara (<5%)

Signos sistémicos como fiebre, anemia o pérdida de peso son poco frecuentes y la analítica suele ser normal o con alteraciones inespecíficas.

DIAGNÓSTICO

- **Ecografía:** gran disponibilidad y utilidad en lesiones superficiales localizadas en extremidades, cuello o la pared del tronco. Nos orienta acerca del carácter quístico y por tanto la naturaleza benigna de determinadas lesiones de partes blandas y tiene una rentabilidad diagnóstica alta en el diagnóstico de lipomas, especialmente de localización subcutánea.
- **Radiografía simple:** indicada en sarcomas óseos
- **TC:** una técnica de segunda línea en la valoración de las masas de partes blandas, si bien puede emplearse en pacientes en los que la RM está contraindicada y en el diagnóstico de SPB retroperitoneales o mesentéricos.
- **RM:** El método de elección para el diagnóstico y la estadificación local, ya que es la exploración radiológica que consigue mayor resolución de contraste en las partes blandas y permite además obtener imágenes en los tres planos del espacio. Signos que sugieren la presencia de un sarcoma:
 - Localización profunda respecto a la fascia.
 - Mayor a 5 cm.
 - Heterogeneidad de la señal y captación de contraste de una masa de partes blandas.

La RM debe proporcionar información del tamaño, localización (compartimental o extra compartimental), límites anatómicos, relación con las estructuras neurovasculares, extensión del edema perilesional, patrón de captación de contraste, sugerencias de áreas de biopsia.

- **PET:** Su papel es controvertido. Es una prueba con baja sensibilidad ya que en algunos subtipos histológicos (ej. Liposarcoma mixoide) con baja actividad metabólica, pueden no captar. Puede ser especialmente útil en el diagnóstico de las recidivas.

Otras pruebas radiológicas tienen una utilidad muy limitada. La arteriografía es útil para el estudio de hemangiomas y malformaciones A-V y en algunos casos, para embolizar antes de la cirugía con el objetivo de disminuir las pérdidas de sangre.

El estudio de extensión se realizará mediante gammagrafía ósea y TC torácico. En liposarcomas se realizará TC toraco-abdomino-pélvico.

ESTADIFICACIÓN

El sistema de clasificación más utilizado para los SPB es el sistema TNM desarrollado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto sobre el Cáncer (AJCC). En la última versión (8ª clasificación AJCC, 2017)¹¹ se han realizado cambios considerables en la clínica y patológica. Algunas como la creación de esquemas de estadificación separados para diferentes localizaciones anatómicas: extremidades o tronco,

retroperitoneo o abdominopélvico, o la región cabeza y cuello dado que muestran inherentes diferencias en su comportamiento biológico y clínico. Otros cambios en la 8ª ed., han sido la creación de 2 clasificaciones T adicionales (tamaño) en lugar de la profundidad del tumor: Las categorías T han aumentado de dos ($T1 \leq 5$ cm; $T2 > 5$ cm) a cuatro ($T1 \leq 5$ cm; $T2 > 5$ cm, ≤ 10 cm; $T3 > 10$ cm, ≤ 15 cm; $T4 > 15$ cm) y considerar la afectación de ganglios linfáticos (LNM) estadio metastásico IV.

IA	T1 G1, GX
IB	T2, T3 y T4, G1, GX
II	T1, G2, G3
IIIA	T2, G2, G3.
IIIB	T2, T3 y T4, G2, G3
IV	Cualquier T con N1 y/o M1, cualquier G

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Se recomienda el manejo de estos pacientes por un equipo multidisciplinar de especialistas con experiencia en dicha patología oncológica. La decisión del tratamiento se basará en el diagnóstico del tipo histológico y el grado del tumor.

1. DOSIS

- RT Pre-op: 50 Gy a 2Gy/fx

En caso de resección R1 considerar sobreimpresión con RT externa (16-18Gy a 2Gy/fx), Braquiterapia (14-16Gy a 3-4Gy/fx) o RT intraoperatoria (10-12.5Gy fx única).

- RT post-op: 50Gy a 2Gy/fx con boost de 10-20Gy a 2Gy/fx dependiendo del margen quirúrgico.

2. VOLÚMENES ^{13,17}

- Considerar la fusión con RM pre y post-op con el TC de planificación para una mejor delineación.
- Para delinear, considerar los compartimentos anatómicos, articulaciones y huesos como barreras naturales.
- Considerar bolus para lesiones superficiales.

Volumen Pre-op:

- GTV = Incluir el volumen tumoral observado en T1 con contraste.
- CTV = GTV + 1.5-2 cm de margen radial y GTV + 3.5-4 cm de margen longitudinal. Incluir el edema peritumoral observado en T2.
- PTV = expansión de 0.5-1cm isotrópico.

Se debe hacer una evaluación cuidadosa de la RM en T1 con contraste para valorar la extensión de la enfermedad.

Volumen Post-op:

- GTV = tumor pre-op (Fusión de RM pre-op con TC de planificación)
- CTV = GTV pre-op + 1.5-2 cm de margen radial y 3.5-4 cm de margen próximal/distal. Asegurar la cobertura del lecho quirúrgico y clips.
- CTV boost: GTV pre-op + expansión de 1.5 cm radial y 2 cm longitudinal.
- PTV = expansión de 0.5-1 cm isotrópico en ambos volúmenes de CTV

HIPOFRACCIONAMIENTO EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

El tratamiento estándar para los sarcomas de tejidos blandos de alto riesgo localizados (tumores grandes con grado intermedio o alto) consiste en una escisión amplia más radioterapia durante aproximadamente 5 semanas antes de la operación o 67 semanas después de la operación. Esto da como resultado un período de tratamiento de aproximadamente 12 semanas, incluidas las fases de recuperación después de la radiación o la cicatrización de heridas antes de la radioterapia adyuvante.

Recientemente, el enfoque de hipofraccionamiento ha ganado apoyo basado en que las dosis más altas por fracción pueden ser beneficiosas debido al perfil radiobiológico del sarcoma suposición de mejor control tumoral y una alfa/beta-3-5 extraída de estudios preclínicos y extrapolación de clínicos. Y logísticas-económicas por menor número de desplazamientos y los estudios de fase II que afirmaron un control tumoral igual y una toxicidad similar al protocolo estándar.

Los regímenes hipofraccionados administrados en ocho a 10 fracciones, de 3-3,5 Gy, en comparación con la RT convencional administrada en 25 fracciones, son convenientes para el paciente, asociado a un costo de tratamiento reducido con la misma eficacia con un buen control local balanceado con una toxicidad aceptable. La radioterapia ultrahipofraccionada, 5-7 Gy/ sesión por 5-6 sesiones, aunque aún no se ha probado en estudios fase III, en fase II han dado como resultado el atractivo potencial de una mayor eficacia del tratamiento y/o una disminución de las tasas de complicaciones de la herida.

SARCOMAS ÓSEOS

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas óseos son un grupo heterogéneo de neoplasias que se nombran en función de su origen histológico: los condrosarcomas surgen del cartílago, los osteosarcomas del hueso, el fibrosarcoma del hueso del tejido fibrogénico, el tejido vascular da lugar al hemangioendotelioma y el hemangiopericitoma y tejido notocordal da lugar a cordoma. Varios cánceres óseos primarios, incluyendo el sarcoma de Ewing, son de origen histológico incierto.

EPIDEMIOLOGÍA

Son tumores raros, representan menos del 0,2% de todos los tumores¹⁸. El Osteosarcoma (35%) y el sarcoma de Ewing (16%) afectan más frecuente a niños y adolescentes, al contrario del condrosarcoma (30%) más frecuente en adultos a partir de los 40 años son las histologías más comunes. Otros como el sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado (UPS) de hueso, fibrosarcoma, el cordoma son más frecuentes en hombres y con la incidencia máxima entre los 50 -60 año junto con el tumor de células gigantes del hueso (GCTB) constituyen entre el 1% al 5% restante.

El desarrollo de regímenes de quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing^{19,20}. Con el tratamiento multimodal actual, aproximadamente 75% de todos los pacientes diagnosticados de osteosarcoma se curan, y entre el 90% - 95% diagnosticados de sarcoma de Ewing pueden ser tratados con éxito.

FACTORES DE RIESGO

La patogénesis y la etiología de la mayoría de los cánceres óseos siguen sin estar claras. Los reordenamientos genéticos entre la familia de genes EWS y ETS se ha implicado en la patogénesis del sarcoma de Ewing. También se han relacionado mutaciones germinales específicas en la patogénesis del osteosarcoma^{21,22}. El síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por una mutación germinal en el gen TP53, se asociada con un alto riesgo de desarrollar un osteosarcoma²²⁻²³. El osteosarcoma es el segundo tumor maligno primario más común en pacientes con antecedentes de retinoblastoma, caracterizado por una mutación en el gen de retinoblastoma RB1²¹. El aumento de incidencia de osteosarcoma también se ha asociado con otros síndromes de predisposición genética hereditaria caracterizados por mutaciones en los genes helicasa del ADN.²¹ El osteosarcoma es también el sarcoma óseo inducido por radiación más común²⁴.

HISTOLOGÍA

A pesar de los recientes avances en el campo del estudio citogenético y genético molecular de los tumores óseos el estándar para el diagnóstico continúa siendo el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la lesión.

La mayoría de los sarcomas de Ewing pueden reconocerse morfológicamente y por identificación inmunohistoquímica de la glicoproteína de superficie CD99, se recomienda la confirmación genética molecular de una translocación de sarcoma de Ewing, particularmente si la presentación clínico-patológica es inusual o el diagnóstico histológico es dudoso. Un laboratorio de referencia para el diagnóstico del sarcoma de Ewing debe tener disponible tecnología de hibridación in situ de fluorescencia en interfase (FISH) y transcripción inversa: reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)

CLASIFICACIÓN

En la tabla se muestra una clasificación de sarcomas óseos adaptada de la clasificación de tumores óseos primarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁵

Chondrogenic tumours	(1) Atypical cartilaginous tumour/ chondrosarcoma (grade I) (2) Chondrosarcoma (grades II/III) (3) Dedifferentiated chondrosarcoma (4) Mesenchymal chondrosarcoma (5) Clear cell chondrosarcoma
Osteogenic tumours	(1) Low-grade central osteosarcoma (2) Conventional (high-grade) osteosarcoma (chondroblastic fibroblastic osteoblastic) (3) Telangiectatic osteosarcoma (4) Small cell osteosarcoma (5) Secondary osteosarcoma (6) Parosteal osteosarcoma (7) Periosteal osteosarcoma (8) High-grade surface osteosarcoma
Notochordal tumours	Chordoma
Vascular tumours	(1) Epithelioid haemangioendothelioma (2) Angiosarcoma
Other malignant mesenchymal tumours	Fibrosarcoma, Leiomyosarcoma, Liposarcoma etc.
Miscellaneous tumours	(1) Ewing sarcoma (2) Adamantinoma (3) Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma of bone

CLÍNICA

El síntoma más común de un tumor óseo maligno primario es el dolor, que puede aumentar gradualmente en intensidad. Posteriormente puede aparecer una inflamación-tumefacción del hueso afecto o una masa de tejido blando. Estos tumores no suelen causar síntomas sistémicos; ya que cuando están presentes, pueden indicar enfermedad metastásica. La duración media de los síntomas es de 3 meses, aunque no es infrecuente 6 meses o más.

DIAGNÓSTICO

Una radiografía simple es la primera exploración de elección. La presencia de cualquiera de los siguientes signos sugiere, pero no diagnóstica, un tumor óseo:

- Destrucción del hueso.
- Neoformación ósea.
- Inflamación perióstica.
- Inflamación de tejidos blandos.

Una radiografía "normal" no descarta el sarcoma óseo.

El dolor óseo persistente se debe de completar con una RM y derivación urgente a un centro de referencia de sarcomas. El dolor de cadera y rodilla en los niños a menudo se atribuye a lesiones deportivas o crecimiento, con radiografías de apariencia "normal", todo ello puede retrasar el diagnóstico.

Se debe realizar una historia clínica completa que incluya la duración, intensidad y variación diurna del dolor, la existencia de tumores benignos o malignos previos, antecedentes familiares y tratamientos con radioterapia previa). Es imprescindible la exploración física prestando especial atención al tamaño, consistencia, movilidad y ubicación en relación con

hueso de cualquier masa; así como a la palpación de ganglios linfáticos locales y regionales. Una lesión reciente no descarta un tumor óseo primario y no debe impedir un examen más detallado.

Pruebas radiológicas:

- **Radiografía simple**
- **RM:** Se debe incluir el compartimento anatómico completo, el hueso afectado y las articulaciones adyacentes. La resonancia magnética con contraste dinámico puede identificar áreas de alto grado dentro de un condrosarcoma y por lo tanto guiar la biopsia.
- **TC:** cuando incertidumbre en el diagnóstico o la RM está contraindicada, y puede visualizar mejor las áreas de microcalcificaciones, formación de hueso, alteración del perióstico y destrucción de la cortical. La TC se usa de forma rutinaria además de la RM para los tumores pélvicos.
- **Gammagrafía ósea:** detecta lesiones en otras partes del esqueleto lo que permite descartar enfermedad ósea metastásica.
- **PET:** puede considerarse para la evaluación de la estadificación y la valoración de respuesta al tratamiento. Un estudio retrospectivo reciente de 91 pacientes con sarcoma de Ewing²⁰, concluyó que la tomografía por emisión de positrones 18F-desoxi-D-glucosa (18FDG-PET) puede ser suficiente para la detección inicial de metástasis óseas y también identificó pacientes con metástasis en la médula ósea.

El estudio de extensión para la estadificación de los pacientes con tumores óseos primarios malignos confirmados debe incluir una radiografía de tórax y/o una TC. La TC es la técnica de elección para obtener imágenes de tórax, pelvis y mandíbula. Si se detectan nódulos indeterminados en los pulmones, está indicado una exploración de intervalo por ejemplo repetir la TC al 1.5-2 meses.

Biopsia:

Es la prueba diagnóstica definitiva. La biopsia de un tumor óseo maligno primario sospechoso debe llevarse a cabo en un centro de referencia especializado en sarcomas. Esto mejora el acceso a las técnicas modernas de diagnóstico molecular y asegura que el trayecto de la biopsia pueda extirparse en el momento de la cirugía definitiva. Una biopsia inadecuada puede comprometer el diagnóstico o incluso la curación.

Requisitos principales:

- Sólo debe realizarse después de obtener imágenes locales del hueso afectado para permitir la planificación del abordaje y el área más representativa para la biopsia.
- Contaminación mínima de los tejidos normales.
- Biopsia con aguja gruesa puede ser adecuada, pero es recomendable que sea guiada por eco, escopia o TC.

- Se toman varias muestras para: evaluación microbiológica, estudios histológicos y así como citogenéticos / genéticos-moleculares.
- Las muestras deben ser interpretadas por un patólogo de tumores óseos con experiencia.
- El formulario de solicitud de patología debe contener: un diagnóstico clínico, incluido el sitio anatómico, la edad del paciente y el diagnóstico diferencial radiológico. Estos datos son de gran ayuda al patólogo.

Las biopsias guiadas por TC son las más apropiadas para localizaciones profundas (p. ej., Pelvis) o para determinar a un área particular de interés dentro del tumor (p. ej., área posiblemente desdiferenciada en un condrosarcoma, zonas de necrosis no válidas para el diagnóstico, etc.).

Las secciones congeladas pueden ayudar a confirmar que se ha obtenido el tejido lesionado, pero no se debe confiar en ellas para un diagnóstico definitivo y pueden consumir un volumen significativo de material potencialmente diagnóstico. Los trayectos de la biopsia deben marcarse claramente con una pequeña incisión o un tatuaje para garantizar que se extirpen en el procedimiento definitivo. Siempre se debe considerar la biopsia de otras lesiones indeterminadas si el manejo puede cambiar como resultado (por ejemplo, la entrada en un ensayo o la decisión de amputar).

ESTADIAJE

Hay dos sistemas de estadificación, el Enneking²⁶ y el sistema TNM (Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer – AJCC / Unión Internacional contra el cáncer– UICC)²⁷.

- Sistema Enneking: grado histológico (I = bajo y II = alto grado), extensión en relación con los compartimentos anatómicos del miembro (a= intracompartimental, b= extracompartimental). Si la corteza ósea está intacta y no hay masa de tejido blando, el tumor está considerado intracompartimental. Los tumores en estadio III son metastásicos, indiferente del grado.
- Sistema TNM (AJCC / UICC): el grado del tumor, el tamaño y la presencia de metástasis (tabla 2)

Est	Grado	T(cm)	Metástasis
I	Bajo	≤8	No
IB	Bajo	>8	No
II	Alto	≤8	No
IIB	Alto	>8	No
III	Cualquier	Cualquier	“Skip metástasis”
IV	Cualquier	Cualquier	Metástasis al diagnóstico

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE TUMORES ÓSEOS

Las pautas de tratamiento radioterápico de los tumores óseos se centrarán en el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing del adulto junto al cordoma y el condrosarcoma.

Los tumores óseos primarios y los tumores metastásicos seleccionados deben ser evaluados y tratados por un equipo multidisciplinario de médicos con experiencia demostrada en el manejo de estos tumores. El Comité de Tumores mesenquimales y óseos debe estar formado por profesionales de Oncología Radioterápica y Médica; las distintas áreas quirúrgicas implicadas (COT, Cirugía General, Cirugía Torácica y Cirugía Plástica, entre otras) Radiodiagnóstico y Anatomía Patológica.

El control y seguimiento a largo plazo son necesarios al considerar el riesgo de recurrencia y las comorbilidades asociadas con los tratamientos. Siempre que sea posible y cuando haya ensayos disponibles, los pacientes deben recibir apoyo para participar en ensayos clínicos.

1. Cirugía:

La cirugía es la base del tratamiento de tumores óseos. La técnica aceptada es la excisión amplia con márgenes negativos. Las decisiones sobre el procedimiento quirúrgico óptimo para el tumor primario, con la preservación de la extremidad, requieren una discusión en el comité de tumores, considerando el tamaño del tumor y la relación de las estructuras anatómicas, la respuesta a las terapias neoadyuvantes y la preferencia del paciente. La reconstrucción quirúrgica puede verse influenciada por la elección del paciente y del cirujano. Debe ser tomada después de seguir una discusión abierta sobre los riesgos y beneficios de las opciones disponibles y los resultados funcionales esperados.

El objetivo de la cirugía curativa es reseca todo el tumor con márgenes adecuados. Siempre que sea posible, debe realizarse una resección amplia en bloque de la parte afectada del hueso y del tejido blando afectado. Los márgenes quirúrgicos pueden marcarse con hemoclips, óxido de carbono (inertes para resonancia magnética y radioterapia) colocados en el campo quirúrgico. En el sarcoma de Ewing, la cirugía debe incluir la extirpación de todas las estructuras anatómicas involucradas en el volumen tumoral original antes de la quimioterapia cuando sea posible. La muestra debe orientarse para que el patólogo pueda describir la ubicación anatómica y el grosor de los márgenes quirúrgicos.

La re-excisión quirúrgica de una recurrencia local o una enfermedad metastásica requiere discusión en un comité de sarcomas. Dicha resección amplia con márgenes quirúrgicos adecuados se asocia con tasas más altas de SLP y SG. Las tasas de SG y SLP a 10 años fueron de 61% y 44%, respectivamente, para los pacientes que se sometieron a resección con márgenes quirúrgicos adecuados en comparación con las tasas de supervivencia correspondientes de 17% y 0% para aquellos que se sometieron a resección con márgenes quirúrgicos inadecuados.

2. Quimioterapia:

Es parte del tratamiento estándar para el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing, el sarcoma pleomórfico indiferenciado y el sarcoma de células fusiformes. El tratamiento del condrosarcoma sigue siendo predominantemente quirúrgico-radioterápico, aunque la quimioterapia puede tener un papel en los subtipos desdiferenciados. El tratamiento suele comprender la combinación de quimioterapia neoadyuvante preoperatoria seguida de la cirugía local y quimioterapia adyuvante postoperatoria.

3. Radioterapia:

La radioterapia (RT) se utiliza con frecuencia en el tratamiento radical del sarcoma de Ewing, pero la relativa resistencia a la radiación del osteosarcoma y el condrosarcoma conlleva que sólo se indique como tratamiento definitivo si existe contraindicación quirúrgica. La RT postoperatoria no se administra de manera rutinaria, aunque juega también su papel tras su discusión en comité de los casos seleccionados de alto riesgo. El papel de la RT preoperatoria se define por la posibilidad de mejor delimitación de volúmenes, siendo este menor que en la postoperatoria, así como menor dosis total pero en consecuencia compromete la determinación final de la histología del tumor, y peor funcionalidad de la articulación. Sin embargo, la RT continúa siendo importante en el tratamiento paliativo en todos los tipos de tumores. La RT debe administrarse en el mismo centro especializado que realiza las intervenciones quirúrgicas y tratamientos sistémicos.

Aunque se considera exploratoria, la terapia de partículas pesadas con protones o iones de carbono, a menudo en combinación con fotones, se utiliza cada vez más para tratar los sarcomas óseos primarios irresecables²⁸⁻³⁰. Se comunican resultados excelentes para los condrosarcomas o cordomas de la base del cráneo en los que la RT con haz de protones combinada con la cirugía puede lograr tasas de control local de aproximadamente el 70-90%³¹⁻³³. En el osteosarcoma irresecable o incompletamente resecable, la supervivencia libre de enfermedad (SSE) a cinco años fue del 65% y la supervivencia global (SG) a los cinco años fue del 67%³⁵. También se han logrado altas tasas de control local en cordomas sacros^{34,35}.

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS Y PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

OSTEOSARCOMA

Es el tumor óseo maligno primario más común en niños y adultos jóvenes. La edad media es de 20 años. En adultos mayores de 65 años, el osteosarcoma se desarrolla como una neoplasia maligna secundaria relacionada con la enfermedad ósea de Paget. El osteosarcoma se clasifica en tres subtipos histológicos (intramedular, superficial y extraesquelético).³⁶

El osteosarcoma intramedular de alto grado es la forma “clásica o convencional” que comprende el 80% de los osteosarcomas³⁷. Es un tumor de células fusiformes que produce

hueso osteoide o inmaduro. Las localizaciones más frecuentes son las áreas metafisarias del fémur distal o tibia proximal, que son los sitios de máximo crecimiento. El osteosarcoma intramedular de bajo grado comprende menos del 2% de todos los osteosarcomas y las zonas afectas más comunes son similares a los del osteosarcoma convencional³⁸.

Los osteosarcomas parosteal y perióstico son variantes yuxtacorticales o superficiales. Los osteosarcomas parosteales son lesiones de bajo grado que representan hasta el 5% de todos los osteosarcomas³⁸ La localización anatómica más común es el fémur distal en disposición posterior. Esta variante tiene una menor frecuencia de metástasis a distancia. La transformación del osteosarcoma parosteal de bajo grado en el sarcoma de alto grado se ha documentado en el 24% al 43% de los casos^{39,40}

El dolor y la hinchazón son los primeros síntomas más frecuentes. El dolor suele ser intermitente al principio y en ocasiones se retrasa un examen exhaustivo porque los síntomas pueden confundirse con dolores de crecimiento. El osteosarcoma se disemina por vía hematógena, siendo el pulmón el sitio metastásico más común.

Tratamiento

La cirugía es el pilar del tratamiento local en pacientes con osteosarcoma, con el objetivo de obtener márgenes amplios y preservar la función. La RT se reserva para casos de cirugía de márgenes afectados^{41,42}. El osteosarcoma se considera una entidad tumoral relativamente radiorresistente y, por lo general, se recomienda una dosis de RT más alta en comparación con el sarcoma de Ewing o STS. La dosis de RT se adapta a la calidad del margen quirúrgico.

Dosis:

- Margen microscópico afecto: 56-62Gy
- Margen macroscópico afecto: 64-70 Gy
- La dosis por fracción en el osteosarcoma no debe ser inferior a 1,8Gy debido a la radiorresistencia relativa en el osteosarcoma.
- RT radical: dosis totales mínimas de 70Gy

Las disposiciones de técnicas institucionales pueden incluir irradiación intraoperatoria con electrones o braquiterapia de alta tasa en áreas de restos macroscópicos.

Los protones pueden mejorar la conformación y preservar el tejido vulnerable. En casos seleccionados, la terapia de protones puede permitir dosis más altas que dan como resultado una probabilidad superior de control del tumor en comparación con la terapia de fotones fraccionados convencional. Por tanto, se debe considerar la terapia de protones en pacientes adultos con osteosarcoma cuando el tumor se localiza muy cerca del sistema nervioso central⁴³. Además, dado que el ahorro de dosis en OAR podría ser sustancial, el protón debe considerarse en la mayoría de los pacientes pediátricos, incluso hasta niveles de dosis adyuvantes, ya que los estudios clínicos indican menos efectos secundarios, incluidas menos neoplasias malignas secundarias.

La terapia con iones de carbono debe mencionarse como una opción alternativa, en particular en los tumores irresecables yuxtapuestos al sistema nervioso central⁴⁴.

Definición de Volúmenes

- GTV: todo el volumen tumoral macroscópico demostrable en las imágenes de diagnóstico. Se fomenta la colaboración con un radiólogo al delinear el GTV.
- CTV: margen de 2 cm en la dirección axial del hueso afectado, o incluso hasta 5 cm en el osteosarcoma de la extremidad en relación al GTV. Se recomienda la cooperación con el cirujano o consulta de la hoja operatoria.
- PTV: Ampliación respecto al CTV de 0,5 -1,0 cm, teniendo en cuenta los movimientos de los órganos y las técnicas de contención.

En general la RT en el osteosarcoma no debe interrumpir ni conducir a una reducción de la intensidad de la dosis general de la quimioterapia; más bien, debería posponerse hasta el final de la quimioterapia.

SARCOMA DE EWING

El segundo tumor óseo maligno primario más común en niños y adolescentes, pero también se observa en adultos. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 15 años. Existe predominio en el sexo masculino con una relación 1,5:1⁴⁵. Es menos común en personas de origen chino o negro africano. La identificación de translocaciones cromosómicas específicas del sarcoma de Ewing, han proporcionado un criterio de diagnóstico útil en los últimos años, en los sarcomas óseos indiferenciados con morfología de célula pequeña. Se caracteriza por la fusión del gen EWS (EWSR1) en el cromosoma 22q12 con varios miembros de la familia de genes ETS (FLI1, ERG, ETV1, ETV4 y FEV)⁴⁶⁻⁴⁷. El transcrito de fusión EWS-FLI1 resultante de EWS y FLI1 en el cromosoma 11 y la translocación cromosómica correspondiente, t (11; 22) (q24; q12), se identifica en aproximadamente el 85% de los pacientes con sarcoma de Ewing⁴⁶.

Las localizaciones más comunes son los huesos pélvicos, el fémur y los huesos de la pared torácica, aunque cualquier hueso puede verse afectado. Cuando surge en un hueso largo, la diáfisis es la zona anatómica afectada con mayor frecuencia. En las imágenes radiológicas, el hueso parece moteado. La reacción perióstica es clásica y los radiólogos la denominan en "piel de cebolla".

Tratamiento:

El sarcoma de Ewing se considera radiosensible y la RT juega un papel importante en los protocolos de tratamiento multimodal, ya sea en combinación con cirugía o como tratamiento local definitivo en casos irreseccables.

El estado del margen es factor predictivo de fallo local⁴⁸⁻⁴⁹. La elección de la modalidad de tratamiento local está determinada por la resecabilidad del tumor. Se recomienda la cirugía sola siempre que sea posible y se prefiere en los tumores de las extremidades donde se pueden obtener márgenes quirúrgicos adecuados. A menudo se aplica una estrategia

combinada en tumores marginalmente resecables o potencialmente resecables, mientras que la RT sola se usa típicamente en el sarcoma de Ewing de localización axial y cuando el tumor se considera quirúrgicamente irresecable. El tratamiento preoperatorio puede estar indicado en caso de progresión del tumor o márgenes quirúrgicos inadecuados anticipados. La supervivencia global parece comparable independientemente del tratamiento local, pero no existe ningún ensayo aleatorizado comparando los dos tratamientos.

- Quimioterapia: los regímenes de quimioterapia que incluyen ifosfamida y/o ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina y/o dactinomicina y vincristina son eficaces en pacientes con sarcoma de Ewing localizado.
 - Neoadyuvante antes de la cirugía reduce el tumor y aumenta la probabilidad de lograr una resección completa con márgenes microscópicamente negativos.
 - Adyuvante después de la resección quirúrgica mejora la SLP y la SG en la mayoría de los pacientes.

Es importante señalar que la toxicidad de la radioterapia después de la quimioterapia con dosis altas de busulfan o melfalán puede ser grave y debe omitirse si la indicación de la RT es obligatoria e implica dosis inaceptables (> 30Gy) en órganos críticos como el sistema nervioso central o el cerebro). Del mismo modo, la Actinomicina D puede aumentar la toxicidad de la radiación y en ningún caso debe administrarse concomitantemente con la RT, aunque se permite antes o después de completar el tratamiento con radiación.

- Radioterapia: Para tumores no metastásicos, la RT está indicada:
 - Después de una cirugía marginal que muestra un tumor viable en la pieza quirúrgica.
 - Después de una cirugía intralesional.
 - En sarcoma de Ewing irresecable.

La RT no está indicada después de una resección radical o amplia, o, después de una resección marginal, si la pieza quirúrgica no muestra células tumorales viables.

La RT adyuvante puede estar indicada para lesiones metastásicas en el hueso siguiendo los mismos principios que para el tumor primario, o como tratamiento local definitivo en lesiones irresecables.

La irradiación pulmonar total está indicada en casos de remisión completa de metástasis pulmonares después de la recuperación completa de la toxicidad de la quimioterapia. La RT local para nódulos persistentes es una opción si el volumen de tratamiento es inferior al 25% del volumen pulmonar total.

Dosis:

En todos los casos se recomienda administrar con fraccionamiento 2-1.8 Gy/ fracción, pero la RT acelerada hiperfraccionada (1,6 Gy dos veces al día con un intervalo de 6 horas entre

cada fracción) puede ser una alternativa si la tolerancia tisular normal permite este enfoque).

- RT radical: 44-46 Gy en el compartimento afectado y un boost de 54 Gy en el tumor residual post quimioterapia. Valorar aumentar la dosis del boost a un total de 58-60 Gy para una respuesta a la quimioterapia <50%.
- Preoperatoria: 36-46 Gy concomitante con la quimioterapia o 54 Gy como monoterapia previa a la resección
- Postoperatoria: la dosis que se administra depende del estado de los márgenes y la respuesta histológica: (R0 = Sin enfermedad residual microscópica, R1 = Enfermedad residual microscópica, R2 = Enfermedad residual macroscópica)
 - Resección R0 y R1 o respuesta histológica deficiente incluso si los márgenes son adecuados: 45 Gy en fracciones de 1,8 Gy-2 Gy.
 - Resección R1: 45 Gy
 - Resección R2: 45 Gy + boost a enfermedad residual hasta 55,8 Gy

La irradiación de todo el pulmón se indica a pacientes con metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico con respuesta a la QT con una dosis de 15 si <14a o 18 Gy si >14a (según la edad del paciente) con dosis fraccionarias de 1,5 Gy al día o 1,25 Gy dos veces al día. En el protocolo del ensayo de Children's Oncology Group (COG) estratifica la edad antes o después de los 6 años (12 frente a 15 Gy).

Definición de Volúmenes:

- Preoperatoria: GTV preoperatorio representa todo el volumen tumoral macroscópico demostrable en las imágenes de diagnóstico.
- Radical:
 - GTV se define como el compartimento que incluye la extensión de la enfermedad de los huesos y tejidos blandos antes del tratamiento. Si el tumor ha respondido a la quimioterapia y los tejidos normales han vuelto a su posición natural, GTV debe excluir el volumen de tejido blando previo a la quimioterapia que se extendió a una cavidad. Ej., pulmón, intestino o vejiga vuelven a su posición normal después de la quimioterapia). Se fomenta la colaboración con un radiólogo al delinear el GTV.
 - CTV se define como el GTV + 2–5 cm.
 - PTV de 0,5 a 1,0 cm de ampliación respecto el CTV teniendo en cuenta los movimientos de los órganos y las técnicas de contención. Los volúmenes del boost en el tratamiento radical son los siguientes: se define un GTVboost para cubrir la extensión ósea original + tejido blando postquimioterapia + 1–1,5 cm para CTVboost + 0,5–1 cm para PTVboost
- Postoperatoria, debe iniciar dentro de los 60 días posteriores a la cirugía y se administra al mismo tiempo que la quimioterapia de consolidación.
 - GTV se define a partir de radiografías de diagnóstico incluyendo las cicatrices de las biopsias y de la resección.

- En el caso de boost el GTV coincide con el tumor residual al inicio de la RT con un margen de CTV de 2 cm
- CTV: 3 a 5 cm longitudinalmente y 2 cm lateralmente en los tumores de las extremidades (evitar las epífisis si es posible).
- PTV: 0,5 a 1,0 cm de ampliación respecto el CTV teniendo en cuenta los movimientos de los órganos y las técnicas de contención

Pueden aplicarse márgenes más pequeños en tumores del tronco o de la cabeza y el cuello. En las lesiones de la pared torácica o pélvicas, solo es necesario el tumor residual (áreas no infiltrantes) con un margen de seguridad de aproximadamente de 2-5 cm según el sitio del tumor y las estructuras adyacentes.

CONDROSARCOMAS

Los condrosarcomas se producen a partir de las matrices de cartílago, sin osteoide y pueden aparecer a cualquier edad, pero son más frecuentes en adultos. La pelvis y el fémur proximal son los sitios primarios más comunes. El condrosarcoma convencional del hueso constituye aproximadamente el 85% de todos los condrosarcomas y se dividen de la siguiente manera:

- 1) Lesiones primarias o centrales derivadas de un hueso con apariencia normal preformado del cartílago
- 2) Tumores secundarios o periféricos que surgen o se desarrollan a partir de lesiones de cartílago benigno preexistentes, como los encondromas o de la porción cartilaginosa de un osteocondroma. Se ha relatado transformación maligna en pacientes con enfermedad de Ollier (encondromatosis) y síndrome de Maffucci (encondromatosis asociada a hemangioma de tejidos blandos). Los tumores periféricos o secundarios suelen ser de grado bajo con metástasis poco frecuentes. Aproximadamente la mitad de los casos de condrosarcoma y casi todos los casos de enfermedad de Ollier y síndrome de Maffucci están relacionados con mutaciones del isocitrato deshidrogenasa (IDH1 o IDH2)⁵⁰⁻⁵¹.

Los síntomas del condrosarcoma suelen ser leves y dependen del tamaño y la ubicación del tumor. Los pacientes con lesiones pélvicas o axiales típicamente se presentan más tarde, ya que el dolor tiene un inicio más insidioso y a menudo ocurre cuando el tumor ha alcanzado un tamaño significativo. Radiografías simples muestran calcificación y destrucción ósea. Será la resonancia magnética que nos mostrará la afectación intramedular, así como la extensión extraósea del tumor. Las lesiones secundarias surgen de lesiones preexistentes. Las radiografías seriadas demostrarán un lento aumento de tamaño del osteocondroma o encondroma. Un "casquete" de cartílago que mida más de 2 cm en una lesión preexistente o un crecimiento después de la madurez esquelética debe suscitar la sospecha de transformación sarcomatosa

Tratamiento:

El condrosarcoma es típicamente un tumor de crecimiento lento y empíricamente se considera relativamente resistente a las radiaciones. El patrón de crecimiento es localmente invasivo, rara vez hacen metástasis. La cirugía es el componente clave del manejo multidisciplinario⁵²; sin embargo, la localización típicamente central de estos tumores a menudo impide la escisión quirúrgica completa. El riesgo de recurrencia local se correlaciona con el grado histológico. El tratamiento con quimioterapia adyuvante está reservado para condrosarcomas desdiferenciados y dentro de ensayos clínicos. La RT adicional previene eficazmente la recurrencia local.

Se recomienda la RT a dosis altas, después de una cirugía inadecuada con márgenes afectos, o en tumores de alto grado y/o irresecables. No existe indicación de radioterapia en resecciones R0. El uso de RT (preoperatoria o postoperatoria) complementaria a la cirugía se asoció con un control local excelente y duradero de los tumores que no son susceptibles de resección quirúrgica amplia. Un estudio prospectivo de pacientes con condrosarcomas del sacro, columna vertebral y columna toracolumbar tratados con RT con haz de protones externo a dosis altas obtuvieron SG a 4 años del 72% y más de la mitad de los pacientes (58%) con control local de la enfermedad.

Se sugiere tratar a los pacientes con RT en el momento del diagnóstico para reducir la probabilidad de progresión local y con técnicas especiales como RT de intensidad modulada (IMRT), protones, iones de carbono u otros iones pesados; o la radiocirugía estereotáctica (SRS) para permitir una dosis alta con la mínima irradiación del tejido sano.

En ocasiones, se puede recomendar la citorreducción del tumor, cirugía de bulking, sin intentar obtener una resección completa del tumor para evitar una morbilidad inaceptable de la cirugía y facilitar la radioterapia. El volumen del tumor residual se correlaciona con el resultado

Dosis:

Generalmente se recomienda RT a dosis relativamente altas, la dosis mínima debe ser de 60 Gy, siendo preferible dosis más altas de 70 Gy. La dosis por fracción es la estándar de 2 Gy, y no debe ser inferior a 1,8 debido a la relativa radorresistencia de los condrosarcomas. Una propuesta de dosis es la siguiente:

- Bajo grado e intracompartamental:
 - Irresecable:
 - RT (> 70 Gy) con técnicas especiales.
- Alto grado, células claras o extracompartimental
 - Resecable:
 - RT preoperatoria si es probable que haya márgenes positivos 50,4 Gy seguidos de
 - RT postoperatoria individualizada hasta llegar a una dosis de:
 - R1: 70 Gy
 - R2: 72-78 Gy
 - RT postoperatoria: para el subtipo de alto grado / desdiferenciado:

- R1: 70 Gy
- R2: > 70 Gy
- Irresecable: > 70 Gy con técnicas especiales.

Definición de Volúmenes:

No existen unas guías específicas, depende de la técnica normalmente en el caso de fotones se extrapola de las definiciones del Osteosarcoma.

- GTV preop o postoperatorio se define como la extensión macroscópica del tumor observado en la TC o resonancia magnética.
- CTV incluye un margen de seguridad de 5 a 10 mm alrededor del GTV, con posibles adaptaciones menores según la situación anatómica y presencia de barreras naturales.
- PTV con el fin de compensar el impacto externo de los movimientos que varía de 5-10mm según la localización para los fotones, y a 3 mm los protones.

CORDOMA

Se desarrollan a partir de elementos notocordales persistentes y se originan en el sacro (50%), la base del cráneo (30%) y resto de la columna (20%). Los extraesqueléticos son muy raros. Es un tumor localmente invasivo, típicamente de bajo grado y con poca frecuencia (alrededor del 5%) se presentan como dediferenciados. Las metástasis se desarrollan en el 30-40% de los pacientes, típicamente al final de la trayectoria de la enfermedad y por lo general después de una recidiva local. Las localizaciones de las metástasis más frecuentes son los pulmones, hígado, huesos.

La RT mejora el control local y puede utilizarse como tratamiento adyuvante o en tumores irresecables con finalidad radical⁵³. De manera similar al condrosarcoma, la dosis para la enfermedad macroscópica debe alcanzar los 70 Gy o más, usando una dosis fraccionada de 1.8 - 2.0 Gy. La terapia con fotones combinada con cirugía da como resultado tasas de control local elevadas, correlacionadas con el volumen de tumor residual después de una resección incompleta. En el cordoma de la base del cráneo o de la columna cervical superior, existe evidencia de la eficacia de la escala de dosis permitida mediante la aplicación de la terapia de protones

BIBLIOGRAFÍA

1. Burningham Z, Hashibe M, Spector L and Schiffman JD. The Epidemiology of Sarcoma Res. 2012; 4;2(1):14-29.
2. Stiller CA, Trama A, Brewster DH, Verne J, Bouchardy C, Navarro C, Chirlaque MD, Marcos-Gragera R, Visser O, Serraino D, Weiderpass E, Dei Tos AP, Ascoli V; RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the

RARECARE project. Cancer Epidemiol. 2014 Dec;38(6):670-8. doi: 10.1016/j.canep.2014.09.009. Epub 2014 Oct 22

3. Fletcher CDM, et al World Health Organization Classification of tumour soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
4. Brennan M, et al RARECARE (2012) Eurocare 4,5. Ann Surg 2014 ;260:417.
5. Borden EC, Baker LH, Bell RS, et al. Soft tissue sarcomas of adults: State of the translational science. Clin Cancer Res 2003; 9:1941.
6. Sommerville SMM, et al. ANZ J Surg. 2005;75:803.
7. Weiss SW Am J SurgPath .1992;16:1051.
8. Roberge D, et al. Radiother Oncol.2010; 97:404.
9. Fletcher CDM, et al World Health Organization Classification of tumour soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
10. Deyrup AT, et al. Histopath.2006; 48:42.
11. Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
12. O'Sullivan et al Pre-Op versus Post-Op RT in STS of the Limbs: A Randomized Trial, Lancet 2002; DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9)
13. Xavier García Del Muro, Javier Martín, Joan Maurel, et al., en representación del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas. Med Clin (Barc). 2011;136(9):408.e1–408.e18
14. Helman LJ, et al. Nature Reviews. Cancer 2003;3:685
15. Andrew Bishop, MD; B. Ashleigh Guadagnolo, MD. Sarcoma. Daniel D. Camberland, MD. Pocket Guide to Radiation Oncology. New York: Ed: demos MEDICAL; 2016. 189-193.
16. The Treatment of Soft-Tissue of the Extremities: prospective Randomized Evaluations (Rosenberg, Ann Surg 1982; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1352604/>)
17. RTOG Contouring Consensus (Wang, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.038) and Review of RT for Extremity STS (Haas, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.062)

18. SEER Cancer Statistics Fact Sheets: Bone and Joint Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018
19. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, editors. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: France IARC Press; 2013
20. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorode-oxy-d-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1113–7
21. Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:15-32.
22. Calvert GT, Randall RL, Jones KB, et al. At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. *Sarcoma* 2012;2012:152382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22550413>.
23. Martin JW, Squire JA, Zielenska M. The genetics of osteosarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:627254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685381>.
24. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978757>.
25. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, editors. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: France IARC Press; 2013.
26. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop*. 1980;53:106–20.
27. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn. New York, NY: Springer 2010.
28. Delaney T, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Dean S, Yeap BY, McManus P, Rosenberg AE, Nielsen GP, Harmon DC, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):732–9.
29. K. Raskin, and others. Treatment of unresectable osteosarcoma with proton therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2009; 75(3).(Abst 2770).
30. Blattmann C, Oertel S, Schulz-Ertner D, Rieken S, Haufe S, Ewerbeck V, Unterberg A, Karapanagiotou-Schenkel I, Combs SE, Nikoghosyan A,

31. et al. Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma. *BMC Cancer*. 2010;10:96. doi:10.1186/1471-2407-10-96.
32. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G, Mazon JJ, Habrand JL. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery*. 2004;55:1252–60.
33. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, Schuller JC, Pedroni E, Goitein G. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(4):1111–8.
34. Yasuda M, Bresson D, Chibbaro S, Cornelius JF, Polivka M, Feuvret L, Takayasu M, George B, et al. Chordomas of the skull base and cervical spine: clinical outcomes associated with a multimodal surgical resection combined with proton-beam radiation in 40 patients. *Neurosurg Rev*. 2012;35(2):171–8.
35. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555-581
36. Antonescu CR, Huvos AG. Low-grade osteogenic sarcoma arising in medullary and surface osseous locations. *Am J Clin Pathol* 2000;114 Suppl:S90-103.
37. Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, et al. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer* 1996;78:2136-2145.
38. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 1999;85:1044-1054.
39. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. High-grade surface osteosarcoma: a review of 25 cases from the Rizzoli Institute. *Cancer* 2008;112:1592- 1599.
40. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Suit HD: Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 61(2):492-498.
41. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, Schomberg P, Bielack S: The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer treatment and research* 2009, 152:147-164.

42. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, Ebb DH, Choy E, Raskin KA, Liebsch N et al: Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011, 117(19):4522-4530.
43. Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T et al: Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 82(5):2125-2131.
44. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994;331:294-299
45. Denny CT. Gene rearrangements in Ewing's sarcoma. *Cancer Invest* 1996;14:83-88.
46. Burchill SA. Molecular abnormalities in Ewing's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1675-1687.
47. Casey DL, Meyers PA, Alektiar KM, Magnan H, Healey JH, Boland PJ, Wolden SL: Ewing sarcoma in adults treated with modern radiotherapy techniques. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2014, 113(2):248-253.
48. Serlo JA, Helenius IJ, Sampo M, Vettenranta K, Saarinen-Pihkala UM, Kivivuori SM, Riikonen P, Kivioja A, Bohling T, Kallajoki M et al: Ewing's sarcoma family of tumors in Finland during 1990-2009: a population-based study. *Acta Oncol* 2013, 52(4):767-775.
49. Amary MF, Damato S, Halai D, et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet* 2011;43:1262-1265.
50. Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet* 2011;43:1256-1261
51. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martinez S, Brigman BE: The clinical management of chondrosarcoma. *Current treatment options in oncology* 2009, 10(1-2):94-106.
52. Potluri S, Jefferies SJ, Jena R, Harris F, Burton KE, Prevost AT, Burnet NG: Residual postoperative tumour volume predicts outcome after high-dose radiotherapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and spine. *Clinical oncology* 2011, 23(3):199-208
53. Scandinavian Sarcoma Group SSG XXIV Recommendations for Radiotherapy in Bone- and Soft Tissue Sarcoma. (2015), (December), 1–48.

54. Duriseti, S., Kavanaugh, J., Goddu, S., Price, A., Knutson, N., Reynoso, F., ... Spraker, M. B. (2021). Spatially fractionated stereotactic body radiation therapy (Lattice) for large tumors. *Advances in Radiation Oncology*, 6(3), 100639. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.100639>
55. Gronchi, A., Miah, A. B., Dei Tos, A. P., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., ... Stacchiotti, S. (2021). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 32(11), 1348–1365. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
56. Strauss, S. J., Frezza, A. M., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R., ... Stacchiotti, S. (2021). Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*, 32(12), 1520–1536. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>